FARMACOLOGÍA HUMANA

QUINTA EDICIÓN

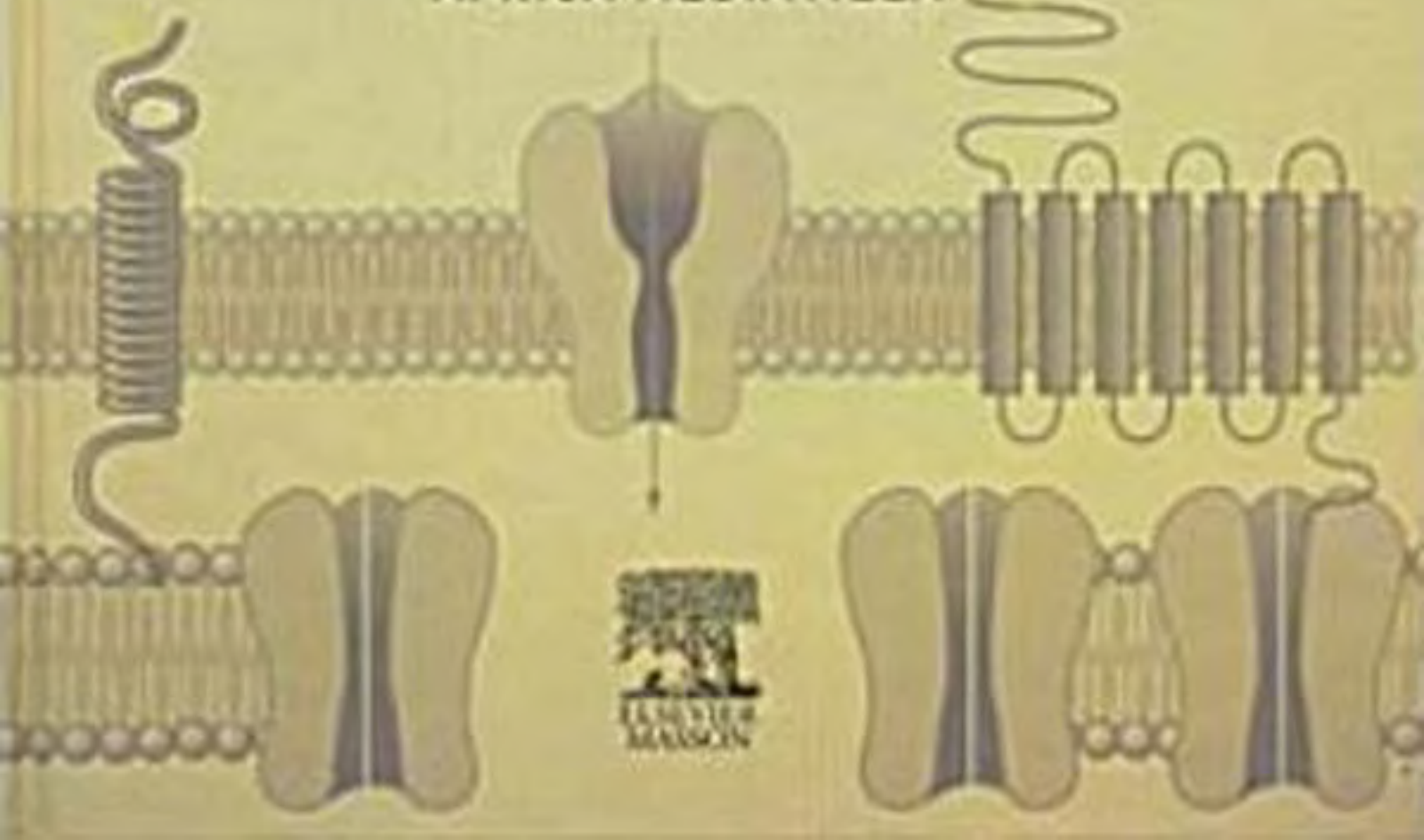
Director

JESÚS FLÓREZ

Directores asociados

JUAN ANTONIO ARMIJO

ÁFRICA MEDIAVILLA



FARMACOLOGÍA HUMANA

5.ª edición

FARMACOLOGÍA HUMANA

5.ª edición

Director

JESÚS FLÓREZ

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Directores asociados

Juan Antonio Armijo

Catedrático de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Jefe de Sección de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

África Mediavilla

Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Adjunto, Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

http://booksmedicos.org

ELSEVIER
MASSON

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

A nuestros maestros
A nuestros discípulos
A nuestros colegas

Índice de capítulos

Colaboradores XI
Prefacio a la quinta edición XV

1 Farmacología: concepto y objetivos 1
J. Flórez

SECCIÓN I

PRINCIPIOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

2 Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor 7
A. Pazos

3 Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares 19
J. Flórez y J. Sallés

4 Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos 57
J.A. Armijo

5 Metabolismo de los fármacos 87
C. del Arco y J. Flórez

6 Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos 101
J.A. Armijo y J. Adín

7 Reacciones adversas a los medicamentos y farmacovigilancia 129
M.A. de Cos, J. Flórez y J.A. Armijo

8 Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos 147
J.A. Armijo y M.B. Sánchez

9 Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos 185
J.A. Armijo

10 Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas 213
M.A de Cos

11 Ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos y estudios farmacoeconómicos 229
J.A. Armijo

12 Cumplimiento terapéutico e información sobre medicamentos 247
J.A. Armijo

SECCIÓN II

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y PERIFÉRICO

13 Farmacología general del sistema nervioso autónomo 261
J. Flórez

14 Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos 269
C. González-García, E.D. Martín y M. Fernández

15 Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos 287
V. Ceña e I. Posadas

16 Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos 295
J.A. García-Sevilla y J.J. Meana

17 Fármacos que modifican la actividad simpática 321
J.J. Meana y J.A. García-Sevilla

18 Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares 337
A. Badia y J.E. Baños

19 Anestésicos locales 355
M.A. Hurlé

SECCIÓN III

MEDIADORES CELULARES, INFLAMACIÓN E INMUNIDAD

20 Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña 367
A. Pazos

21 Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas 391
J.V. Esplugues y M.D. Barrachina

22 Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos 407
E. Morcillo, M.J. Sanz y J. Cortijo

23 Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos 421
M. Feria

24 Farmacología de la respuesta inmunitaria 457
M.A. de Cos y J. Merino

SECCIÓN IV

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

25 Neurotransmisión en el sistema nervioso central 495
J. Flórez y A. Pazos

26 Fármacos analgésicos opioides 523
J. Flórez

27 Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño 543
M.A. Hurlé, J. Monti y J. Flórez

28 Fármacos anestésicos generales 567
M.A. Hurlé

29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos 579
J.A. Armijo y J.L. Herranz

30 Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos 607
A. Pazos y J. Pascual

31 Fármacos antipsicóticos neurolépticos 629
J. Flórez

32 Fármacos antidepresivos y antimaníacos 647
J. del Río y J. Flórez

33 Farmacodependencias 663
F.J. Ayesta, M. Rodríguez y J. Santamaría

34 Farmacología de las demencias y las conductas anormales 691
J. Jordán, P. Abizanda, M.F. Galindo y J. Flórez

SECCIÓN V

APARATO CIRCULATORIO

35 Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos 709
J. Tamargo y E. Delpón

36 Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, inhibidores neurohumorales y diuréticos 725
J. Tamargo y E. Delpón

37 Fármacos antagonistas del calcio 737
F. Abad-Santos, D. Ochoa y A.G. García

38 Fármacos antiarrítmicos 749
J. Tamargo y C. Valenzuela

39 Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis 771
A. Sánchez-García, J. Sáiz y J. Flórez

40 Fármacos antianginosos 793
J.M. Baeyens

SECCIÓN VI

APARATO RESPIRATORIO

41 Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores ... 809
M.A. Hurlé

42 Fármacos antitusígenos y mucolíticos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración 827
J. Flórez

SECCIÓN VII

APARATO DIGESTIVO

43 Farmacología de la motilidad gastrointestinal .. 841
J. Flórez y J.V. Esplugues

44 Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva 867
J.V. Esplugues, M. Martí y J. Flórez

SECCIÓN VIII

MEDIO INTERNO

45 Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis 891
M.C. Sedano y J. Flórez

46 Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético 919
J. Flórez

47 Fármacos diuréticos 931
J. Flórez y J. A. Armijo

48 Expansores plasmáticos. Nutrición artificial 947
J.A. Amado y J. Flórez

SECCIÓN IX

HORMONAS, METABOLISMO, VITAMINAS

49 Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas .. 959
J.A. Amado y J. Flórez

50 Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos y acuaréticos. Farmacología uterina 983
J. Flórez y J.A. Amado

51 Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales..... 995
J.A. Amado y J. Flórez

52 Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos..... 1023
J. Flórez

53 Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos .. 1039
J.A. Amado y J. Flórez

54 Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón .. 1051
J.C. Flórez, J. Freijanes y J. Flórez

55 Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad 1073
J. Flórez y J. Freijanes

56 Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación 1093
J. González-Macías y J. Flórez

57 Fármacos hipouricemiantes y antigotosos..... 1107
J. Flórez

58 Vitaminas liposolubles e hidrosolubles 1113
J. Flórez

SECCIÓN X

CRECIMIENTO NEOPLÁSICO

59 Quimioterapia antineoplásica..... 1129
J. Flórez

SECCIÓN XI

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

60 Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos 1175
A. Mediavilla, J. Flórez y J.M. García-Lobo

61 Antibióticos β-lactámicos 1197
A. Mediavilla y J.M. García-Lobo

62 Antibióticos aminoglucósidos..... 1221
A. Mediavilla

63 Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas 1233
A. Mediavilla

64 Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos..... 1243
A. Mediavilla, J.R. Azanza y J. Honorato

65 Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos 1265
J.R. Azanza, B. Sádaba, A. Mediavilla y J. Flórez

66 Farmacología de las infecciones por micobacterias 1285
A. Mediavilla, J.M. García-Lobo y J. Flórez

67 Fármacos antifúngicos 1301
A. Mediavilla, G. Peralta y J. Flórez

68 Farmacología de las infecciones por virus, no VIH 1317
S. Echevarría y A. Mediavilla

69 Farmacología de las infecciones por virus, VIH 1337
S. Echevarría y A. Mediavilla

70 Fármacos antiparasitarios: protozoos y helmintos 1361
J. Flórez

SECCIÓN XII

MISCELÁNEA

71 Metales: toxicología y antídotos..... 1391
J. Flórez

72 Farmacología dermatológica 1403
J.N. Boada

73 Terapia génica 1425
J.M. Arán

APÉNDICES

CORRESPONDENCIA ENTRE NOMBRES GENÉRICOS DE LOS FÁRMACOS COMERCIALES Y NOMBRES DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS EN ESPAÑA

Apéndice A
Nombre genérico - especialidades farmacéuticas 1449

Apéndice B
Especialidades farmacéuticas - nombre genérico..... 1461

Índice alfabético 1479

Colaboradores

Francisco Abad-Santos

Profesor Titular de Farmacología (habilitado);
Farmacólogo clínico,
Servicio de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,
Hospital de la Princesa, Madrid

Pedro Abizanda

Jefe de Sección,
Servicio de Geriatría,
Complejo Hospital Universitario de Albacete, Albacete

Javier Adín

Profesor Asociado de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Facultativo Especialista,
Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

José Antonio Amado

Catedrático de Medicina,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Adjunto, Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Josep M. Arán

Hospital Duran i Reynals,
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge,
Centro de Genética Médica y Molecular,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Juan Antonio Armijo

Catedrático de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Jefe de Sección de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

F. Javier Ayesta

Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander

José Ramón Azanza

Profesor Adjunto de Farmacología;
Consultor, Servicio de Farmacología Clínica,
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona

Albert Badia

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología,
Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona,
Bellaterra, Barcelona

José Manuel Baeyens

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada

Josep-Eladi Baños

Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud,
Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida,
Universitat Pompeu Fabra,
Parque de Investigación Biomédica, Barcelona

María Dolores Barrachina

Profesora Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad de Valencia, Valencia

José N. Boada

Catedrático de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna;
Jefe del Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife

Valentín Ceña

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Ciencias Médicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha,
Albacete

Julio Cortijo

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y Odontología,
Consorcio Hospital General Universitario,
Universidad de Valencia, Valencia

María Ángeles de Cos

Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Adjunto, Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Carmen del Arco

Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander

Joaquín del Río

Profesor Ordinario de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Eva Delpón

Profesora Titular de Escuela Universitaria,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

Santiago Echevarría

Profesor Asociado de Medicina Interna,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Adjunto, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Juan Vicente Esplugues

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina
y de Odontología, Universidad de Valencia, Valencia

Manuel Feria

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife

Miriam Fernández

Contratada Posdoctoral,
Departamento de Ciencias Médicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha,
Albacete

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

José C. Flórez

Assistant in Medicine,
Diabetes Unit and Center for Human Genetic Research,
Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

Julio Freijanes

Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Jefe de Sección, Servicio de Endocrinología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

María F. Galindo

Investigadora FIS,
Unidad Pfizer Castilla-La Mancha de
Neuropsicofarmacología Translacional,
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete,
Albacete

Antonio G. García

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,
Madrid

Juan María García-Lobo

Catedrático de Microbiología,
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Jesús A. García-Sevilla

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Biología,
Facultad de Ciencias, Universidad de las Islas Baleares,
Palma de Mallorca

Carmen González-García

Catedrática de Farmacología,
Farmacóloga Clínica,
Departamento de Ciencias Médicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha,
Albacete

Jesús González-Macías

Catedrático de Patología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Jefe del Departamento de Medicina Interna,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

José Luis Herranz

Profesor Titular de Pediatría,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Sección de Neuropediatría,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Jesús Honorato

Profesor Agregado de Pediatría;
Director, Servicio de Farmacología Clínica,
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra,
Pamplona

María A. Hurlé

Catedrática de Farmacología,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Joaquín Jordán

Departamento de Ciencias Médicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha,
Albacete

Miguel Martí

Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de
Valencia, Valencia

Eduardo D. Martín

Investigador Programa Ramón y Cajal,
Centro Regional de Investigaciones Biomédicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha,
Albacete

J. Javier Meana

Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad del País Vasco;
CIBER de Salud Mental CIBERSAM, Leioa, Vizcaya

África Mediavilla

Profesora Titular de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Adjunto, Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Jesús Merino

Profesor Titular de Inmunología,
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Jaime Monti

Catedrático de Farmacología y Terapéutica,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Montevideo,
Montevideo, Uruguay

Esteban Morcillo

Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y de Odontología,
Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario,
Universidad de Valencia, Valencia

Dolores Ochoa

Farmacóloga Clínica,
Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital de la Princesa,
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

Julio Pascual

Profesor Asociado de Medicina,
Jefe del Servicio de Neurología,
Hospital Clínico Universitario, Universidad de Salamanca,
Salamanca

Ángel Pazos

Catedrático de Farmacología,
Director, Departamento de Fisiología y Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,
Santander

Galo Peralta

Servicio de Medicina Interna, Hospital Sierrallana;
Director, Instituto de Formación Marqués de Valdecilla
(IFIMAV), Santander

Inmaculada Posadas

Investigadora Ramón y Cajal,
Departamento de Ciencias Médicas,
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha,
Albacete

Miriam Rodríguez

Psicóloga, Unidad de Tabaquismo,
Universidad de Cantabria, Santander

Belén Sádaba

Colaboradora Clínica,
Servicio de Farmacología Clínica,
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona

Jesús Sáiz

Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense,
Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba

Joan Sallés

Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria

M.ª Blanca Sánchez

Colaboradora Honorífica de Farmacología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria;
Médico Facultativo Especialista,
Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Adela Sánchez-García

Catedrática de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Toxicología y Medicina Legal y Forense,
Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba,
Córdoba

Javier Santamaría

Médico, Unidad Asistencial de Drogodependencias,
Gobierno de Cantabria, Santander

María Jesús Sanz

Profesora Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad de Valencia, Valencia

María del Carmen Sedano

Médico Adjunto, Servicio de Hematología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander

Juan Tamargo

Catedrático de Farmacología,
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense,
Madrid

Carmen Valenzuela Miranda

Investigadora Científica,
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols,
Madrid

Prefacio a la quinta edición

La razón de ser de la farmacología es el paciente. Porque, si no hay paciente, el fármaco deja de serlo y se devalúa en una molécula química, sin más. Transmitir al estudiante esta idea seminal, y hacerlo al compás que marca el avance de la ciencia biológica, es el gran reto que nos tenemos que imponer quienes estamos comprometidos con la transmisión de la herencia farmacológica a las nuevas generaciones, que han de asimilarla y utilizarla al servicio de sus pacientes. El objetivo último de toda docencia de la farmacología ha de ser el análisis de la realidad del paciente que ingiere o introduce una determinada sustancia activa. Es un binomio que no podemos soslayar, porque siendo los profesores los depositarios de la confianza de la sociedad, con vistas a la formación de profesionales expertos y fiables, nuestra última responsabilidad es formar a nuestros alumnos para que tomen decisiones terapéuticas correctas a la cabecera o en la consulta de un paciente concreto y determinado.

Ciertamente, la quinta edición de *Farmacología humana* intenta asumir ese principio y trata de expresarlo de forma sensible. Para ello ha extendido ampliamente, en fondo y forma, toda la materia relacionada con la correcta utilización y aplicación de los fármacos a los pacientes, y la ha ubicado en la primera sección de la obra. El mensaje al lector es claro: utilice esa información cuando proceda o más le convenga, pero no prescinda de ella; no es un mero apéndice.

Renovar un texto científico cada cinco años se convierte en la tarea apasionante de observar, contemplar y disfrutar del ingenio humano que penetra, busca y encuentra vetas inéditas de la realidad biológica. Pero si ese texto tiene que abordar la farmacología, su renovación exige el valor añadido de descubrir nuevos aspectos, no sólo del mundo del fármaco en sí considerado sino del mundo estimulante de la ciencia clínica en lo que atañe a la patogenia. Por eso no cabe imaginar un progreso en el conocimiento patogénico sin un avance paralelo en el progreso terapéutico, y viceversa. En lo posible, si bien muy lejos de alcanzar un resultado óptimo, hemos intentado actualizar aquellos conocimientos patogénicos que resultan indispensables para comprender las actuales orientaciones terapéuticas, sea con fármacos antiguos que consiguen nuevas aplicaciones, sea con fármacos cuyo diseño ha sido esculpido en el molde de la molécula implicada en el proceso patológico: desde la insuficiencia cardíaca hasta el cáncer; desde la inmunidad y la inflamación hasta la demencia; desde el asma hasta la diabetes; desde la epilepsia hasta los trastornos de ansiedad y depresión; desde el sueño hasta el sida; desde la esquizofrenia a la úlcera gastroduodenal, la hipertensión arterial o la enfermedad tromboembólica.

La presente edición sigue la tradición de las anteriores. No se limita a ofrecer al estudiante la información escueta y estilizada que le sirva para superar un examen. Desea ofrecer una visión más ambiciosa del saber farmacológico como herramienta fundamental de la terapéutica, en ese marco fascinante que contempla el panorama biológico tal como hoy y ahora lo apreciamos. La actitud del docente y su habilidad orientadora serán los que marquen las prioridades informativas en cada momento. Pero, además, el profesional liberado de la urgencia académica puede encontrar abundante información que le permita saborear las nuevas orientaciones del discurso biológico. Y así, además de evidenciar la explosión en la utilización de monoclonales, ha de irse familiarizando con conceptos de previsible importancia como el agonismo inverso o el receptor quimera.

Ha sido un placer constatar hasta qué punto las ideas aquí vertidas forman parte del pensamiento de los directores asociados y de los numerosos colaboradores, antiguos y nuevos, que han intervenido con rigor y perspicacia en la actualización de esta edición. A todos ellos deseo expresar mi agradecido reconocimiento.

Nos satisface, por último, incorporar la quinta edición de esta obra, de la mano de Elsevier Masson, al acerbo editorial de una empresa tan pujante y pionera en el mundo de la información científica internacional. El entusiasmo —y paciencia— de sus profesionales han sido decisivos para culminar el fruto de un trabajo auténticamente colectivo.

Santander, junio de 2008

JESÚS FLÓREZ

1 Farmacología: concepto y objetivos

J. Flórez

1. Concepto de farmacología

La farmacología nace del deseo incoercible de los seres humanos por mejorar o suprimir el daño y la enfermedad, y hunde sus raíces y fundamenta sus bases cada vez más sólidas en el conocimiento científico de la realidad biológica. Esas dos cualidades intrínsecas, deseo de aliviar y fundamento científico, hacen de la farmacología la disciplina empírica que alimenta —más que ninguna otra— la esperanza con que se nutre el rumbo de la vida humana.

La farmacología es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos. *Fármaco* es, en sentido amplio, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo. En sentido más restringido, y en el que se considerará en esta obra, es toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.

Si se atiende a la terminología oficiosa de la legislación española, *fármaco* o *sustancia medicinal* es toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento; es decir, un fármaco es el principio activo del medicamento. *Medicamento* es la sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a ser utilizadas en personas o animales, que tenga propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas, es decir, el medicamento es el principio activo (o el conjunto de ellos) elaborado por la técnica farmacéutica para su uso medicinal. *Especialidad farmacéutica* es el medicamento de composición e información definidas, y de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, es decir, el envasado o el preparado concreto que se adquiere en la farmacia.

Así entendida la farmacología, su espectro abarca todos los aspectos relacionados con la acción del fármaco: el origen, la síntesis, la preparación, las propiedades, las acciones desde el nivel molecular hasta el organismo completo, su manera de situarse y moverse en el organismo, las formas de administración, las indicaciones terapéuticas y las acciones tóxicas. Se convierte, pues, en un campo multidisciplinario que admite desde el biólogo molecular hasta el médico terapeuta.

En el contexto de la formación del estudiante y del profesional, la farmacología ofrece la posibilidad de conocer las acciones y las propiedades de los fármacos de manera que puedan ser prescritos y aplicados a los enfermos con rigor, con la máxima seguridad y en óptimas condiciones. Los niveles de conocimiento pueden ser variados en función de las aptitudes y exigencias de cada persona y de cada profesión relacionada con la terapia farmacológica. Pero, dados los notorios avances en el conocimiento de los mecanismos por los cuales los fármacos interactúan con las moléculas de las células, la farmacología ofrece una particular oportunidad para profundizar en el conocimiento de la biología y de la fisiología, de la patología y de la toxicología.

2. Objetivos y divisiones de la farmacología

La farmacología no sólo considera las acciones de los fármacos sobre el organismo, sino también las acciones del organismo sobre el fármaco: no es posible estudiar a un fármaco si no es en el contexto de un determinado individuo, y en ese sentido se puede afirmar que no hay farmacología real si no hay terapia. El objetivo primordial de la farmacología es beneficiar al paciente y hacerlo de un modo tan racional y estricto como el que suele seguirse para llegar a un buen diagnóstico. Eso sólo se consigue si previamente existe un profundo conocimiento de qué hacen los fármacos, cómo lo hacen en la situación patológica concreta del paciente y qué problemas pueden plantear. Para ello es preciso programar la acción terapéutica con el mismo esfuerzo que se aplica para desarrollar el proceso diagnóstico. El desarrollo de la química, la fisiología, la bioquímica, la biología molecular, la genética y la tecnología analítica ha permitido aislar productos enormemente activos de las fuentes naturales y, sobre todo, diseñar y sintetizar nuevos compuestos, analizar sus acciones y efectos a todos los niveles posibles de organización de la sustancia viva y conocer los procesos que siguen a su paso por el organismo. Esto ha significado una explosión en la producción de fármacos con gran actividad terapéutica, un cúmulo de información no siempre bien asimilable y, sobre todo, unas posibilidades de aplicación rigurosa, objetiva e individualizada a las características de cada paciente.

La enorme actividad biológica de los fármacos entraña un riesgo ineludible: el de la toxicidad. No hay fármaco que no la posea en mayor o menor grado. De ahí que todo acto terapéutico implique siempre un acto de decisión, mediante el cual se valore la relación entre el beneficio y el riesgo que el fármaco acarree, no de un modo impersonal y teórico sino

en función de las características y condiciones de cada paciente.

Aceptado el carácter pluridisciplinario de la ciencia farmacológica, cabe dividirla, por razones más de estrategia que de concepto, en las siguientes grandes áreas:

a) El fármaco en sí mismo considerado comprende las disciplinas de la farmacoquímica, la farmacotecnia, la farmacognosia, la galénica y la etnofarmacología.

b) El fármaco en su interacción con los organismos comprende las disciplinas de la farmacodinamia, la farmacocinética, la farmacogenética, la farmacometría y la cronofarmacología.

c) El fármaco en sus aplicaciones terapéuticas y consecuencias iatrógenas comprende la farmacología clínica, la terapia y la farmacotoxia. La toxicología, como se ha desarrollado en la actualidad, rebasa los límites de la ciencia farmacológica, aunque mantiene estrechas relaciones con ella.

No se pretende definir y analizar cada una de las disciplinas enumeradas, aunque es evidente la estrecha relación que existe entre las disciplinas de una y otra área; no se entiende, por ejemplo, la galénica sin considerar aspectos de farmacocinética o de farmacología clínica, etc. Si acaso, conviene insistir en que la gloria y la servidumbre de la ciencia farmacológica estriban, como ninguna otra, en una situación de cruce o de frontera entre múltiples ciencias básicas y las ciencias clínicas. No cabe hablar de fármaco sin hablar de función biológica, normal o patológica; como no cabe referirse a medicamento sin referirse a enfermedad.

A los efectos de la presente obra, pensada y elaborada para que los profesionales de diverso origen comprendan y aborden con rigor la utilización de los medicamentos en los pacientes, se destacarán sólo los conceptos que forman la trama constitutiva y vertebral de la explicación de los distintos grupos farmacológicos.

La *farmacodinamia* estudia las acciones y los efectos de los fármacos. Según sea el nivel al que se estudien, se puede subdividir, un tanto artificiosamente, en diversos títulos: farmacología fisiológica, bioquímica, molecular, etc. El objetivo último es conocer la interacción del fármaco a nivel molecular; pero no menos importante es conocer las consecuencias de dicha interacción en las células y los sistemas, así como en los grandes procesos de regulación. El análisis de la cuantificación de acciones y efectos farmacológicos en relación con la cantidad de fármaco que se aplique, tanto *in vitro* como *in vivo,* suele denominarse *farmacometría*.

La *farmacocinética* estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. Esto requiere el análisis de las concentraciones de fármacos y sus metabolitos en los líquidos orgánicos. El movimiento de los fármacos está sometido a leyes formulables por modelos matemáticos. Su conocimiento proporciona importante información para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco. Cuando las leyes se aplican a un individuo determinado, se realiza la farmacocinética clínica.

La *farmacología terapéutica* estudia la aplicación de los fármacos en el ser humano con la finalidad de curar o de alterar de forma voluntaria una función normal. Correlaciona la farmacodinamia con la fisiopatología, tiene en cuenta los principios de la farmacocinética y valora el índice beneficio/riesgo/coste. A su vez, puede distinguirse entre: *a)* la *farmacología clínica,* disciplina que analiza las propiedades y el comportamiento de los fármacos cuando son aplicados a un ser humano concreto, sano o enfermo, e investiga el uso racional de los medicamentos, y *b)* la *terapéutica,* que establece las pautas de tratamiento racional que deben seguirse en los diversos procesos patológicos.

La *toxicología* estudia los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos, así como los mecanismos y las circunstancias que favorecen su aparición. Dada la amplia definición de fármaco, la toxicología abarca toda la ciencia relacionada con los efectos nocivos de cualquier producto químico. Su importancia en el mundo actual es evidente por la agobiante difusión de compuestos químicos en productos agrícolas, industriales, atmósfera, etc., y por la nocividad inmediata o diferida de muchos de ellos. Desde el punto de vista del medicamento propiamente dicho, la toxicología se contempla como *patología iatrógena* que estudia las reacciones adversas y las enfermedades producidas por los medicamentos, tanto si se emplean con fines estrictamente terapéuticos como con fines suicidas.

Hace ya varias décadas se acuñó el término *farmacogenética* para explicar la influencia de la herencia sobre la respuesta a los fármacos o productos tóxicos. Con el avance espectacular de la biología y genética molecular y el conocimiento del genoma humano, se vislumbra la posibilidad de diseñar una terapia que se ajuste a las características génicas de cada individuo. En efecto, los genes condicionan la aparición y desarrollo de una determinada entidad y forma patológica, y condicionan el modo en el que el organismo manipula el medicamento que ha sido introducido, puesto que son los que regulan sus enzimas metabolizadoras específicas o las moléculas de transporte. Estos hechos han dado lugar al concepto de *farmacogenómica,* con el que se pretende definir el camino para diseñar y prescribir el fármaco que mejor se adapte molecularmente al «menú» génico de una persona.

Términos como *farmacología comparada, cronofarmacología, etnofarmacología,* etc., tratan simplemente de destacar aspectos particulares de la ciencia farmacológica.

3. Proceso terapéutico y farmacología clínica

Desde hace algunos años se ha incorporado como aportación novedosa en el ámbito sanitario el concepto de que la práctica de la medicina ha de estar fundamentada en datos y hechos contrastados y fidedignos *(evidence based medicine)*.

Hace ya más de un siglo que la farmacología ha tratado de aportar el rigor de sus métodos y evaluaciones para conseguir que la terapia se fundamente en pruebas, es decir, en los datos científicos conseguidos mediante la observación objetiva, los análisis y el análisis de estos análisis (metaanálisis). El impulso de la farmacología clínica con todo su acervo metodológico, ampliamente descrito en los primeros capítulos de esta obra, ha sido el factor fundamental en el avance de este proceso.

Para que el acto terapéutico cubra las condiciones de racionalidad que se le deben exigir en la época actual, es preciso que toda decisión prescriptiva sea el resultado de una elaboración en que se sepa responder a las siguientes preguntas:

a) ¿Penetra bien el fármaco en el paciente? Para ello se deben tener en cuenta las propiedades farmacéuticas del fármaco (fórmula y vía de administración) y la capacidad del enfermo para cumplir las órdenes prescriptivas.

b) ¿Llega el fármaco bien a su zona de acción? Esta pregunta está relacionada con la vertiente farmacocinética y sólo tiene buena respuesta si se conocen las características de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. Pero, además de conocerlas de modo general, a veces es necesario analizarlas en el enfermo particular, ya que determinados fallos terapéuticos no se deben a que el fármaco sea inadecuado, sino a que, en virtud de determinadas características del paciente o del fármaco, no se consiguen las concentraciones suficientes y durante el tiempo necesario para que pueda ejercer su acción terapéutica.

c) ¿Produce el fármaco el efecto farmacológico previsto? Hace referencia a las propiedades farmacodinámicas del fármaco. La respuesta adecuada a esta pregunta implica conocer bien las acciones y los efectos de los fármacos, pero ello no basta, porque existen circunstancias patológicas que alteran la respuesta a los fármacos. Por consiguiente, es preciso conocer también la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos por los que la propia enfermedad puede cambiar la acción del fármaco.

d) El efecto farmacológico, ¿se traduce en un efecto terapéutico o en un efecto tóxico? No siempre es posible responder de forma adecuada a esta elemental pregunta, a veces porque se desconocen todavía las acciones fundamentales de algunos fármacos cuya eficacia es todavía producto del empirismo, en otras ocasiones porque se duda que un claro efecto farmacológico sea realmente útil, es decir, relevante desde el punto de vista terapéutico. El hecho de que un fármaco no ataque el proceso causal de una enfermedad no implica que deba ser minusvalorado; en innumerables circunstancias, la acción sobre un síntoma se traduce en una acción terapéutica de primera magnitud. De hecho, pocos son los fármacos que suprimen primariamente una desviación patológica.

Es evidente que, a la vista del número creciente de fármacos activos, de los datos cada vez más numerosos sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y de sus peligros tóxicos, resulta cada vez más difícil reunir, valorar y retener toda la información para establecer una decisión terapéutica correcta. Éste es el motivo de que, al igual que ocurre en el proceso diagnóstico en que se utiliza abundantemente la colaboración de expertos en determinadas técnicas, vaya imponiéndose la realidad de que en el acto terapéutico también han de colaborar los expertos en fármacos, siempre que sean conscientes de su propia área de especialización y de sus limitaciones. Es así como se comprende la importancia que cobra la farmacología clínica, como ciencia y como especialidad médica, que trata de conseguir la óptima utilización de los medicamentos.

El uso óptimo de los medicamentos implica conseguir la mayor eficacia con la menor toxicidad y al menor coste. La *eficacia* es el efecto terapéutico objetivable en condiciones controladas. La *efectividad* es el efecto terapéutico objetivable en las condiciones habituales de utilización. La *eficiencia* es la efectividad conseguida al menor coste. *Beneficio* son los efectos beneficiosos, objetivos y subjetivos, derivados de un tratamiento farmacológico. La *toxicidad* designa los efectos indeseables que aparecen cuando se utilizan dosis altas, hay acumulación o en caso de intoxicación. Una *reacción adversa* es todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis normalmente utilizadas en el hombre. La *relación eficacia-toxicidad* es la valoración conjunta de la eficacia de un tratamiento farmacológico frente a su toxicidad. La *relación beneficio-riesgo* es la valoración de todos los efectos beneficiosos de un tratamiento farmacológico frente a sus riesgos. La *relación coste-beneficio* es la valoración de los beneficios de un tratamiento farmacológico frente a su coste y al coste de los riesgos que conlleva, en términos económicos. Por ello, son prioridades de la farmacología clínica como especialidad médica identificar los factores que alteran la respuesta a los fármacos, divulgar su importancia para que sean tenidos en cuenta, individualizar los tratamientos en función de esos factores y controlar la respuesta para reajustar el tratamiento en el caso de que no sea correcta.

Estas consideraciones obligan a exponer con precisión la temática relacionada con la individualización del tratamiento farmacológico (cap. 6), los programas de farmacovigilancia (cap. 7), la influencia de los estados fisiológicos y patológicos sobre la respuesta del medicamento (caps. 8 y 9), la realización de ensayos clínicos y los estudios sobre utilización (cap. 11) y la valoración del cumplimiento terapéutico y sistemas de información (cap. 12).

4. El medicamento como bien social

En el entorno social actual, el medicamento se ha convertido en un elemento que ejerce un impacto muy peculiar. Muchas de las expectativas que se crean a lo largo de la interacción entre médico y paciente se resuelven o transfieren hacia el medicamento, que aparece así mitificado. Incluso cuando el médico sabe que no hay remedio, recurre al medicamento-placebo al igual que en otras épocas se recurría a signos, sortilegios y conjuros. La confianza de la sociedad en el medicamento es, a todas luces, exagerada e injustificada.

El propio médico, aplastado algunas veces por una estructura sanitaria antihumana, coaccionado por una demanda de salud a toda costa y carente muchas veces del sosiego necesario para recabar y dar una información veraz e independiente, trata de escapar por el camino fácil de la prescripción. Además, la propia sociedad es la que cada vez fomenta más el uso del medicamento como recurso para alcanzar niveles crecientes de bienestar y calidad de vida, que nada tienen que ver con la enfermedad propiamente dicha, en lo que se ha denominado *proyección social del medicamento*. Todo ello sirve sólo para incrementar el consumo de medicamentos a niveles poco justificados.

A la vista de lo expuesto, no podemos olvidar que el medicamento posee un perfil económico insoslayable que lo introduce en el mundo de la oferta y la demanda. Las empresas farmacéuticas con proyección mundial son centros cuya capacidad científica e innovadora los ha constituido en motores indispensables del progreso sanitario de la humanidad. Alertas siempre al desarrollo científico y tecnológico que les toca vivir, han apostado en los últimos años de manera irreversible por los avances que logra la ciencia molecular. Y, de forma paralela al progreso en el descubrimiento de las bases genéticas de la enfermedad, se adentran en el intrincado universo de la terapia génica, como podrá apreciar el lector al final de esta obra.

Pero, al mismo tiempo, la industria farmacéutica corre el riesgo de caer en el juego de las presiones y los beneficios a toda costa y de fomentar un consumo innecesario de fármacos. Precisamente porque el medicamento no debe ser una mercancía más de consumo sino un producto capaz de beneficiar y de lesionar, su mundo debe ser estrictamente regulado por la sociedad a lo largo de sus diversas fases de producción, elaboración y utilización. Tanto mejor moneda será cuanto mejor —no necesariamente más— se regule su recto tráfico. De ahí la necesidad de controlar el producto; no sólo antes de salir al mercado a través de los ensayos clínicos en sus diversas fases, sino una vez que su uso ya ha sido aprobado. Estas exigencias ineludibles han promovido el desarrollo de nuevas formas de estudiar y analizar no sólo las acciones de los fármacos en sí mismos considerados, sino en su relación con la sociedad a la que pretenden servir. Así es como nace la *farmacoepidemiología,* que estudia tanto las consecuencias beneficiosas como las perjudiciales que los fármacos reportan de forma directa o indirecta a grupos poblacionales amplios, sean homogéneos o heterogéneos. En este sentido, los estudios multicéntricos cada vez más generalizados, realizados por decenas de profesionales repartidos por todo el mundo, obligados a unificar sus criterios diagnósticos y terapéuticos en un objetivo común, están consiguiendo resultados de profundo impacto que revelan datos de gran alcance sobre la eficacia real o pretendida de los fármacos, tanto en relación con la morbilidad de una determinada enfermedad como de su mortalidad. Al conseguir números elevados de pacientes en cada estudio, su tratamiento estadístico logra obtener, en relativamente poco tiempo, unas conclusiones que ofrecen líneas seguras de conducta.

La inevitable cara económica del medicamento ha forzado el desarrollo de una nueva disciplina: la *farmacoeconomía*. Estudia el coste del medicamento no sólo considerado en sí mismo, sino también en relación con el coste que representa la enfermedad (hospitalización, atención al paciente y baja laboral), y el que ha supuesto desarrollar, elaborar y promocionar el fármaco. Las inevitables consecuencias serán comparar costes y tomar decisiones. En esta «aldea mundial» en que lo económico protagoniza casi monstruosamente el acontecer diario de sus pueblos, no podían quedar marginados estos análisis. Lo que cabe pedir es que el sentido humano de la terapia no quede asfixiado por el rigor de los números. En este sentido, las políticas dirigidas a resguardar la existencia de «medicamentos huérfanos» en todos los países y a asegurar la disponibilidad de «medicamentos esenciales» para países con bajo índice de desarrollo constituyen signos inequívocos de primacía del sentido humano.

5. Una última aclaración

Al final de esta enumeración un tanto atosigante —a pesar de incompleta— sobre el discurrir de la ciencia y de la conducta relacionadas con el fármaco, fruto de las inquietudes y curiosidades que ha ido despertando en la sociedad, no se debe perder de vista que la razón fundamental de la administración de un fármaco nace en el seno de una relación concreta, peculiar y no pocas veces misteriosa: la de un ser humano que sufre y la de otro que intenta poner lo mejor de su conocimiento para aliviar o suprimir ese sufrimiento. La prescripción de un medicamento es una pieza —importante, probablemente, pero sólo una pieza— del complejo y humano acto terapéutico.

Al subrayar este aspecto no se deslegitima el conocimiento científico, la visión epidemiológica ni la constatación de su repercusión económica, pero se destaca que, por encima de todo, prima la acogida que el terapeuta presta al ser humano que sufre, al que trata de aliviar, entre otros medios, con unos productos que llamamos fármacos. Éstos jamás sustituyen —aunque creemos con seguridad que a menudo ayudan— a la influencia beneficiosa y terapéutica que reporta la cálida relación humana.

SECCIÓN I

Principios generales de acción de los fármacos

2 Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor

3 Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares

4 Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos

5 Metabolismo de los fármacos

6 Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos

7 Reacciones adversas a los medicamentos y farmacovigilancia

8 Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos

9 Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos

10 Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas

11 Ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos y estudios farmacoeconómicos

12 Cumplimiento terapéutico e información sobre medicamentos

2 Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor

A. Pazos

I. RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

1. Definición y funciones

Cuando se define un fármaco como una sustancia capaz de modificar la actividad celular, se está afirmando que el fármaco no origina mecanismos o reacciones desconocidos por la célula hasta entonces, sino que se limita a estimular o a inhibir los procesos propios de la célula.

Para ello, el fármaco primero debe asociarse a moléculas celulares con las cuales, y en razón de sus respectivas estructuras moleculares, pueda generar enlaces de unión que casi siempre son reversibles. Si la unión es muy intensa o el fármaco provoca grandes modificaciones en estas moléculas, puede hacerse irreversible.

Teóricamente, en los diversos órganos subcelulares existen innumerables moléculas con radicales capaces de asociarse al fármaco y formar un complejo. Con toda probabilidad, muchas de estas asociaciones no originan respuesta celular alguna: porque la molécula celular aceptora no es modificada por la molécula farmacológica en una forma que pueda repercutir sobre el resto de la célula o bien porque la función de la molécula aceptora del fármaco no es suficientemente importante para operar un cambio objetivable en la vida celular. Son sitios de *fijación inespecífica*.

Pero el fármaco se une también a otro tipo de moléculas que, una vez modificadas por él, originan cambios fundamentales en la actividad de la célula (equilibrio iónico, fenómenos de carácter metabólico, etc.), ya sea en el sentido de estimulación o en el de inhibición. Las diversas acciones de los fármacos se producen por estas modificaciones celulares. Las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar de forma selectiva, y que como consecuencia de ello generan una modificación constante y específica en la función celular, se denominan *receptores farmacológicos*.

Entre las moléculas celulares con potencial capacidad de comportarse como receptores farmacológicos se encuentran, lógicamente, aquellas dotadas en particular para mediar la comunicación intercelular, es decir, los receptores que reciben la influencia de los diferentes tipos de mediadores endógenos, como los neurotransmisores y cotransmisores, los neuromoduladores, las hormonas y otras moléculas que, liberadas por una célula, tienen capacidad de influir sobre la actividad de otra. Todas estas sustancias codifican la señal que han de transmitir a través de su receptor.

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo celular. Entre las respuestas funcionales que los receptores pueden desencadenar destacan:

a) Modificaciones en el flujo de iones y, como consecuencia, en los potenciales bioeléctricos, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos.

b) Cambios en la actividad de múltiples enzimas, cuando el receptor está conectado a estructuras membranosas o intercelulares capaces de mediar reacciones químicas, como fosforilación de proteínas, hidrólisis de fosfoinosítidos, etc.

c) Modificaciones en la síntesis y/o actividad de diversas proteínas, en el caso de receptores con capacidad de modificar los procesos de transcripción y síntesis proteicas.

La generación de la respuesta de un fármaco debida a la activación de su receptor requiere la puesta en marcha de un mecanismo efector que suele originar, como ya se ha señalado, un cambio en el flujo de un ion o en el nivel de un «segundo mensajero» químico. El receptor presenta, por lo tanto, dos funciones fundamentales: unir al ligando específico y promover la respuesta efectora. Las consecuencias moleculares de las interacciones con los receptores más importantes se analizarán en el capítulo 3.

La mayoría de los fármacos actúa mediante la unión a receptores específicos que poseen estas características y comparten las propiedades que se describen a continuación. Sin embargo, existen fármacos cuyos efectos se producen en virtud de su interacción con elementos intracelulares y extracelulares que no se pueden considerar receptores en sentido estricto, pero que se comportan como elementos *diana* de fármacos. Dentro de este grupo se incluyen: *a)* los fármacos que actúan inhibiendo la actividad de diversas enzimas (p. ej., la ATPasa Na^+/K^+-dependiente o la monoaminooxidasa); *b)* los quelantes, que fijan diversos cationes; *c)* los fármacos que son análogos estructurales de sustancias endógenas y que actúan como falsos sustratos de enzimas (p. ej., los análogos de bases púricas y pirimidínicas, con actividad antineoplásica); *d)* los fármacos que modifican la actividad de canales iónicos dependientes de voltaje, y *e)* los que interfieren en la actividad de los transportadores ligados a los sistemas de recaptación de los neurotransmisores (p. ej., los antidepresivos inhibidores del transporte de serotonina y/o noradrenalina).

2. Interacción entre el fármaco (ligando) y su receptor

2.1. Mecanismo de la interacción

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la *afinidad* elevada por «su» fármaco, con el que se fija aun cuando éste se encuentre en una concentración muy pequeña, y la *especificidad*, gracias a la cual puede distinguir una molécula de otra, aun cuando sean parecidas.

La *afinidad* se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. De forma excepcional se pueden formar enlaces covalentes que son los más firmes y que suelen originar interacciones irreversibles. El conocimiento detallado de las características estructurales de los diversos receptores (v. cap. 3) está permitiendo identificar los procesos de interacción molecular entre un ligando y su receptor específico.

En general, la fijación de un fármaco A a su receptor es de carácter reversible, por lo que puede aplicarse la fórmula:

$$A + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} AR$$

donde A equivale a moléculas de fármaco; R a número de receptores libres; AR a complejo fármaco-receptor o número de receptores ocupados, y k_1 y k_2 son las respectivas constantes de la velocidad de formación y desintegración del complejo. En equilibrio, las velocidades de formación y disociación son iguales:

$$[A] \cdot [R] \cdot k_1 = [AR] \cdot k_2, \text{ por lo que:}$$

$$\frac{[A] \cdot [R]}{[AR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_A \qquad [1]$$

K_A es la constante de disociación en equilibrio, un parámetro inverso a la afinidad.

Puesto que el número total de receptores $[R_t] = [R] + [AR]$, sustituyendo en **[1]** tendremos:

$$[A]\,[R_t] - [A]\,[AR] = K_A \cdot [AR], \text{ y}$$
$$[A]\,[R_t] = [AR]\,\left[[A] + K_A\right];$$

por lo tanto,

$$\frac{[AR]}{[R_t]} = \frac{[A]}{[A] + K_A}, \qquad [2]$$

o bien:

$$[AR] = \frac{[R_t]\,[A]}{[A] + K_A} \qquad [3]$$

Cuando la mitad de los receptores están unidos al fármaco, es decir:

$$[AR] = \frac{[R_t]}{2}, \text{ entonces}$$

$$[A] = K_A,$$

es decir, la concentración de fármaco necesaria para fijarse a la mitad de los receptores es igual a la constante de disociación en el equilibrio, inversa de la afinidad. Cuanto menor sea esta concentración, mayor será la afinidad de fijación. La afinidad de un fármaco por su receptor tiene que ser elevada, con valores acordes con los rangos de concentración alcanzados por ese fármaco en los tejidos.

En los últimos años se han ido acumulando diversas evidencias que sugieren la posibilidad de que algunos receptores de ligandos puedan encontrarse también en forma de dímero (RR). Esto implicaría que la interacción requeriría la unión de dos moléculas de ligando (A + A).

2.2. Valoración de la afinidad mediante fijación con radioligandos

La especificidad con que un fármaco o ligando se une a su receptor permite analizar las características de su fijación mediante técnicas de marcado radiactivo del ligando, cuantificando el número de moléculas marcadas y dotadas de actividad específica que se fijan a un tejido. Esto permite analizar la *afinidad* del fármaco marcado por sus receptores y precisar el número de receptores. En efecto, si la concentración de fármaco fijado [AR] se denomina B, la concentración total de receptores [AR] + [R] se designa como $B_{máx}$ y la concentración de A libre (no unido a receptores) se denomina F, de acuerdo con la ecuación **[3]**:

$$[B] = \frac{B_{máx}\,[F]}{K_A + [F]} \qquad [4]$$

Esta ecuación origina una hipérbole rectangular cuando el eje de ordenadas es el fármaco fijado y el de abscisas, el fármaco libre (fig. 2-1 A). Para hallar más fácilmente la constante de disociación y el número de receptores se recurre a la *representación de Scatchard*, que es una línea recta obtenida por una sencilla transformación de la ecuación **[4]**:

$$\frac{[B]}{[F]} = \frac{-[B]}{K_A} + \frac{B_{máx}}{K_A} \qquad [5]$$

donde la pendiente es el negativo de la afinidad $-1/K_A$ y la abscisa en el origen expresa el número total de receptores $B_{máx}$.

Al poder analizar la afinidad entre fármaco y receptor, y cuantificar el número de receptores disponibles, el método permite observar las modificaciones que, desde la perspectiva fisiológica o patológica, pueden sobrevenir sobre ambos parámetros.

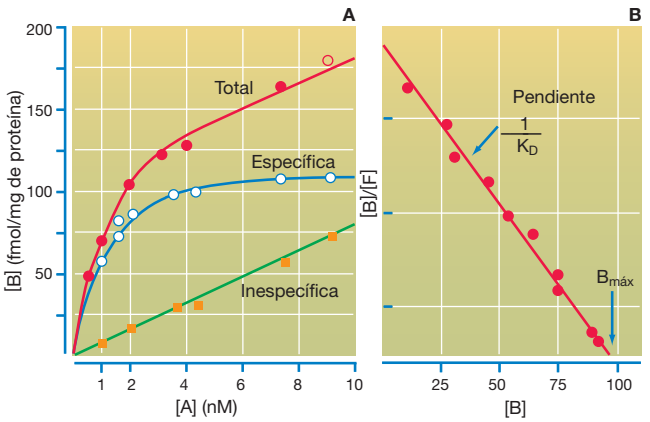


Figura 2-1. Curvas de fijación de un radioligando a su receptor. *A)* Saturación de la fijación de un ^{3}H-ligando A en un tejido. El tejido es incubado con el ligando a concentraciones crecientes, estando A solo (fijación total) o con una concentración elevada de otro ligando no radiactivo (fijación inespecífica, no saturable). La fijación específica o saturable resulta de la diferencia entre ambos valores: total menos inespecífica. *B)* Representación de Scatchard de la fijación específica, según los datos obtenidos en A. B: fármaco unido a receptor; F: fármaco libre.

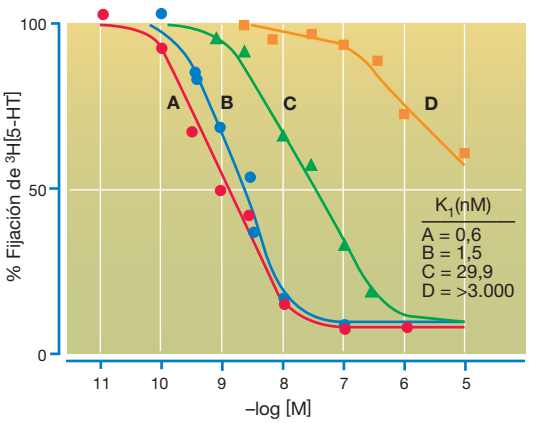


Figura 2-2. Inhibición producida por los fármacos A, B, C y D sobre la fijación del ligando 5-HT a un receptor. Las curvas de desplazamiento corresponden a la existencia de ligandos que compiten por la fijación con afinidades diferentes (v. valores de Ki). (De Pazos A, Palacios JM. *Brain Res* 1985; 346: 205-230, con autorización.)

En ocasiones, la unión entre A y R no sigue la ley de acción de masas, dando lugar a una representación de Scatchard curvilínea. Las causas más frecuentes de este fenómeno son: *a)* la existencia de más de un sitio de fijación en la población marcada, con valores de afinidad diferentes, y *b)* interacciones de tipo cooperativo: la fijación de cada molécula del radioligando afecta a la fijación de las sucesivas moléculas, bien de forma favorecedora (cooperatividad positiva, curva hacia arriba), bien perturbadora (cooperatividad negativa, curva hacia abajo).

El método de fijación de radioligandos permite cuantificar la afinidad de un fármaco no marcado, al analizar el fenómeno de competencia que se establece entre dos fármacos que poseen afinidad por un mismo receptor. Si uno de los fármacos (A) presenta una alta afinidad conocida y se utiliza en forma radiactiva, la capacidad de desplazamiento del otro fármaco (I), no marcado, frente a la fijación de A es un indicador de la afinidad de I por el receptor. El perfil de competición se obtiene cuantificando el porcentaje de la fijación de una concentración constante de A que va quedando en la muestra a medida que se le añaden concentraciones crecientes de I en forma no radiactiva. La disminución de la fijación específica de A es proporcional al aumento de la concentración de I, y esta relación adopta una curva en forma de S invertida cuando se representa en forma semilogarítmica (fig. 2-2). La concentración capaz de producir el 50% de desplazamiento es la IC_{50}. La constante de inhibición (K_i) indica la afinidad de I:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[A]}{K_A}} \qquad [6]$$

Además de determinar la afinidad de un fármaco por el receptor, los estudios de competición, repetidos para una serie de fármacos, permiten elaborar el *perfil de afinidades farmacológicas* por un receptor determinado, lo que le confiere una identidad propia. Este tipo de análisis tiene especial interés para: *a)* confirmar que un nuevo producto, que en estudios funcionales parece actuar mediante un receptor determinado, se fija de manera específica a él, y *b)* detectar subtipos de receptores, basándose en el diferente orden de afinidades (K_i) frente a un mismo radioligando en diferentes tejidos (v. apartado 4).

3. Estados de actividad del receptor. Concepto de fármaco agonista y antagonista

El mero hecho de que un fármaco interactúe de forma específica y con elevada afinidad con un receptor no es motivo suficiente para que, de dicha interacción, surja una acción farmacológica. Para que ello ocurra es preciso que el fármaco tenga el poder de modificar la molécula receptora en la forma necesaria con el fin de que se desencadene un efecto. Se define como *eficacia* de un fármaco la capacidad de éste para, a partir de la interacción con el receptor, modificar diversos procesos de transducción de respuesta celular y generar una respuesta biológica. El fármaco que presenta esta característica recibe el nombre de *agonista* y el que no la presenta, es decir, que se une al receptor, pero no lo activa, *antagonista*. Con frecuencia, pequeños cambios en la estructura de un fármaco modifican su eficacia; por esta razón, dentro de una familia farmacológica, unos pueden tener propiedades agonistas y otros antagonistas. Como se comen-

tará más adelante, existen varias categorías de fármacos dentro de cada una de estas dos familias.

Por definición, tanto los fármacos agonistas como los antagonistas se fijan a un mismo receptor, por cuya ocupación pueden competir. Sin embargo, existen diferencias entre las propiedades de la unión de los agonistas y los antagonistas, tanto en lo que se refiere a la afinidad como a la influencia de otros factores: en muchos casos la fijación de los agonistas al receptor, estudiada mediante radioligandos, es modificada por la presencia o la ausencia de diversos iones (en particular, cationes monovalentes y divalentes) y de nucleótidos de guanina. Por el contrario, la fijación de antagonistas no se modifica en función de la presencia de estos elementos. Además, la unión de los agonistas a su receptor es más sensible a las modificaciones de temperatura que la de los antagonistas. Estas diferencias reflejan la singularidad de la unión del agonista a su receptor, en tanto que van a originar la respuesta final.

Las diferencias entre la unión de agonistas y antagonistas se comprenden mejor si se tiene en cuenta la existencia de *dos estados de actividad para un mismo receptor, «inactivo» (R^i) y «activo» (R*),* probablemente dependientes de cambios conformacionales en la molécula. En ausencia de ligando, el equilibrio favorece de forma muy marcada al estado inactivo. Asumiendo que un fármaco A tiene capacidad de unirse a ambos estados, se pueden definir sus correspondientes constantes de disociación en el equilibrio, K_{AR^i} y K_{AR^*}, respectivamente. En este sentido, un fármaco *agonista* es aquel que presenta una afinidad más alta por R* que por R^i ($K_{AR^i} > K_{AR^*}$), en tanto que un *antagonista* no modifica el equilibrio entre ambos estados ($K_{AR^i} = K_{AR^*}$). Una tercera posibilidad estaría representada por aquellos fármacos con una especial afinidad por el estado inactivo R^i ($K_{AR^*} > K_{AR^i}$): estos fármacos se conocen como *agonistas inversos* y su perfil de actividad farmacológica se estudiará más adelante (v. apartado II, 2.5). La existencia de los diferentes estados de actividad receptorial explica los resultados experimentales de los estudios de unión de radioligandos que frecuentemente revelan la existencia de varios sitios de fijación para un mismo receptor, por los cuales el agonista y el antagonista muestran afinidades diversas (alta frente a baja afinidad).

Los agonistas reconocen de forma bastante selectiva los sitios de alta afinidad, que son los que están directamente implicados en la respuesta funcional, en tanto que los antagonistas tienden a ocupar ambas poblaciones de sitios (alta y baja afinidad). El antagonista no ocupa necesariamente el mismo sitio que el agonista en la molécula receptora.

4. Subtipos de receptores

Un ligando agonista L puede ejercer una gran variedad de efectos fisiológicos y farmacológicos en función de los diversos sistemas (órganos y tejidos) en los que actúe. Si se demuestra que algunas de estas acciones son imitadas de forma selectiva por un grupo A de fármacos de su misma familia, y otras acciones lo son por otro grupo B de congéneres, puede sugerirse que L y las sustancias A actúan sobre un subtipo de receptor distinto del que ocupan, en el segundo caso, el propio L y sus congéneres B. El hallazgo de antagonistas selectivos para unos y otros efectos confirma la existencia de dichos subtipos (p. ej., receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina).

Sin embargo, la diferenciación funcional de subtipos de receptores se realiza con mayor seguridad mediante el análisis del rango de potencia de agonistas y antagonistas. Cuando un grupo de agonistas de una misma familia mantiene un orden de potencia determinado en relación con algunas respuestas (A) y un orden distinto de potencia en relación con otras (B), se puede afirmar que las respuestas A dependen de un subtipo de receptor distinto del activado para provocar las respuestas B. De igual forma, la existencia de un orden diferente de potencia para una serie de antagonistas en diversas respuestas indica la existencia de diversos subtipos de receptores (p. ej., receptores α y β-adrenérgicos).

Además de su demostración por métodos funcionales, también es posible poner de manifiesto la existencia de subtipos de receptores mediante los estudios de fijación de radioligandos. En este caso, cuando el orden de afinidades (K_i) mostradas por diversos fármacos agonistas y/o antagonistas en curvas de competición es diferente en función del sistema o tejido analizado, se puede hablar de subtipos de sitios de fijación. El orden de K_i debe concordar con el orden de potencia encontrado en estudios funcionales.

La existencia de subtipos de receptores, sugerida por los análisis funcionales y radiométricos antes mencionados, se ha visto totalmente confirmada por los estudios recientes de biología molecular, que han permitido identificar la secuencia aminoacídica y el patrón estructural de la mayoría de los receptores implicados en la señalización de respuestas biológicas (v. cap. 3). Estos estudios han identificado una amplísima variedad de subtipos de receptores para cada familia de ligandos. Esta multiplicidad, que obedece probablemente a la necesidad de una diversificación de las respuestas funcionales, presenta un gran interés desde el punto de vista farmacológico, pues permite la búsqueda y el desarrollo de fármacos que modifiquen selectivamente una determinada función biológica.

II. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

1. Acciones de los fármacos agonistas

Aunque existen diversas teorías para explicar las relaciones entre ligando y receptor, la más aceptada es, sin duda, la basada en el modelo ocupacional, es decir, en la asunción de que el efecto farmacológico es función de la cantidad de receptores ocupados.

1.1. Relación entre ocupación de receptores y respuesta farmacológica

Se denominan fármacos agonistas aquellos que muestran una especial afinidad por el estado activo del receptor. Los efectos inducidos por estos fármacos reproducen las respuestas fisiológicas mediadas por el receptor en el sistema estudiado.

La intensidad del efecto farmacológico, E_A, producido por un agonista A como consecuencia de la formación del complejo AR, define el grado de *eficacia* del fármaco. La magnitud de la respuesta de A es una función positiva, pero no necesariamente lineal, del grado de ocupación de receptores:

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left(e \cdot \frac{AR}{R_t}\right) \qquad [7]$$

donde $E_{máx}$ = *efecto máximo* y e = *eficacia*.

De las ecuaciones [2] y [7] se deduce que:

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left\{e \frac{[A]}{K_A + [A]}\right\}, \qquad [8]$$

El parámetro $e \frac{[A]}{K_A + [A]}$ se conoce también con el nombre de estímulo (S), de forma que

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f(S) \qquad [9]$$

En las ecuaciones [7] y [8] quedan implícitos los siguientes supuestos: *a)* la combinación de una molécula de A con el receptor es un estímulo del tipo «todo o nada»; *b)* el efecto farmacológico es proporcional al nivel de estímulo generado, y *c)* el complejo AR se forma con facilidad y se disocia con cierta rapidez.

La naturaleza de la función f depende de los fenómenos de transducción y amplificación de la respuesta ligados a las consecuencias moleculares de la unión entre fármaco y receptor (v. apartado II, 1.3 y cap. 3).

La eficacia (e) es una magnitud relacionada, por una parte, con el número total de receptores existentes en el sistema y, por la otra, con la capacidad intrínseca de A para generar el estímulo. Por ello, puede considerarse que:

$$e = \varepsilon \cdot R_t \qquad [10]$$

donde ε es una constante propia del fármaco, que indica su capacidad de estímulo por unidad receptora y que se denomina *eficacia intrínseca*. El valor de ε guarda una íntima relación con la proporción relativa de complejos AR* (uniones a receptor activo) formados, es decir, con la *ratio* AR^*/AR^i.

Combinando las ecuaciones [8] y [10],

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left\{\frac{\varepsilon \cdot R_t\,[A]}{K_A + [A]}\right\} \qquad [11]$$

que es la ecuación fundamental de las relaciones ocupación-respuesta farmacológicas. De esta ecuación se deduce que la respuesta farmacológica depende de dos variables ligadas al propio fármaco A, ε y K_A, y de otras dos dependientes del tejido o sistema estudiado, f y R_t.

1.2. Curva dosis-efecto

La representación gráfica en la que se relacionan la concentración de A y la respuesta farmacológica resultante como fracción del efecto máximo alcanzable origina una curva dosis-respuesta. Las propiedades de dicha curva se analizan clásicamente a partir de la ecuación [8] y suponiendo que f sea lineal. En este caso, si la concentración se expresa en forma aritmética, la curva es hiperbólica, comienza en el origen y se aproxima asintóticamente a $E_{máx}$. Si la concentración de A se expresa en forma logarítmica, la representación adquiere la forma de una curva sigmoidea simétrica que se acerca asintóticamente al valor 0 y al valor máximo (fig. 2-3 A y B); es simétrica aproximadamente en el punto en el que se consigue el 50% del efecto máximo, obteniéndose en dicho punto la pendiente máxima de la curva: en esa porción central la curva se aproxima a una línea recta.

Una representación doble recíproca origina una transformación en forma de recta.

La posición lateral de la curva a lo largo del eje de abscisas indica la *potencia* y se relaciona con la afinidad del fármaco por su receptor (fig. 2-3). A mayor potencia, menor cantidad de fármaco se necesitará para conseguir un efecto determinado. En el caso teórico en que f sea lineal de

acuerdo con [8], $E_A = \frac{1}{2} E_{máx}$ cuando $K_A = A$, es decir,

la concentración de fármaco necesaria para conseguir la mitad del efecto máximo expresa la K_A y, por lo tanto, la afinidad funcional. Dicha concentración se denomina dosis eficaz 50 o DE_{50}.

La pendiente de la curva indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta. Por último, el efecto máximo alcanzado se relaciona con la capacidad de producción de la respuesta farmacológica (fig. 2-3 A); para un mismo sistema, *dicho efecto máximo puede considerarse como un indicador de la eficacia*.

1.3. Mecanismos de amplificación de la respuesta. Receptores de reserva

Los mecanismos moleculares que convierten la activación del receptor por el agonista en un efecto dado (v. cap. 3) son los últimos responsables del nivel de eficacia del proceso y constituyen frecuentemente un mecanismo de amplifica-

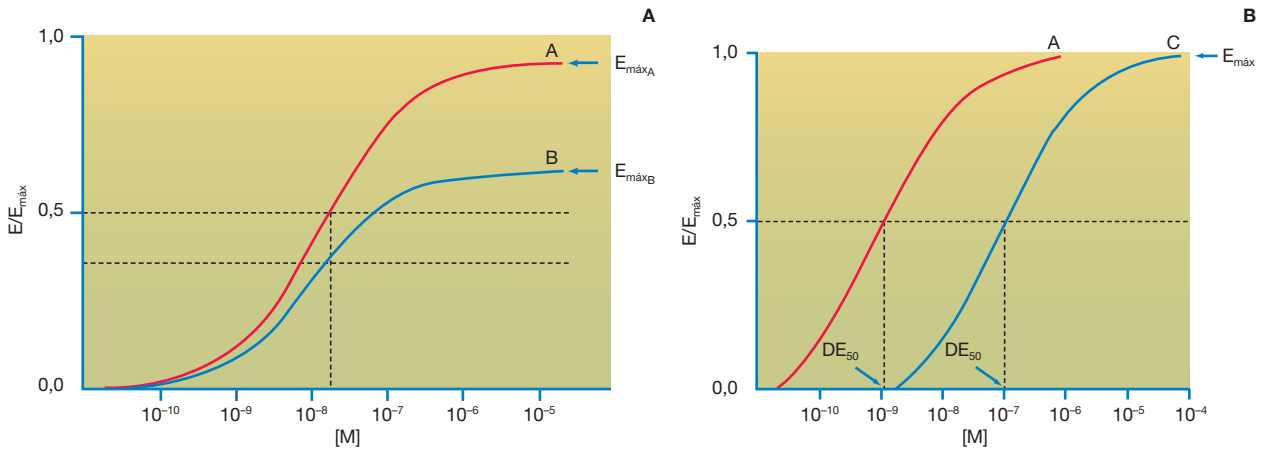


Figura 2-3. Curvas dosis-respuesta correspondientes a fármacos agonistas. En el eje de abscisas se representa la concentración de fármaco en escala logarítmica, mientras que el de ordenadas recoge la respuesta funcional obtenida. *A)* Comparación de las curvas correspondientes a dos agonistas (*A* y *B*) de igual potencia (DE_{50}) pero de diferente eficacia: *A* es un agonista completo, mientras que *B* se comporta como un agonista parcial. *B)* Curvas dosis-respuesta de dos agonistas (*A* y *C*) de similar eficacia ($E_{máx}$), pero de distinta potencia (*A* > *C*).

ción de respuesta. La eficiencia de la transducción de estos procesos depende del agonista utilizado y del sistema tisular en el que actúe; pero se observa habitualmente un factor de multiplicación desde la proporción de receptores ocupados (y activados) hasta la respuesta final cuantificada. Y la diversidad en el comportamiento de estos mecanismos de transducción es la responsable de que la función f, que relaciona ambos parámetros, sea, con frecuencia, no lineal.

Esta ausencia de linealidad indica que un fármaco agonista puede alcanzar el efecto máximo *sin necesidad de ocupar todos los receptores del sistema*. Surge así el concepto de receptores de reserva para definir la población de receptores cuya ocupación no es necesaria para lograr el efecto máximo. Por lo tanto, la eficacia intrínseca de diversos agonistas en un mismo sistema puede ser diferente y, por ello, éstos pueden producir efectos iguales con proporciones de ocupación diferentes. Así se puede diferenciar, al menos, entre *agonistas puros o completos*, aquéllos altamente eficaces, capaces de producir efectos con una baja proporción de receptores ocupados, y *agonistas parciales*, que presentan bajos niveles de eficacia y producen efectos máximos menores que el agonista completo.

La existencia de dicha población de receptores se demuestra mediante estudios de bloqueo parcial irreversible, que ponen de manifiesto cómo un fármaco continúa alcanzando el mismo efecto máximo a pesar de estar inactivada una parte de los receptores del sistema (fig. 2-4). La cuantía de la población de receptores de reserva puede variar dependiendo no sólo del tejido en el que se estudie, sino también en función del agonista utilizado. Así pues, debe entenderse que dicha población es virtual y corresponde a receptores no requeridos para lograr el efecto máximo de un fármaco determinado en un sistema determinado. No constituye, por lo tanto, una fracción de receptores que deban considerarse funcionalmente independientes o diferentes.

A medida que la función f se aparta de la linealidad y se utilizan fármacos agonistas capaces de producir respuestas con bajos niveles de ocupación, los valores de DE_{50} y K_D se separan, y la estimación funcional de la afinidad a partir de la DE_{50} de la curva dosis-efecto se vuelve inexacta.

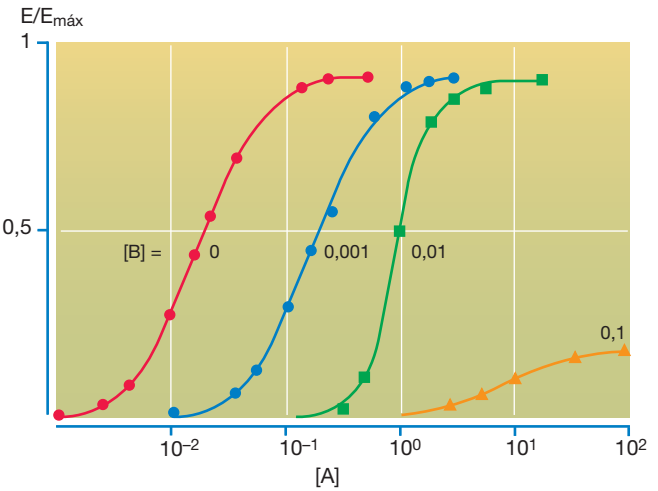


Figura 2-4. Curvas dosis-efecto para un agonista completo A solo y con concentraciones crecientes de un bloqueante irreversible del receptor B. Obsérvese que el efecto máximo se mantiene hasta que se bloquea de forma irreversible una gran proporción de receptores, ilustrando así el concepto de receptores de reserva.

2. Acciones de los fármacos antagonistas

Cuando dos fármacos, A y B, poseen afinidad por un mismo receptor y actúan de forma simultánea, se interfieren mutuamente para ocupar el receptor. En un sistema determina-

do, si la eficacia intrínseca ε_B de B es menor que la ε_A de A, la ocupación de receptores por parte de B restará intensidad al efecto que conseguiría A si actuase solo. El fármaco B se convierte entonces en un antagonista competitivo de A. La interacción de ambos fármacos con los receptores será:

$$[A] + [B] + [R] \rightleftharpoons [AR] + [BR] \rightarrow \text{Efecto}$$

y el efecto total resultante de la acción de A y B será:

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\frac{\varepsilon_A \cdot R_t \cdot K_B\,[A] + \varepsilon_B \cdot R_t \cdot K_A\,[B]}{K_A K_B + K_B\,[A] + K_A\,[B]}\right) \qquad [12]$$

2.1. Antagonistas puros o neutros

Los fármacos antagonistas puros no modifican el equilibrio preexistente entre los estados activo e inactivo del receptor porque muestran idéntica afinidad por ambos ($K_{AR}^{i} = K_{AR^*}$).

Si se representa gráficamente la relación entre el efecto conseguido por dosis crecientes del agonista A con varias concentraciones constantes del antagonista puro B ($\varepsilon_B = 0$), se obtiene una familia de curvas que alcanzan, todas ellas, el máximo efecto posible: el antagonismo es vencible con sólo aumentar suficientemente la dosis del agonista. Las curvas tienen la misma forma desde el origen y son paralelas (fig. 2-5 A), y la ecuación [12] se convierte en:

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\frac{\varepsilon_A \cdot R_t \cdot K_B\,[A]}{K_A K_B + K_B\,[A] + K_A\,[B]}\right) \qquad [13]$$

Si se denomina A_1 a la concentración de agonista capaz de producir una respuesta determinada en ausencia del antagonista B, y A_2 a la concentración de agonista necesaria para producir, en presencia de B, la misma respuesta que A_1, comparando **[13]** y **[8]** se obtiene finalmente:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{[B]}{K_B} + 1 \qquad \textbf{[14]}$$

Esta ecuación cuantifica la relación entre la presencia de antagonista y el incremento de la concentración de agonista necesario para mantener el nivel de respuesta, ilustrando que la cuantía de dicho incremento es directamente proporcional a la concentración y la afinidad del antagonista.

Si a la razón de concentraciones (o de dosis) $\frac{A_2}{A_1}$ se la denomina dr, se obtienen logaritmos:

$$\log (dr - 1) = \log [B] - \log K_B \qquad \textbf{[15]}$$

que define una recta conocida como recta de Schild. El análisis de esta recta permite determinar la naturaleza competitiva del antagonismo y calcular la constante de afinidad del antagonismo. Cuando dr = 2, $-\log K_B$ (pK_B) = –log [B]; esto corresponde al valor de pA_2, un parámetro empírico que estima la afinidad del antagonista.

2.2. Agonistas parciales

En el caso de los agonistas parciales, estos fármacos producirán cierto efecto farmacológico cuando se administren solos, aunque sin alcanzar el efecto máximo de los agonistas completos. Si actúan simultáneamente con otro agonista de mayor eficacia, el efecto resultante de las acciones de ambos mostrará una familia de curvas como la representada en la figura 2-5 B: las curvas se cruzan en el punto que corresponde a la eficacia máxima del agonista parcial. La respuesta al agonista completo o puro a concentraciones por debajo de las que corresponden al punto de cruce, en presencia del agonista parcial, no llega a ser aditiva (entre agonista puro y

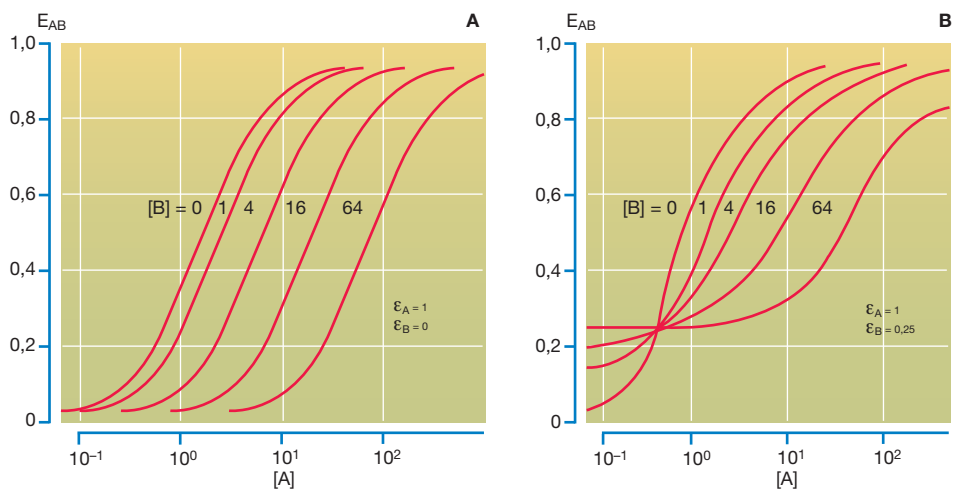


Figura 2-5. Curvas teóricas dosis-efecto obtenidas mediante asociación de concentraciones crecientes del agonista completo A con concentraciones fijas de un antagonista B puro *(A)* o de un agonista parcial B *(B)*. Cada curva corresponde a una concentración diferente de B.

agonista parcial). A concentraciones de agonista puro por encima del punto de cruce, la respuesta total será inferior a la que correspondería si no estuviera presente el agonista parcial: es entonces cuando el agonista parcial muestra su capacidad antagonista, que será tanto mayor cuanto más elevada sea su concentración; el antagonismo, en cualquier caso, es vencible.

2.3. Antagonismo no competitivo

Cuando el antagonista B actúa sobre un sitio de fijación íntimamente relacionado con el receptor, pero diferente del de reconocimiento del agonista, se produce un fenómeno de antagonismo no competitivo. En este caso, la acción del agonista queda anulada, sin que el incremento de su concentración permita alcanzar una ocupación máxima de receptores. Las curvas dosis-respuesta obtenidas por A en presencia de B pueden variar de forma considerable en función del tejido utilizado debido a la distinta eficiencia del acoplamiento entre estímulo y respuesta. Sin embargo, a medida que se incrementa la concentración del antagonista, el desplazamiento hacia la derecha se acompaña de una progresiva reducción del efecto máximo (fig. 2-6).

2.4. Antagonismo irreversible

El antagonismo irreversible se produce cuando la fijación del antagonista al receptor es muy intensa, por ejemplo, en uniones de tipo alquilo. Este antagonismo es dependiente del tiempo, puesto que cuanto más prolongado sea el contacto del tejido con el antagonista, mayor será la magnitud del antagonismo. Los antagonistas irreversibles generan curvas dosis-respuesta similares a las de los antagonistas no competitivos, es decir, una depresión del efecto máximo que no es vencible mediante el incremento de la concentración del agonista.

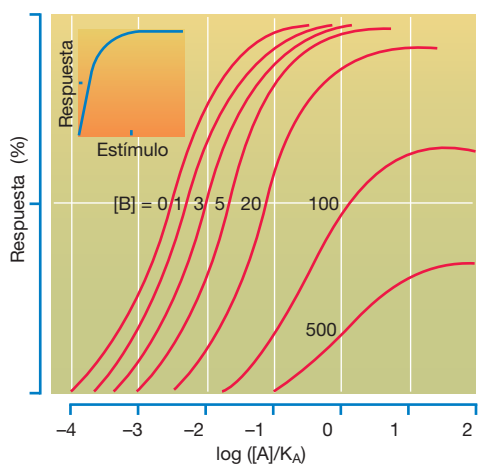


Figura 2-6. Efecto de diversas concentraciones de un antagonista no competitivo B sobre la respuesta farmacológica provocada por un agonista A. (De Kenakin TP, 1997, con autorización.)

2.5. Antagonismo negativo (agonismo inverso)

Los agonistas inversos (o antagonistas negativos) producen un efecto farmacológico opuesto al generado por los agonistas puros, dado que tienen afinidad preferente por el estado inactivo del receptor. La curva de respuesta de un agonista inverso se ve desplazada a la derecha por la presencia tanto de un antagonista competitivo como de un agonista puro (fig. 2-7).

2.6. Antagonismo funcional

Cuando dos fármacos, A y B, actúan sobre diferentes receptores generando respuestas sobre un mismo sistema efector, puede suceder que de la interacción de B con su receptor resulte una acción que impida o interfiera en la respuesta provocada por A al unirse al suyo. En este caso se produce un antagonismo funcional, en el que B se comporta como un antagonista no competitivo, produciéndose una depresión del efecto máximo alcanzado.

2.7. Antagonismo químico

Este tipo de antagonismo no está relacionado con la interacción entre fármaco y receptor, sino que se debe al hecho de que el antagonista reacciona químicamente con el agonista, neutralizándolo e impidiendo, por lo tanto, que pueda ejercer sus efectos. Ello origina la denominada incompatibilidad química.

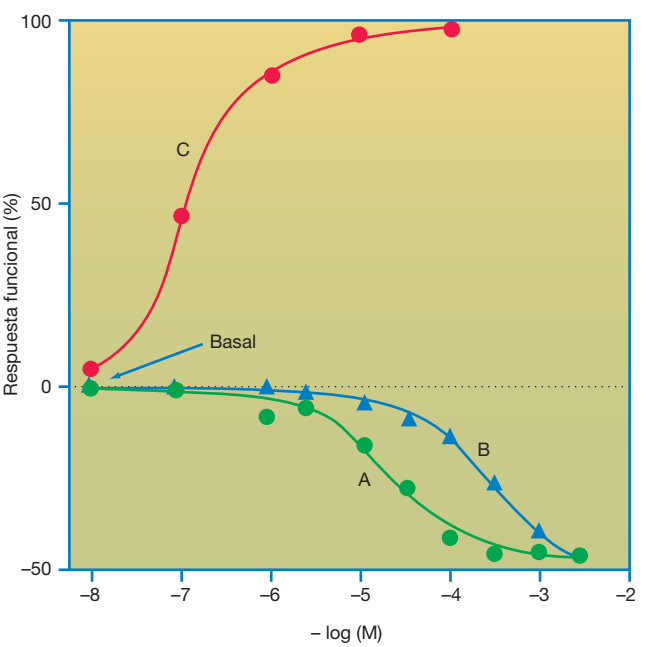
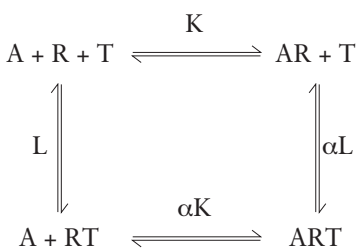


Figura 2-7. Curvas teóricas dosis-efecto correspondientes a un agonista inverso solo *(A)* y en presencia de un agonista puro (positivo) del mismo sistema receptorial *(B)*. A efectos comparativos, se muestra también la curva correspondiente al agonista puro *(C)*. La respuesta funcional cuantificada corresponde a la inhibición en la formación de AMP cíclico mediada por receptores cannabinoides. (Figura elaborada con datos de Mato S, Pazos A y Valdizán E. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 43.)

3. Relaciones entre estados de actividad y eficacia

3.1. Espectro de eficacia farmacológica. El modelo ternario

Como ya se ha comentado, el grado de eficacia de un fármaco depende de su capacidad para modificar los procesos de transducción molecular asociados al receptor al que se une. En el caso de receptores que requieren acoplamiento a transductores proteicos (T) para generar efecto (como es el caso de las proteínas G), la forma activa del receptor se corresponde con la unión RT. El análisis de la interacción entre esta familia de receptores y sus ligandos ha dado lugar al conocido como modelo ternario de generación de respuesta, en el que dicha generación depende fundamentalmente de la formación de complejos ternarios ligando-receptor-transductor:



Siendo T la proteina transductora, K la constante de disociación en el equilibrio del fármaco y α una constante que define el equilibrio de la interacción. Esta constante guarda una clara relación con los parámetros f y ε definidos previamente. La respuesta fisiológica del sistema viene, pues, definida por la suma de los efectos inducidos por los complejos ternarios ART y los preacoplados RT. Y el agonista (ya sea completo o parcial) favorece la formación y estabilización del complejo ternario ($\alpha > 1$). En este caso, el nivel de eficacia del agonista es proporcional a la fracción de receptores que están en forma de ART (ART/R_t). El antagonista puro no modifica el equilibrio total entre los diversos elementos del ciclo ($\alpha = 1$). En cambio, el agonista inverso (ya sea total o parcial) favorece el desacoplamiento de los complejos RT preexistentes ($\alpha > 1$), incrementando así la concentración de T libre.

Por lo tanto, el espectro de actividad de un fármaco abarca, en el plano teórico, desde la máxima eficacia en la generación de la respuesta fisiológica (formación del complejo ternario, agonista puro) hasta la máxima eficacia en el proceso de desacoplamiento del transductor, originándose la respuesta contraria (agonista inverso). Entre estos extremos se encuentra, en el punto medio, el antagonista puro y, a ambos lados, los agonistas parciales directos o inversos, en función de su diversa eficacia intrínseca (positiva o negativa) (fig. 2-8).

La formulación de un modelo de activación-respuesta farmacológica se complica si se asume la posible existencia de dimerización de receptores, sobre todo en el caso de heterodimerización, es decir, la presencia en los sistemas biológicos de agregados multimoleculares que contengan receptores de diversos ligandos endógenos. La posible relevancia de este fenómeno se discute en los capítulos 3 y 25.

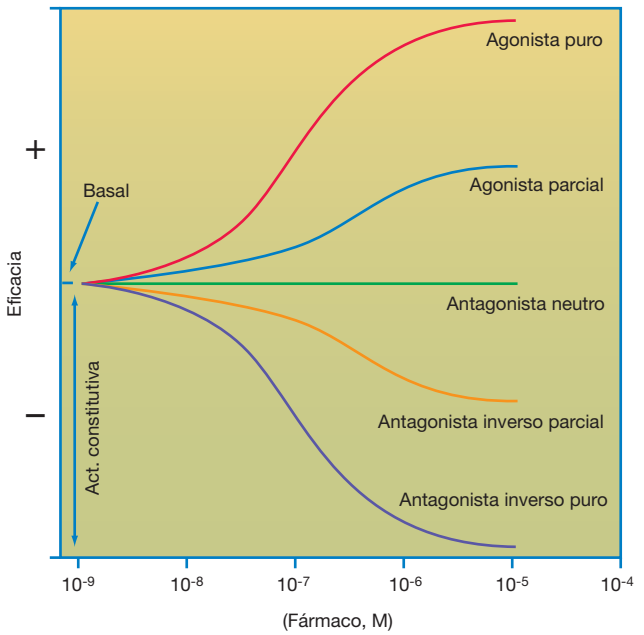


Figura 2-8. Curvas teóricas dosis-respuesta correspondientes a los diversos tipos de fármacos clasificados según su nivel de eficacia positiva (+) o negativa (–). Obsérvese que esta distribución de respuestas implica la existencia de actividad constitutiva en el sistema. (Modificado de Kenakin T. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 413-463, con autorización.)

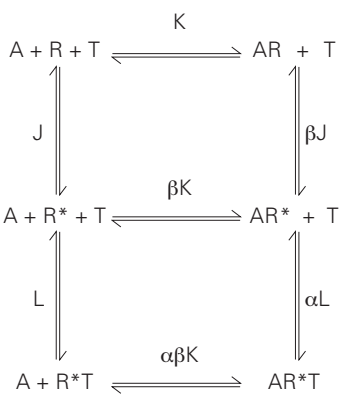
3.2. Actividad constitutiva

Diversos datos experimentales sugieren la existencia, para muchos receptores, de cierto grado de isomerización espontánea desde R^i hasta R^*, con la consiguiente respuesta funcional en ausencia de ligando. Además, se ha demostrado para algunos receptores asociados a proteínas G que la mutación de ciertos aminoácidos de su secuencia da lugar a la generación de respuesta efectora en ausencia de agonista. En este mismo sentido, es de especial interés la identificación de mutaciones activadoras en la secuencia de receptores dependientes de proteína G en algunas entidades patológicas caracterizadas por una notable hiperfunción de sistemas efectores. De hecho, la observación de las respuestas funcionales de los agonistas inversos requiere la asunción de un cierto estado de activación basal del sistema en el que se estudian esas respuestas. Dado que, en condiciones normales, la gran mayoría de los receptores están en estado inactivo R^i, el nivel de actividad constitutiva es habitualmente mínimo y ello explica que los efectos de muchos agonistas inversos hayan sido erróneamente identificados como correspondientes a antagonistas puros.

El grado de actividad constitutiva para un determinado receptor puede variar en función del tejido o sistema en el que se encuentre,

dependiendo fundamentalmente del mecanismo de transducción al que esté acoplado. Por esta razón un mismo fármaco puede, en principio, presentar un perfil funcional diferente e incluso opuesto dependiendo del tejido en el que se estudie: un fármaco dotado de una capacidad limitada de activación de los mecanismos posreceptor (baja eficacia positiva) podría comportarse como un agonista inverso en un sistema con un nivel importante de actividad constitutiva de su receptor, en tanto que mostraría un perfil como agonista si se ensayara en un tejido carente por completo de actividad constitutiva. Este planteamiento ha llevado a postular la existencia de ligandos *proteánicos,* que adoptarían todas las posibilidades de comportamiento funcional en función del sistema biológico sobre el que interactúen, un perfil demostrado recientemente para algunas moléculas. La relevancia terapéutica de este tipo de fármacos está todavía por determinar.

Aunque es todavía prematuro establecer la relevancia real de la actividad constitutiva en la dinámica de activación receptorial, este concepto hace necesario introducir un factor más de complejidad en el modelo ternario, es decir, la capacidad de isomerización espontánea de R, caracterizada por una constante (J). Así, la eficacia de un agonista en el modelo ternario modificado depende del producto de dos constantes farmacológicas (β y α), una que define el efecto del fármaco sobre el equilibrio $R^i \leftrightarrow R^*$ y otra que caracteriza su influencia sobre el equilibrio $R^* \leftrightarrow R^*T$. La formulación del modelo ternario modificado se expone a continuación:



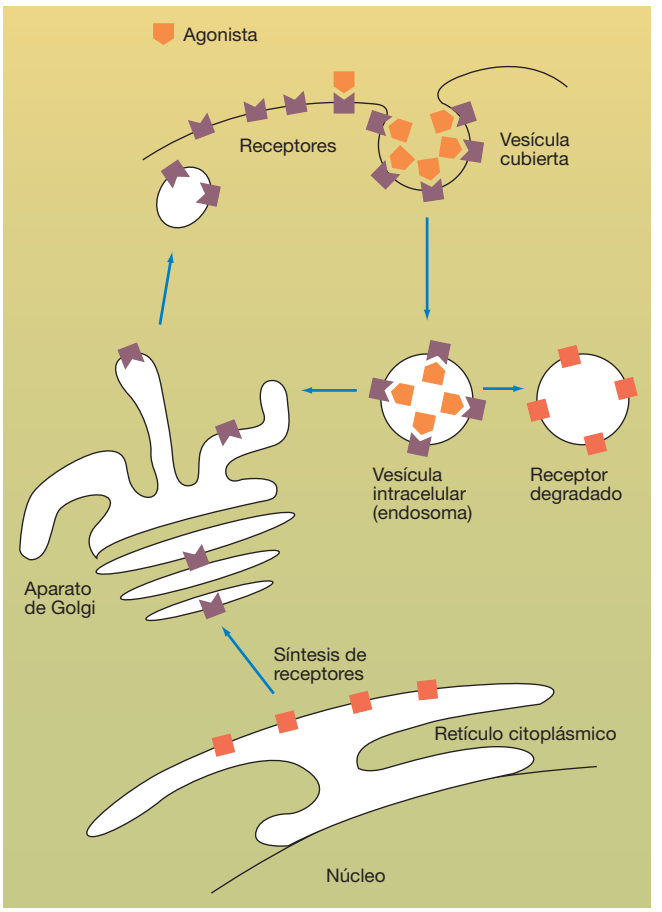


Figura 2-9. Diagrama esquemático del ciclo biológico de los receptores de membrana (v. texto). (De Pratt W, Taylor P. Principles of drug action. *The Basis of Pharmacology.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1990, con autorización.)

III. CAMBIOS DINÁMICOS EN LOS RECEPTORES. ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS

1. Regulación de receptores

Los receptores, como proteínas específicas de la célula, poseen un ciclo biológico determinado, de forma que su *turnover* o velocidad de recambio está definido por el equilibrio entre los procesos de síntesis, movimiento y desintegración, dentro de sus sistemas específicos de regulación (fig. 2-9). Es posible estudiar la influencia de los factores que regulan la presencia y la actividad de los receptores en un sistema determinado. En lo que se refiere a la densidad, esta regulación puede ser por incremento *(up-regulation)* o por disminución *(down-regulation)*. Sin embargo, la modificación del número de receptores no es el único mecanismo de regulación, ya que, aunque no varíe la cantidad, puede haber modificaciones en la afinidad o, lo que es más importante, en la capacidad para convertir la ocupación del receptor en respuesta biológica.

A continuación se describen los diversos tipos de desensibilización e hipersensibilidad de receptores. Los mecanismos moleculares desencadenantes de estas respuestas se estudian en el capítulo 3.

1.1. Desensibilización de receptores

Es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando, como resultado de la acción de este ligando sobre la célula. La desensibilización es un componente importante de la capacidad homeostática en los procesos de activación celular y tiene evidentes consecuencias de carácter fisiológico y patológico. La desensibilización determina que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolon-

gada. En farmacología, la desensibilización proviene de la acción del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida, se denomina también *tolerancia aguda* o *taquifilaxia,* y si lo hace de forma lenta en el curso de días, *tolerancia crónica*. Los cambios que son responsables de las respuestas de desensibilización pueden afectar a cualquiera de los eslabones de la cadena de generación de respuesta, entre ellos el propio receptor, los elementos celulares directamente implicados en el proceso de acoplamiento funcional, o los efectores químicos finales.

Se habla de *desensibilización homóloga* cuando la presencia del ligando afecta únicamente a la capacidad de respuesta del receptor ocupado por dicho ligando. Esta desensibilización puede conllevar: *a)* una inhibición del acoplamiento entre el receptor y los elementos de transducción de respuesta; *b)* una reducción en el número de receptores, ya sea por secuestro hacia el interior de la célula, degradación metabólica o reducción en la síntesis de nuevas proteínas receptoras, y *c)* una disminución en la afinidad. En los dos primeros casos es fundamental la participación de mecanismos de fosforilación (v. cap. 3).

En la *desensibilización heteróloga* se produce una pérdida de respuesta no sólo a la acción del ligando, sino también a la de agonistas de otros receptores. Por lo tanto, la reducción de la respuesta se debe a cambios tanto en el receptor como en los elementos posreceptoriales comunes a diversos tipos de agonistas.

1.2. Hipersensibilidad de receptores

Es el incremento de respuesta de una célula a la acción de un ligando como resultado de la falta temporal de acción de dicho ligando sobre la célula. Es un fenómeno fisiológico que se produce con frecuencia cuando se desnerva una vía nerviosa o cuando se bloquea un receptor con fármacos de carácter antagonista, o cuando se depleciona el neurotransmisor de una vía nerviosa. En lo que se refiere al receptor propiamente dicho, se puede observar el aumento de su número como consecuencia de un incremento en el proceso de síntesis o de una disminución de la degradación o el incremento de la afinidad.

2. Alteraciones de los receptores en patología

Con frecuencia se detectan modificaciones en la densidad o en las propiedades de los receptores en diversos procesos patológicos. En muchas ocasiones, la alteración del receptor es de carácter secundario, bien como respuesta reguladora a cambios en la concentración de su ligando natural, bien como una consecuencia de alteraciones en las poblaciones celulares en las que los receptores se encuentran. Un ejemplo de la primera situación es la disminución de receptores β-adrenérgicos cardíacos en la insuficiencia cardíaca congestiva, como consecuencia de la hiperestimulación simpática mantenida. La pérdida de receptores de diversos neurotransmisores cerebrales en ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, ilustra la segunda posibilidad. Pero existen otras entidades patológicas que están causadas primariamente por alteraciones en los receptores o en sus sistemas efectores. Entre ellas se incluyen las enfermedades en las que se han identificado anticuerpos contra los receptores: éste es el caso de la miastenia grave, causada por un déficit inmunitario de receptores colinérgicos nicotínicos, o ciertas formas de diabetes mellitus, en las que existe una depleción de receptores de insulina de origen autoinmune. Por otra parte, existen diversos casos de generación de formas aberrantes de receptores como productos de oncogenes que transforman células normales en neoplásicas. Finalmente, cada vez es más abundante la información sobre la existencia de mutaciones en los genes que codifican la síntesis de varios receptores, implicadas en la patogenia de algunas enfermedades, un hallazgo que se irá extendiendo de la mano de la generalización de los estudios de carácter genómico. Un caso particular, de especial relevancia en el área endocrinológica, lo constituye la descripción de varias mutaciones receptoriales que originan un incremento significativo de su activación constitutiva (sin ligando), como la mutación del receptor de TSH identificada en pacientes con adenoma hiperfuncionante de tiroides, entre otros. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que, además de afectar a las moléculas receptoras propiamente dichas, los procesos patológicos presentan también con frecuencia alteraciones de los mecanismos posreceptor que median las respuestas funcionales, ya sean los transductores de señal o los efectores bioquímicos finales: además del papel de la subunidad Gsα como diana de la toxina colérica a nivel intestinal, se pueden citar alteraciones más específicas, entre ellas la relación entre mutaciones de la subunidad Gsα y ciertas enfermedades, como algunos adenomas hipofisarios o una variante de seudohiperparatiroidismo.

BIBLIOGRAFÍA

Bylund DB, Yamamura HI. Methods for receptor binding. En: Yamamura HI, Enna SJ, Kuhar MJ, editors. Methods in neurotransmitter receptor analysis. Nueva York: Raven Press; 1990.

De Lean A, Stadel JM, Leftkowitz RJ. A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. J Biol Chem. 1980;255:7108-17.

Franco R, Casadó V, Mallol J, Ferrada C, Ferre S, Fuxe K, et al. The two-state dimer receptor model: a general model for receptor dimers. Mol Pharmacol. 2006;69:1905-12.

García-Sevilla J. Actividad constitutiva del receptor y el fenómeno del agonismo inverso. En: García Sevilla JA, Pazos A, editores. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003. p. 49-68.

Gbahou F, Rouleau A, Morisset S, Parmentier R, Crochet S, Lin JS, et al. Protean agonism at histamine H_3 receptors in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:11086-91.

Jenkinson DH. Drug-receptor interaction. En: Foreman JC, Johansen T, editors. Textbook of receptor pharmacology. Boca Ratón: CRC Press; 1996.

Kenakin TP. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.

Lefkowitz RJ, Cotecchia S, Samana P, Costa T. Constitutive activity of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. Trends Pharmacol Sci. 1993;14:303-8.

Miralles A, García Sevilla JA. Caracterización farmacológica de receptores mediante la unión de radioligandos. En: García Sevilla JA, Pazos A, editores. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003. p. 83-104.

Neubig R, Spedding M, Kenakin T, Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on receptor nomenclature and drug classification. XXXVIII. Update on symbols and terms in quantitative pharmacology. Pharmacol Rev. 2003;55:597-606.

Parnot C, Miserey-Lenkel S, Bardin S, Corvol P, Clauser E. Lessons from constitutively activs mutants of G protein-coupled receptors. Trends Endocrinol Metab. 2002;13:336-43.

Pazos A. Análisis de la interacción funcional fármaco-receptor: agonismo y antagonismo. En: García Sevilla JA, Pazos A, editores. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003. p. 31-48.

Perez DM, Karnik S. Multiple signalling states of G-protein-coupled receptors. Pharmacol Rev. 2005;57:147-61.

Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. Ann Rev Med. 2004;55:27-39.

Strange PG. Mechanisms of inverse agonism at G-protein-coupled receptors. Trends Pharmacol Sci. 2002;23:89-95.

3 Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares

J. Flórez y J. Sallés

Según lo indicado en el capítulo anterior, las moléculas exógenas que denominamos fármacos son activas en el organismo merced a su interacción con moléculas endógenas que se constituyen en dianas terapéuticas. Y destacamos este término porque la terapia es la auténtica razón de ser de la farmacología. La naturaleza de estas dianas es enormemente variada y el conocimiento de su número, ubicación, estructura y función crece constantemente conforme aumenta nuestro conocimiento de la biología celular y de la patogenia de una enfermedad. Las dianas están situadas en puntos críticos de la vida de las células:

a) Las cadenas que conforman las vías de señalización, desde el receptor de membrana hasta el último eslabón de la vía.
b) Los sistemas de transporte, sean canales iónicos, bombas de transporte activo o moléculas transportadoras.
c) Moléculas que intervienen en el reconocimiento de señales intercelulares, sean de localización extracelular o intracelular.
d) Enzimas intracelulares o extracelulares.

En paralelo con la identificación de las posibles dianas farmacológicas crece el desarrollo de los sistemas de diseño y síntesis de los fármacos, con el objetivo de favorecer su interacción con la diana. En ocasiones son estructuras que se semejan al ligando endógeno, mientras que en otras son moléculas diseñadas en función de la diana. De este modo se obtienen moléculas de estructura química muy diversa más o menos elaboradas, o bien modificaciones de péptidos, proteínas con función de anticuerpo o derivados de ARN capaces de perturbar la función del ARN mensajero.

Es lógico que buena parte de las dianas farmacológicas sean los receptores fisiológicos situados en las células para recibir y transformar las señales de los ligandos endógenos que actúan como mediadores de la comunicación intercelular. Estos receptores fisiológicos se localizan: *a)* en la superficie celular o membrana, y reciben señales tanto de moléculas hidrófilas como lipófilas (aminas, péptidos, aminoácidos, eicosanoides, etc.), y *b)* intracelularmente, y reciben señales de pequeñas moléculas lipófilas (esteroides, tiroxina, vitamina A y sus derivados, etc.). A su vez, los receptores de membrana se clasifican en varias categorías que se resumen en la figura 3-1.

A efectos didácticos, se analizarán en el presente capítulo:

a) De forma conjunta, las acciones relacionadas con todas las moléculas que intervienen en el transporte: canales asociados a voltaje, canales asociados a un receptor, bombas iónicas, transportadores.
b) Acciones relacionadas con la activación de receptores fisiológicos, tanto receptores de membrana como intracelulares.
c) Acciones relacionadas con la inhibición de enzimas.
d) Acciones relacionadas con funciones de anticuerpo.
e) Acciones relacionadas con el ARN.

I. ACCIONES RELACIONADAS CON MOLÉCULAS DE TRANSPORTE

Puesto que la membrana celular es esencialmente impermeable al agua y a la mayor parte de las moléculas hidrosolubles, como son los iones (H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, etc.), la glucosa, los aminoácidos y los nucleósidos, se necesitan proteínas situadas en la membrana para transportarlas. Cada tipo de célula del organismo dispone de un juego de proteínas transportadoras ajustado a sus necesidades de intercambio iónico y metabólico. Los tipos más importantes son los siguientes (fig. 3-2):

a) *Proteínas canales*. Transportan agua e iones específicos a favor de su gradiente de concentración y de potencial eléctrico (gradiente electroquímico). Los canales iónicos son macromoléculas proteicas que abarcan el grosor entero de la membrana, y conforman en su interior la estructura que permite que un gran número de iones pueda pasar a través de ellos. Cambios pequeños de conformación de la proteína mantienen abierto o cerrado el canal, pero la abertura permite que el paso de iones sea masivo (hasta 10^8 iones/s), lo que demuestra su elevado grado de eficiencia. Por este motivo, el número de canales por célula es más bien limitado, de unos pocos miles como mucho.
b) *Proteínas transportadoras*. Facilitan el movimiento de pequeñas moléculas: iones, aminoácidos y azúcares. A diferencia de las proteínas canales, sólo pueden fijar una o unas pocas moléculas al mismo tiempo; eso hace que la conformación del transportador se modifique y transfiera la o las moléculas fijadas al otro lado de la membrana, pero esto exige que la velocidad de transporte sea mucho más lenta que la del canal, de unas 10^2-10^4 moléculas/s.

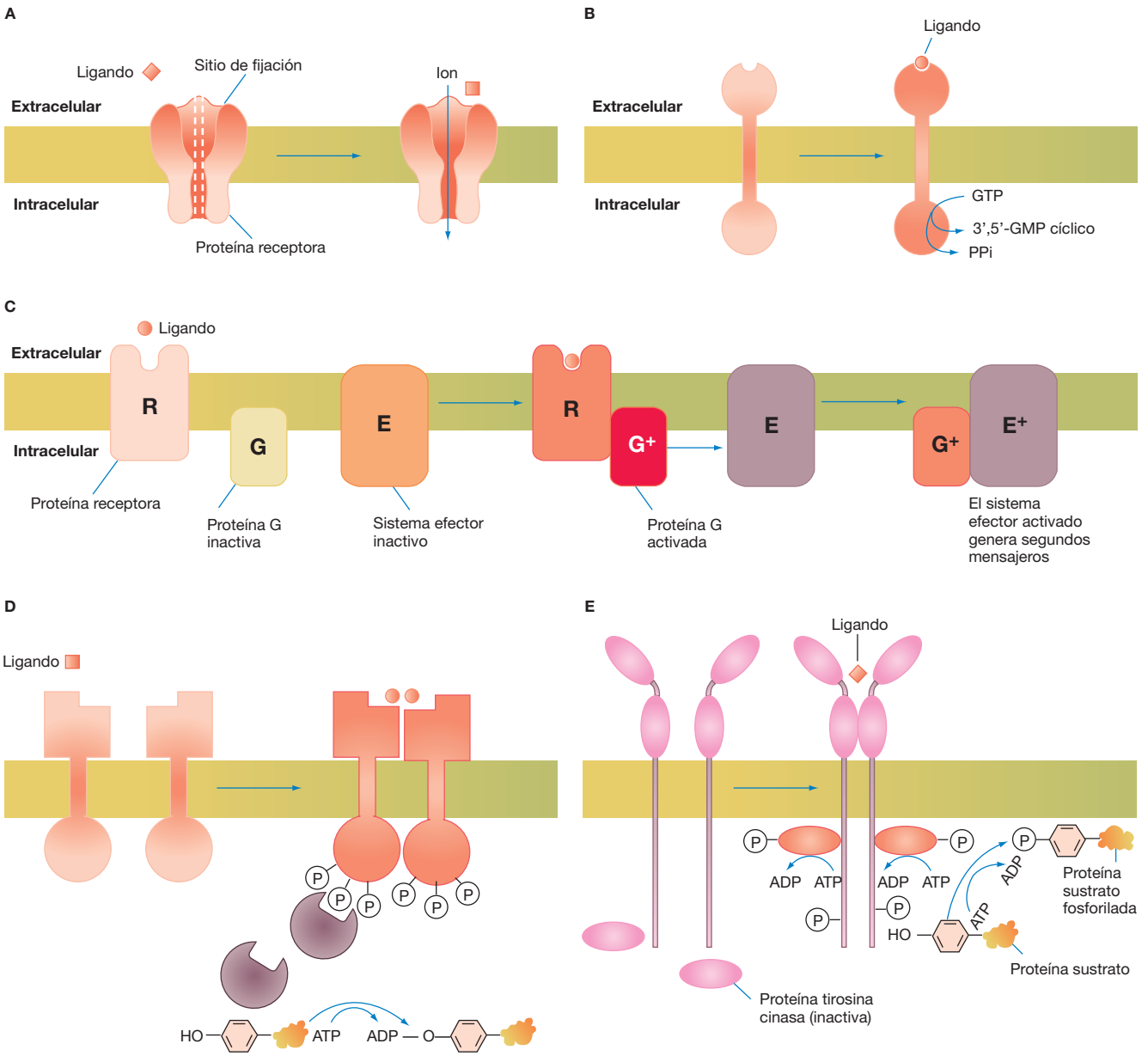


Figura 3-1. Principales modelos de receptores situados en la membrana celular que reciben la influencia de ligando naturales. *A)* Receptores asociados a canales iónicos: la fijación del ligando altera la conformación del receptor-canal y modifica el flujo de iones que circulan por él; son utilizados por aminas y aminoácidos. *B)* Receptor con actividad enzimática intrínseca (guanilil ciclasa). *C)* Receptores acoplados a proteínas G (GPCR: *G protein-coupled receptors*): la fijación del ligando activa una proteína G, la cual, a su vez, activa o inhibe un sistema enzimático que regula la síntesis de segundos mensajeros, o actúa sobre un canal iónico. Son utilizados por aminas, aminoácidos, péptidos y eicosanoides. *D)* Receptores que poseen actividad enzimática intrínseca tirosincinasa (RTK: *receptors tyrosine kinase*), tirosina fosfatasa y serina/treonina cinasas; son utilizados por péptidos y factores de crecimiento. *E)* Receptores que carecen de actividad intrínseca catalítica, pero están asociados a tirosincinasas, de forma que, cuando el receptor es activado, interactúa con ellas y resulta fosforilado; son utilizados por citocinas, interferones y factores de crecimiento.

Se han identificado tres tipos de transportadores: el *unitransportador* transfiere una sola molécula en un determinado tiempo a favor de su gradiente; el *cotransportador* y el *antitransportador* catalizan el movimiento de un tipo de ion o de molécula contra un gradiente de concentración, en acoplamiento con el movimiento de otro ion o molécula que se mueve a favor de su gradiente de concentración, es decir, acoplan una reacción energéticamente desfavorable con otra energéticamente favorable, sin recurrir a la utilización del trifosfato de adenosina (ATP). Si la dirección en que se transfie-

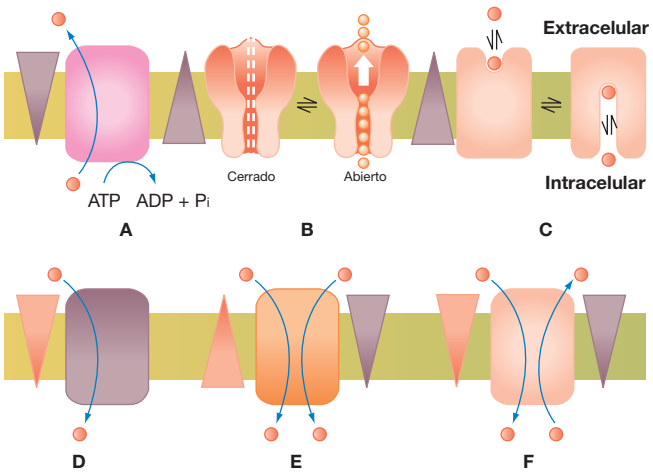


Figura 3-2. Proteínas de membrana que intervienen en el transporte iónico. Los gradientes están señalados en forma de triángulos: la punta indica el espacio con concentración o potencial eléctrico más bajo. *A)* Bomba asociada a ATPasa (10^0 – 10^3 iones/s). *B)* Canal iónico (10^7 – 10^8 iones/s). *C)* Transportador (10^2 – 10^4 moléculas). *D)* Unitransportador. *E)* Cotransportador. *F)* Antitransportador.

ren las moléculas o iones es la misma, se habla de cotransportador, y si cada uno va en dirección contraria, se habla de antitransportador.

c) Bombas asociadas a ATP. Son ATPasas que utilizan la energía liberada en la hidrólisis del ATP para trasladar iones a través de la membrana en contra de su gradiente electroquímico. Se origina así el transporte activo por el cual una reacción energéticamente desfavorable —transporte de iones en contra del gradiente electroquímico— está acoplada a una reacción energéticamente favorable como es la hidrólisis de ATP en ADP y Pi. La reacción en su conjunto —hidrólisis de ATP y transporte de iones contra gradiente— resulta energéticamente favorable. Es así, por ejemplo, como se consigue mantener baja la concentración intracelular de Na^+ y Ca^{2+}.

A. CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos permiten el flujo pasivo de los iones a favor de su gradiente de concentración química, pero al estar cargados eléctricamente, también deben hacerlo a favor del gradiente eléctrico; el punto en que la fuerza química de arrastre de un ion se equilibra exactamente con la fuerza eléctrica de arrastre de ese ion se denomina potencial de Nernst.

Los canales iónicos se pueden clasificar en función del ion para el que muestran permeabilidad selectiva (Na^+, K^+, etc.), o bien en función de las circunstancias o elementos que provocan la abertura del canal. Un canal puede estar abierto de forma permanente, de manera que el gradiente electroquímico es la única circunstancia que en un momento determinado condiciona el paso de su específico ion, pero con extraordinaria frecuencia los canales están cerrados y son abiertos o activados en respuesta a señales específicas, entre las cuales se encuentran: *a)* despolarización o modificación del potencial transmembrana (canales dependientes del voltaje); *b)* activación de ligandos extracelulares que interactúan con dominios específicos de la molécula que conforma el canal, la cual se comporta como auténtico transportador; *c)* elementos intracelulares generados previamente por la acción de ligandos sobre sus receptores o por el propio metabolismo de la célula, como es el caso de los segundos mensajeros, subunidades de proteínas G, ATP, etc., y *d)* fuerzas mecánicas que tensionan o distienden la molécula que conforma el canal.

Los canales, además, están sometidos a influencias reguladoras que, al modificar su conformación, los mantienen en uno de estos tres estados: *a)* cerrado y disponible para ser activado *(en reposo)*, *b)* abierto *(activo)* y *c)* cerrado, pero sin poder ser activado *(inactivado o refractario)*. El estado refractario se debe a distintos procesos, según el tipo de canal. En el canal dependiente del receptor, el estado refractario se provoca tras exposición prolongada del receptor al ligando; el proceso recibe el nombre de *desensibilización* y puede ser causado por varios mecanismos, unos dependientes de las propiedades intrínsecas del canal y otros debidos a procesos de fosforilación sufridos por las moléculas que componen el canal. En el canal dependiente del voltaje, el estado refractario se denomina *inactivación* y puede estar relacionado con cambios conformacionales controlados por una subunidad o región del canal distinta de la que controla el proceso de activación (caso de canales de Na^+ y de K^+) o con modificaciones causadas tras el paso del ion (fijación de Ca^{2+} al canal, desfosforilación de la proteína provocada por Ca^{2+}, etc.).

La selectividad del canal implica varios conceptos: en primer lugar, el tipo de estímulo que lo activa (si es un ligando, un cambio de voltaje, etc.) y dentro de un determinado estímulo, qué tipo de ligandos o qué intensidad de voltaje lo abren, y en segundo lugar, el tipo de iones que deja pasar a través de él, lo cual dependerá tanto de las características del ion (carga eléctrica, tamaño y grado de hidratación) como de las del canal (estructura, tamaño y composición que condiciona la carga eléctrica de las paredes del poro).

1. Canales asociados a voltaje

Los canales asociados a voltaje constituyen una familia de canales que median la conductancia de Na^+, Ca^{2+} y K^+ en respuesta a un cambio en el potencial de membrana. Sirven para propagar potenciales de acción en células eléctricamente excitables, al tiempo que regulan el potencial de membrana y los cambios transitorios en la concentración de Ca^{2+} intracelular de casi todas las células. Estos canales son muy selectivos para cada ion, si bien un solo canal ofrece una elevada conductancia (10^7 iones/s). Su activación depende en gran medida del potencial o, lo que es lo mismo, es muy sensible al nivel de potencial específico para cada canal.

La actividad de un canal dependiente del voltaje es controlada a escala de milisegundos (ms) por dos procesos separables: *a)* la activación, que controla la dependencia del tiempo y el potencial bajo la cual está sometida la abertura del canal iónico en respuesta a los cambios del potencial de membrana, y *b)* la inactivación, que controla la velocidad y la intensidad con que el canal se cierra durante una despolarización mantenida. Estos dos procesos aseguran que la activación de los canales iónicos sea rápida pero pasajera. La actividad de estos canales también puede ser regulada, en una escala de tiempo algo mayor, por la activación de receptores asociados a determinadas proteínas G que tienen como elemento efector propio al canal iónico. Se trata de un proceso que ocurre estrictamente en la membrana y es independiente de la producción de segundos mensajeros citoplásmicos. Por este mecanismo dependiente de proteína G se pueden activar ciertos canales de K^+, algunos canales de Ca^{2+} sensibles a dihidropiridinas y algunos canales de Na^+ (v. apartado II, 2.4).

Por último, los segundos mensajeros generados en el citoplasma tras la activación de ciertos receptores pueden influir después sobre los canales dependientes del voltaje, como ocurre con algunos canales de Ca^{2+} que son activados tras la formación de AMPc en respuesta a la activación de los β-adrenoceptores.

Existe gran similitud estructural entre estos canales. Todos ellos están conformados por varias unidades proteicas que se asocian formando un complejo que abarca todo el grosor de la membrana e incluso protruye por fuera y por dentro de ella (fig. 3-3). En el caso de los canales de Na^+ y de Ca^{2+}, una de estas subunidades, la subunidad α, es la más grande e importante, y está dispuesta de tal manera que su secuencia de aminoácidos atraviesa la membrana varias veces y conforma en su interior el canal por el cual pasa el ion. Al ser transmembranal, una parte sustancial de la proteína, de carácter hidrófobo, se encuentra en la membrana en el ambiente de la bicapa lipídica; otra porción es extracelular y está ampliamente glucosilada, y otra es citoplásmica, y puede sufrir modificaciones bioquímicas (p. ej., fosforilación por diversas cinasas) que van a regular la actividad del canal.

Otro elemento de similitud entre estos canales es el modo parecido en que se disponen las estructuras primaria y secundaria en la región transmembranal de ciertas subunidades. Así, la subunidad α del canal de Na^+ y la α_1 del canal de Ca^{2+}, que son las más decisivas, muestran cuatro dominios en los que la secuencia de aminoácidos y la colocación global de los elementos hidrófilos e hidrófobos son enormemente parecidas (fig. 3-4). Cada dominio, a su vez, tiene seis segmentos hidrófobos transmembranales, S_1-S_6, que se disponen en estructura α-helicoidal. Los cuatro dominios están colocados en la membrana de tal forma que algunos de sus segmentos transmembrana miran hacia dentro y conforman la pared del canal; de este modo, cada dominio aporta un cuarto del canal. Los segmentos S_5 y S_6 de cada dominio están colocados alrededor del poro como las tablas o duelas de un barril. Entre los segmentos S_5 y S_6 se encuentra una cadena peptídica denominada asa P o H_5 que se proyecta hacia el poro del canal lleno de agua y lo tapiza.

Los canales de K^+ conforman un grupo especial. La base de su estructura se parece a la de los demás canales iónicos en cuanto que la proteína del canal es análoga a una de los dominios análogos de la subunidad α de los canales de Na^+ y

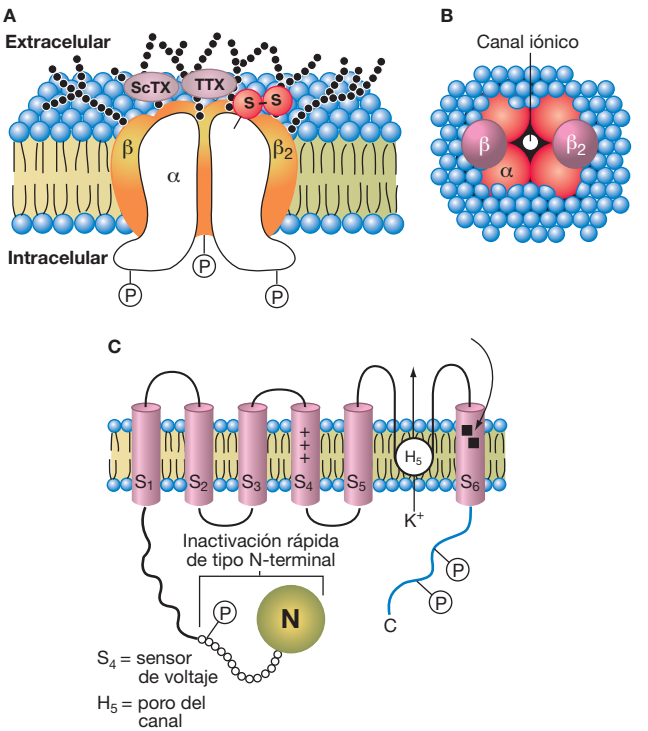


Figura 3-3. Estructura de canales iónicos dependientes del voltaje. *A* y *B)* Canal de Na^+ compuesto por tres subunidades: α, β_1, β_2; la subunidad α forma el poro del canal, como se aprecia en una sección transversal *(B)*. TTX y ScTX son los sitios de fijación de la tetrodotoxina y toxina de escorpión. S-S son puentes disulfuro entre α y β_2. P indica los sitios de fosforilación posible por proteincinasas. *C)* Unidad básica de los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ (Kv) dependientes del voltaje, que muestra los seis segmentos transmembranales (S_1-S_6). S_4 muestra su calidad de sensor de voltaje (cargas positivas de lisina y arginina). Los residuos H_5 conforman el tapiz de la pared del canal. La proteína α del canal de Na^+ y la α_1 del de Ca^{2+} están constituidas por cuatro unidades básicas repetidas que se disponen en forma circular para conformar el canal. El canal de K (Kv), en cambio, está constituido por cuatro unidades básicas que son independientes y tienen que asociarse para formar el canal. La estructura N-terminal de la proteína es la región que participa en la inactivación rápida del canal, ocluyendo la vía de flujo iónico.

Ca^{2+}. Pero en el caso del canal de K^+, funciona como un tetrámero o un dímero de subunidades separadas.

Aunque algunos canales de K^+ son estrictamente dependientes del voltaje, otros muestran una funcionalidad mixta y más compleja. Por este motivo se describen de manera independiente.

Para que la proteína pueda responder a las alteraciones del potencial de membrana, debe contener dentro de su campo eléctrico (es decir, dentro de la membrana) unos residuos de aminoácidos que estén cargados o que se comporten como un dipolo. Esta región es el *sensor de voltaje;* cuando el potencial cambia, el campo eléctrico crea una fuerza en el sensor que le obliga a modificar físicamente su disposición y abrir el canal. El segmento que se comporta como sensor de

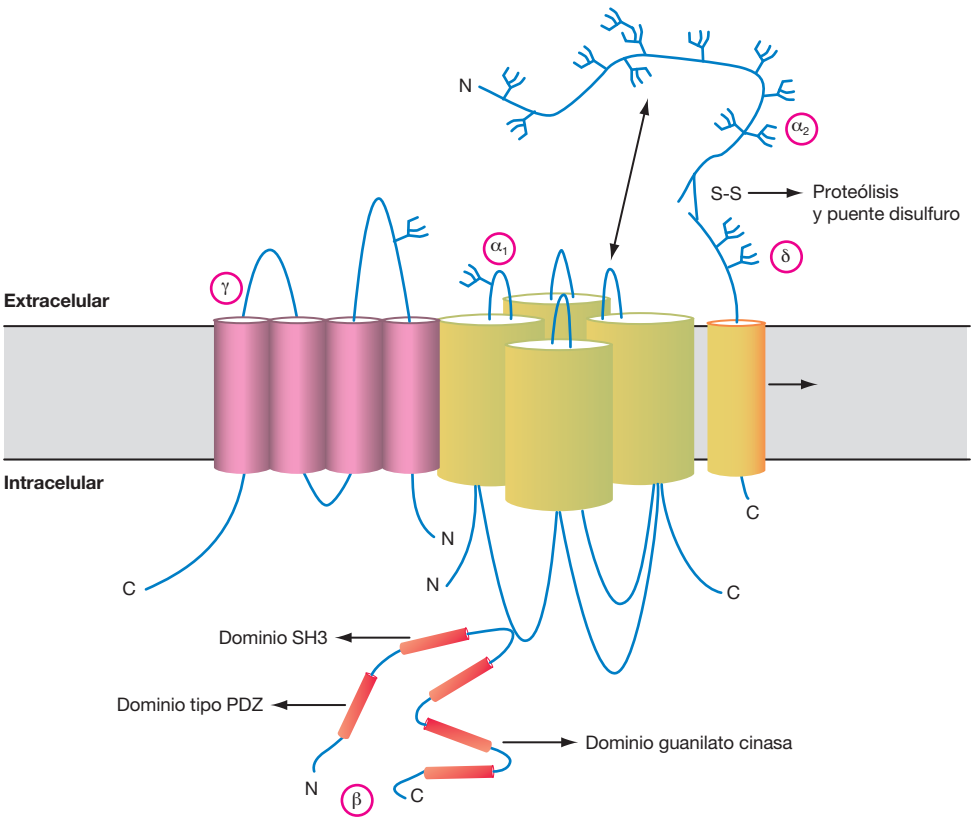


Figura 3-4. Canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje y subunidades auxiliares. La subunidad α_1 muestra los cuatro dominios o unidades básicas indicadas en la figura 3-3. Se aprecia la colocación aproximada de las demás subunidades α_2, β, γ y δ. Las α_1, $\alpha_2\delta$ y γ contienen dominios transmembrana, mientras que la β es completamente intracelular.

voltaje es el transmembrana S_4, que consiste en una serie de residuos con carga positiva (mayoría de arginina), separados uno de otro por residuos hidrófobos (fig. 3-3). Una vez activado el canal, la duración de su abertura está controlada por la compuerta de inactivación situada en la salida citoplásmica del poro. La estructura de esta compuerta, que pertenece a la subunidad α, difiere según el tipo de canal; puede ser un pequeño segmento que une los dominios III y IV en el de Na^+ o zonas N-terminales en el de K^+ (fig. 3-3).

Como es de suponer, el alto grado de homología sugiere que los canales dependientes del voltaje han ido evolucionando a partir de una proteína ancestral común. Puesto que los canales de K^+ son los más sencillos y aparecen ya en levaduras y otros procariotas, se considera que son los canales originarios. A partir de ellos surgirán los canales de Ca^{2+}, que aparecen en protozoos más evolucionados, así como los de Na^+, que sólo están presentes en organismos multicelulares.

1.1. Canales de Na^+

Su abertura origina en la membrana celular la entrada masiva de Na^+ y la consiguiente despolarización en forma de potencial de acción o espiga. La densidad del canal varía según el tipo de célula y su ubicación: es de 35 a 500 sitios/μ^2 en membranas de fibras amielínicas, mientras que llega a ser de varios miles en el nódulo de Ranvier.

Los canales de Na^+ dependientes del voltaje están formados por varias subunidades proteicas. La más voluminosa es la subunidad α que forma parte de una familia de, al menos, nueve subunidades relacionadas funcionalmente que poseen más del 75% de identidad en las secuencias de aminoácidos, las cuales conforman los dominios transmembrana y extracelulares (tabla 3-1). Las subunidades α se encuentran asociadas a las subunidades accesorias β, de las que se conocen claramente dos: β_1 y β_2, si bien se están identificando otras variantes como la β_{1A} y la β_3. Estas subunidades β modifican las propiedades del canal e interactúan con el citoesqueleto y la matriz extracelular, dirigiendo de este modo la determinación del patrón temporal de la expresión de la subunidad funcional α.

Los patrones de expresión de todas las subunidades α y β varían según la especie animal, el momento de su desarrollo y la ubicación o distribución de la estructura nerviosa. Eso hace que la funcionalidad de los canales varíe enormemente según la estructura concreta del canal. De ahí se derivan dos consecuencias: *a)* la existencia de alteraciones patológicas circunscritas a un tipo concreto de canal y no a otro, bien por causa genética (las denominadas canalopatías), bien derivadas de una lesión circunscrita (neuropatías), y *b)* la posibilidad de diseñar fármacos que modifiquen de forma selectiva el funcionamiento de un canal concreto y específico (v. caps. 19 y 29).

La mayoría de las isoformas α de los canales de Na^+ poseen sitios a los que se fijan de forma selectiva determinadas toxinas con grupo

Tabla 3-1. Subunidades α de los canales de Na^+ sensibles a voltaje en neuronas sensoriales

Canal	Nombre anterior	Símbolo de gen	Cromosoma (humano)	Farmacología	Presencia en GRD
Na_v 1.1	Tipo I	*SCN1A*	2q24	TTX-s	Presente
Na_v 1.2	Tipo II	*SCN2A*	2q23-24	TTX-s	Presente
Na_v 1.3	Tipo III	*SCN3A*	2q24	TTX-s	Sobrerregulación en axotomía
Na_v 1.4	SkM	*SCN4A*	17q23-25	TTX-s	Ausente
Na_v 1.5	Cardíaco	*SCN5A*	3p21	TTX-r	Ausente
Na_v 1.6	NaCh6	*SCN8A*	12q13	TTX-s	Abundante
Na_v 1.7	PN1	*SCN9A*	2q24	TTX-s	Abundante
Na_v 1.8	SNS/PN3	*SCN10A*	3p21-24	TTX-r	Abundante
Na_v 1.9	NaN	*SCN11A*	3p21-24	TTX-r	Abundante
Na_x	NaG	*SCN6A/SCN7A*	2q21-23	?	Presente

GRD: ganglios raíz dorsal; TTX-r: resistente a tetrodotoxina; TTX-s: sensible a tetrodotoxina.

guanidinio, como es el caso de la *tetrodotoxina* (TTX) y la *saxitoxina,* produciendo un cierre del canal con bloqueo de la abertura; de este modo, impiden la génesis y propagación de los potenciales de acción. Existen, sin embargo, algunas isoformas α situadas en axones de neuronas de pequeño tamaño que son resistentes al bloqueo con TTX (tabla 3-1). Además, las subunidades α están asociadas a proteincinasas y fosfoproteasas que modifican su grado de fosforilación, con el consiguiente cambio en su función. Es de destacar, finalmente, que la presencia de canales de sodio en las células no es estable y permanente, sino que se ve influida de forma positiva o negativa por numerosos mediadores químicos o modificaciones físicas ejercidas sobre las células. Este hecho forma parte de procesos patogenéticos, sobre todo en el sistema nervioso, que intervienen en el mantenimiento del foco epiléptico o del dolor neuropático secundario a una lesión nerviosa.

1.2. Canales de Ca^{2+}

Los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se encuentran en la membrana celular y en membranas intracelulares de múltiples tejidos: músculo cardíaco, músculo esquelético (túbulos transversos), músculo liso, células endocrinas, células nerviosas y células gliales. Se han identificado varios subtipos (L, N, P/Q, T y R) cuyas características funcionales se explican en el capítulo 37. Sus cinéticas de abertura y cierre son distintas, como lo es también la selectividad con que permiten la asociación de determinadas moléculas —fármacos y toxinas— que en su mayor parte bloquean el canal (v. tabla 37-1). Los N y P sólo están en neuronas, mientras que los T y L están en neuronas, miocitos cardíacos, células musculares lisas y células endocrinas. Sus funciones también son diferentes. Por ejemplo, los canales N, P y Q controlan la entrada de Ca^{2+} en neuronas y la liberación de sus neurotransmisores; los canales L intervienen en la despolarización y contracción de la célula cardíaca y la célula muscular lisa.

En los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se encuentran de manera constante la subunidad principal α_1, análoga estructuralmente a las subunidades α del canal de Na^+, y de forma variable otras subunidades más pequeñas: α_2, β, γ y δ (fig. 3-4) que no guardan analogía con las β del canal de Na^+. De la subunidad α_1 se conocen no menos de 10 isoformas (1B a 1I) que se encuentran expresadas en los diversos tipos de canales. En las neuronas existen además las subunidades α_2 y δ ligadas por enlaces disulfuro y la β, y en el músculo esquelético se añade la γ. Se han aislado también cuatro subunidades $\alpha_2\delta$ ($\alpha_2\delta$-1 a $\alpha_2\delta$-4), cuatro subunidades β y ocho subunidades γ. La subunidad α_1 es la que determina las principales propiedades funcionales del canal y define el subtipo de canal de Ca^{2+}, mientras que las subunidades auxiliares modulan las propiedades propias de cada canal.

Aunque los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje son activados por cambios de potencial, su actividad es regulada de forma positiva o negativa por numerosos mediadores (neurotransmisores, neuromoduladores, etc.). Esta acción reguladora ejecutada por un mediador puede llevarse a cabo mediante una proteína G que interactúa directamente con el canal o bien, de forma indirecta, mediante la producción intracelular de segundos y terceros mensajeros que después operan sobre la porción intracelular del canal (v. apartado II, 2.4). Pero cada vez es más evidente la relación estrecha y directa entre las subunidades de ciertas proteínas G y los canales de Ca^{2+}, sobre los que actúan de forma activadora o inhibidora, por lo que es posible que muchos mediadores modulen la actividad de los canales de Ca^{2+} mediante mecanismos dependientes de proteínas G (p. ej., GABA que actúa sobre receptores $GABA_B$, opioides que actúan sobre receptores κ, etc.).

La subunidad α_1 es la diana principal de la mayoría de los agentes bloqueadores del canal de Ca^{2+}, que son de tres tipos: *a)* bloqueadores inorgánicos (iones metálicos divalentes y trivalentes), *b)* toxinas peptídicas (ω-conotoxinas, ω-agatoxinas, SNX-482) y *c)* pequeños bloqueadores orgánicos (dihidropiridinas, fenilalquilaminas, benzodiazepinas). La actividad terapéutica de estos productos se expone en el capítulo 37.

1.3. Canales de K^+

La presencia de canales de K^+ afecta a las membranas de muy diversas células que cumplen funciones muy diferentes. Todos ellos cumplen una función básica: permitir la salida de K^+ de manera altamente específica, lo que provoca un incremento en la negatividad del campo eléctrico o hiperpolarización de membrana, tanto en células excitables (células nerviosas, musculares, algunas secretoras), como no excitables (células epiteliales, eritrocitos). Las consecuencias dependerán, lógicamente, de la función propia de cada célula. En general, las actividades del canal de K^+ están reguladas de forma muy elaborada y estricta. Algunos se encuentran en forma constitutiva, pero la mayoría actúa de forma pasajera, y su cierre o abertura son modificados por señales fisiológicas de diverso tipo.

Los canales de K^+ están compuestos por subunidades α y β. La responsable de la conducción del ion a través de la membrana es la subunidad α, dentro de la cual hay un pequeño segmento de aminoácidos denominado región P (poro). Existen numerosas variantes de subunidades α. Es probable que todos los canales de K^+ utilicen cuatro regiones P en disposición tetramérica.

La subunidad α muestra topología variable. La secuencia más larga corresponde a los canales dependientes de voltaje (K_V), que poseen seis hélices TM y una región P (6TM/1P). A esta clase pertenecen también los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+}. En cambio, la arquitectura más sencilla se encuentra en el canal rectificador de entrada (Kir), que está formado por dos hélices TM y una región P (2TM/1P). Un tercer tipo de estructura contiene dos regiones P en la subunidad α y necesitan sólo dimerizarse para formar el poro con cuatro regiones P (4TM/2P).

Los canales de K^+ son altamente versátiles y ubicuos; en consecuencia, su activación y regulación se encuentran altamente diversificadas, y no es posible realizar siempre una estricta distinción entre dependiente de voltaje y receptor. Su clasificación, por lo tanto, no sigue este patrón de modo estricto.

1. *Canales de K^+ sensibles a voltaje*. Comprenden el canal K_A y los canales K_V de rectificación diferida, de rectificación diferida rápida (K_{Vf}) y lenta (K_{Vs}). En general, son tetrámeros de subunidades α de diverso tipo que pertenecen a las subfamilias K_{v1} a K_{v4}, y están asociadas a subunidades β (fig. 3-5).
2. *Canales de K^+ sensibles a Ca^{2+} y acoplados a receptor*. Comprenden los canales BK_{Ca}, IK_{Ca} y SK_{Ca}, y el canal K_M. Poseen tetrámeros de subunidades β, de 6-7 segmentos TM; el BK_{Ca} posee, además, subunidades β de dos segmentos TM.
3. *Canales de K^+ con dos segmentos TM y un segmento P*. Comprenden los canales rectificadores de entrada o K_{IR}, los canales sensibles a ATP o K_{ATP} y algunos acoplados a receptor (p. ej., el K_{Ach}). Los K_{IR} poseen homo o heterotetrámeros de subunidades α, las cuales presentan muy diversas variantes que dan nombre al canal (Kir1.1 o ROMK1, Kir1.2 o ROMK2).

Los canales K_{ATP} son sensibles al ATP que inhibe al canal y constan de unidades α (Kir6.1 o Kir6.2) que poseen dos segmentos TM en combinación con alguna de las proteínas SUR (receptor de sulfonilurea; v. cap. 54) con la que guardan la relación 1:1, para conformar un tetrámero; por ejemplo $(SUR/Kir6.2)_4$ en las células β del páncreas secretoras de insulina. Estos canales se encuentran en múltiples tejidos (páncreas, músculo cardíaco, esquelético, liso), donde pueden ser abiertos por fármacos (p. ej., levocromakalim, diazóxido, pinacidil, etc.).

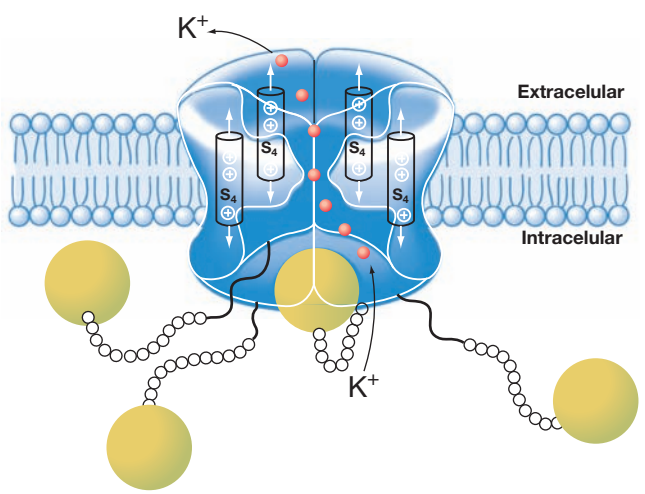


Figura 3-5. Canal de K^+ (K_V) formado por la confluencia de cuatro unidades básicas independientes.

Los canales acoplados a receptor K_{Ach} y K_G son heterotetrámeros con diversas subunidades Kir. Interviene en su activación la subunidad β/γ de una proteína G (v. II, A, 2.4).

4. *Canales de K^+ con cuatro segmentos TM y dos regiones P*. Son canales cuyas subunidades α poseen cuatro segmentos TM y dos regiones P; se dimerizan las subunidades mediante puentes disulfuro. Existen varios subtipos:

— TWIK-1, TWIK-2 y THIK-1.
— TASK-1, TASK-2 y TASK-3. Estos canales son abiertos por diversos anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano) y cerrados por anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína).
— TREK-1, TREK-2, TRAAK-1. Son también abiertos por anestésicos inhalatorios y por el riluzol.

1.4. Canales iónicos asociados a nucleótidos cíclicos

Existen dos familias de canales iónicos que son activados directamente por nucleótidos cíclicos: los canales CNG *(Cyclic Nucleotide-Gated)* y los canales HCN *(Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-modulated)*. Ambas familias pertenecen a la superfamilia de canales de K^+ activados por voltaje. Los canales CNG son canales catiónicos no selectivos, que se activan muy débilmente por despolarización de la membrana, mientras que los HCN son débilmente selectivos para el K^+ y son activados por hiperpolarización de la membrana. Pero lo que más caracteriza es su activación cuando se les fija un nucleótido cíclico; eso provoca un fuerte aumento de la corriente en los canales CNG y un cambio despolarizante en los HCN.

Los canales CNG generan la primera señal eléctrica en los fotorreceptores y receptores olfatorios. En el caso de los fotorreceptores, el canal es una proteína de 63 kD cuyas porciones N y C-terminal son citoplásmicas; presenta seis segmentos hidrófobos transmembrana (al igual que una de las unidades de los canales dependientes del voltaje) y un séptimo próximo a la porción C-terminal al cual se fija el GMPc. Este último segmento presenta homología con los dominios de otras proteínas que también fijan el GMPc (p. ej., la proteincinasa dependiente de GMPc). El canal se cierra en respuesta a la luz impidiendo el flujo de Na^+ y Ca^{2+}. La luz favorece la actividad de la guanilil ciclasa, la formación de GMPc y su fijación a este canal.

Los canales HCN regulan las frecuencias de descarga en neuronas y células cardíacas (nódulo sinusal). Su actividad es modulada por la fijación de un nucleótido cíclico (p. ej., el AMPc); son activados por hiperpolarización y son débilmente selectivos para el K^+; una vez activados, conducen una corriente de entrada que despolariza a la célula hacia el umbral necesario para activar canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.

2. Canales iónicos asociados a receptores

Son canales cuya abertura o cierre se asocia específica y directamente a la interacción de un ligando con un receptor situado en la membrana de la célula (fig. 3-1 A). En la actualidad se distinguen dos tipos: *a)* canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de una misma proteína; lógicamente, el «dominio» receptor está situado en la porción extracelular de la molécula, en un lugar de fácil acceso para el ligando, y *b)* canales iónicos en los que el receptor y

el canal forman parte de proteínas diferentes, si bien ambas se encuentran acopladas por diversos elementos transductores, entre los cuales destacan las proteínas fijadoras de GTP (proteínas G; v. más adelante) y los segundos mensajeros citoplásmicos generados tras la activación por ligandos. En este momento interesan los primeros, mientras que los segundos serán analizados más adelante, cuando se estudien las acciones de los segundos y los terceros mensajeros.

Los canales que poseen un receptor en su molécula, cuya activación abre o cierra el canal, muestran algunas características comunes, independientemente del ligando que lo active y del ion para el cual esté especializado, por lo que se puede hablar de una superfamilia de proteínas. Son proteínas grandes compuestas por cinco subunidades que se ensamblan organizadamente dentro de la membrana. Estas subunidades, sin embargo, son muy heterogéneas en su composición, aunque pueden presentar cierta homología; están presentes en forma única (homomérica) o repetida varias veces (heteromérica). La heterogeneidad no se presenta sólo en función del ligando que activa ese canal, sino que canales activados por un mismo ligando y asociados a un mismo ion muestran combinaciones de subunidades distintas en diversos sitios del organismo, lo que origina gran diversidad de miembros dentro de la familia.

Cada una de las subunidades es una proteína independiente de longitud diversa, pero presentan rasgos comunes. Sus dos extremos –N y –C son extracelulares. Entre ambos se dispone la cadena de aminoácidos que da lugar a cuatro segmentos transmembrana (M_1-M_4), de los cuales el segmento M_2 al parecer forma la pared del canal. Es posible que en el caso del receptor glutamatérgico AMPA (v. más adelante) los segmentos transmembrana sean tres en lugar de cuatro.

Algunos de estos canales se caracterizan, además, por poseer en sus subunidades proteicas dominios específicos de fijación que, al ser ocupados por determinados compuestos, modulan la funcionalidad del conjunto; esto ocurre, por ejemplo, con el receptor $GABA_A$ y el glutamatérgico NMDA, como después se explicará. Por último, algunas de las proteínas subunidades pueden ser fosforiladas, lo que modificará la funcionalidad del canal (p. ej., inactivación).

Debido a la estrecha relación entre activación del receptor y abertura del canal, la latencia entre ambas es muy corta (ms); del mismo modo, la disociación del ligando de su receptor provoca el cierre inmediato del canal, de ahí que estos receptores sirvan para emitir señales que exigen una rápida respuesta, sobre todo en el sistema nervioso. Por último, estos receptores sufren también procesos de rápida desensibilización cuando permanecen expuestos de forma continuada a su ligando, lo que limita y, en cierto modo, protege la intensidad de la respuesta.

La activación del receptor despolarizará o hiperpolarizará la membrana en la que se encuentra, según sea el movimiento iónico que genere. Son despolarizantes: *a)* el receptor nicotínico cuya activación por la acetilcolina abre el canal y facilita la entrada de Na^+ (y en menor grado la de otros iones); *b)* el receptor 5-HT_3 cuya activación por la 5-hidroxitriptamina permite la entrada de cationes monovalentes, y *c)* los receptores ionotropos del glutamato asociados a canales de Na^+ y K^+ (AMPA y kainato), y a canales de Na^+ y Ca^{2+} (NMDA). El receptor $GABA_A$ activado por el ácido γ-aminobutírico permite el paso del Cl^- y será hiperpolarizante o despolarizante según el tipo de transferencia del ion.

2.1. Canal de Na^+: receptor nicotínico

Es el canal asociado al receptor colinérgico de naturaleza nicotínica (v. caps. 14 y 18). En realidad no es un canal específico para el Na^+, ya que la activación provocada por la acetilcolina genera también cambios en la conductancia de otros cationes, como el K^+ y el Ca^{2+}. Las corrientes iónicas provocadas por la abertura del canal causan en la membrana postsináptica un potencial de acción limitado (EPSP), de intensidad proporcional al número de moléculas de acetilcolina liberadas; si esta despolarización alcanza el valor umbral, produce la despolarización masiva del potencial de membrana en forma de espiga, originada por la activación y la abertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje antes descritos (v. este fenómeno en la fig. 18-2).

El receptor nicotínico es una proteína pentamérica transmembranal (unos 280 kD). El receptor prototipo del órgano eléctrico de *Torpedo* contiene cuatro subunidades (α, β, γ y δ) de las que la α se encuentra duplicada (fig. 3-6). Las cuatro subunidades poseen una secuencia de aminoácidos con homologías hasta del 40%, siendo la identidad máxima en las regiones hidrófobas. Esto indica que evolucionaron a partir de un gen común, si bien en la actualidad cada una es codificada por un gen distinto aunque relacionado. Todas ellas se organizan alrededor de la cavidad central que configura el canal iónico. El extremo N de la subunidad α contiene el sitio que fija la acetilcolina con gran afinidad, de modo que son dos las moléculas de acetilcolina que tienen que unirse, cada una a un sitio de las subunidades α, para que el canal se abra eficazmente. Los cuatro segmentos transmembrana de cada subunidad tienen disposición α-hélice y el M_2 junto con el bucle que conecta M_3 y M_4 forman la superficie interna del canal. La selectividad para cationes se basa en los tres anillos de carga negativa que flanquean la región M_2 (fig. 3-6) y cada anillo está conformado por tres o cuatro cargas negativas proporcionadas por aminoácidos cargados negativamente (principalmente glutamato) de las diversas subunidades, hasta el punto de que si por manipulación genética se cambian tres aminoácidos del segmento M_2 de una subunidad α del receptor colinérgico por otros propios del segmento M_2 de la subunidad homóloga del receptor GABA, la selectividad por cationes se transforma en selectividad por aniones. La parte más estrecha del canal corresponde a la sección transmembranal, que puede ser de 0,65 nm frente a los 2,5 nm de la boca externa del canal.

En la placa motriz del músculo esquelético, la composición pentamérica del receptor nicotínico es $(\alpha_1)_2\beta\varepsilon\delta$ en la etapa embrionaria y pasa a ser $(\alpha_1)_2\beta\gamma\delta$ al ser inervado el músculo (v. cap. 18). En el sistema nervioso, tanto central como periférico, se encuentran tipos de receptores nicotínicos muy diferentes formados por diversas variedades de subunidades α (α_2 a α_9) y β (β_1 a β_5) (v. caps. 14 y 25).

2.2. Canal de Cl^-: receptores $GABA_A$ y glicina

Puesto que el gradiente de concentración de Cl^- suele estar dirigido hacia el interior de la célula (al menos en la neuronal), la abertura de este canal produce un flujo de cargas negativas hacia el interior de la célula, provocando hiperpolarización. Estos canales estabilizan el potencial de la célula durante la activación de canales excitadores o, al producir hiperpolarización, reducen la despolarización espontánea y la descar-

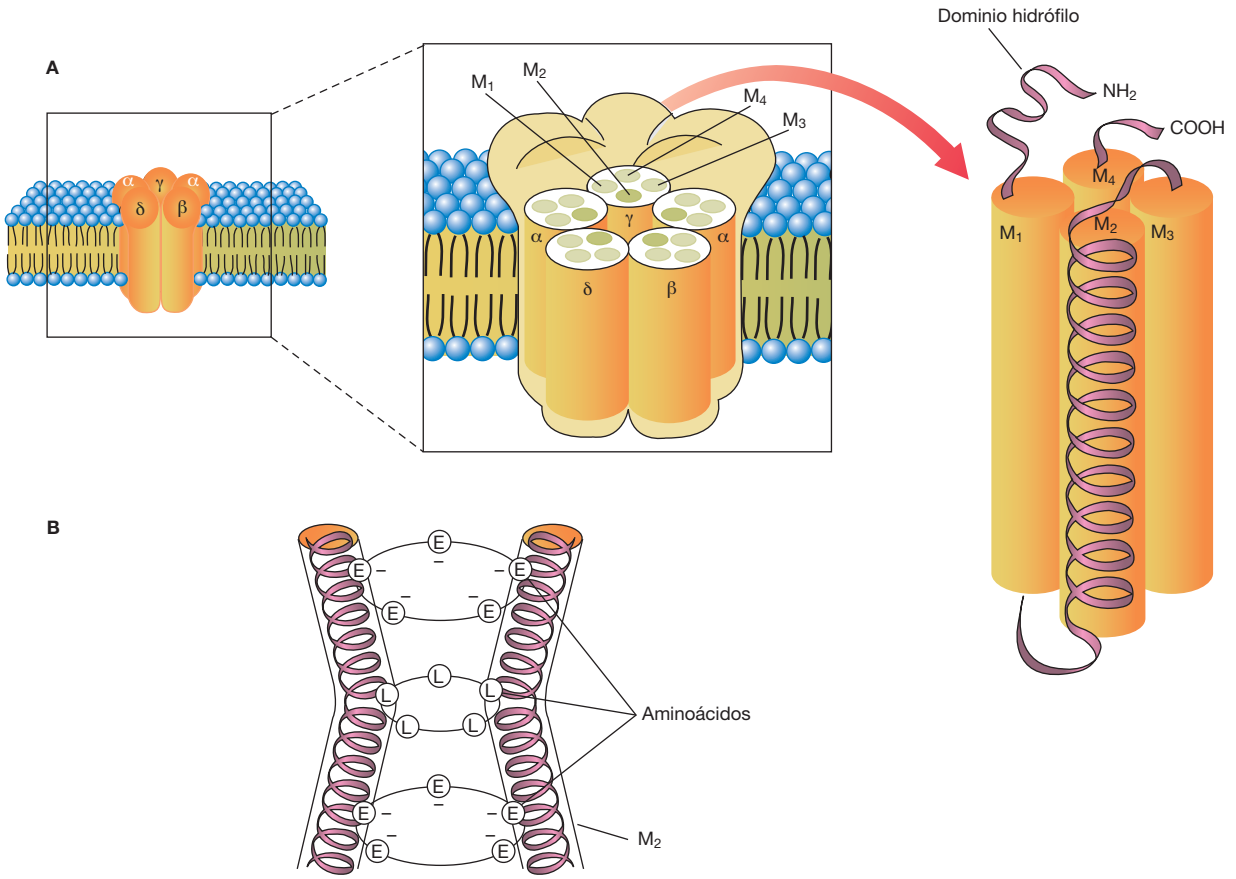


Figura 3-6. Modelo de canal de Na^+ dependiente de receptor (colinérgico nicotínico). *A)* Disposición de las cinco subunidades (α_2, β, γ y δ) y de los segmentos transmembranales M_1-M_4. *B)* Segmentos M_2 que constituyen las paredes del canal, con anillos de aminoácidos cargados negativamente (lisina y glutamato). (Modificada de Feldman et al., 1997.)

ga de las neuronas. Muchos de los procesos de transmisión de señales de carácter inhibidor en el sistema nervioso se deben, precisamente, a la inducción de corrientes en las que interviene el canal de Cl^-, produciendo inhibición presináptica o postsináptica (v. cap. 25). Los neurotransmisores responsables de la activación del canal son los aminoácidos γ-aminobutírico (GABA) y glicina. El GABA actúa de manera diferente según el tipo de receptor sobre el cual opera, pues hay dos tipos de receptores GABA: el A, ligado al canal de Cl^-, y el B, asociado a canales de Ca^{2+} y de K^+ por proteínas G. La glicina actúa de dos maneras radicalmente diferentes: mediante interacción directa con su receptor asociado a canales de Cl^- o como modulador heterótropo en receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (v. apartado 2.3).

Receptor $GABA_A$. Es una glucoproteína heteropentamérica de 275 kD que da forma al ionóforo Cl^- y a una serie de sitios de fijación para el GABA y para diversas moléculas que regulan su actividad (fig. 3-7). Se han identificado hasta ahora seis clases de subunidades polipeptídicas: α, β, γ, δ, ε y ρ; a su vez, éstas presentan variantes: $\alpha_{1\text{-}6}$, $\beta_{1\text{-}4}$, $\gamma_{1\text{-}4}$, δ_1, ε_1 y $\rho_{1\text{-}3}$, con un 70% de identidad entre las isoformas de cada clase. Esto da origen a numerosas combinaciones de subunidades, si bien las más frecuentes utilizan subunidades de las clases α, β y γ; en función de la combinación presente, variarán las propiedades del receptor, incluida su afinidad por las moléculas reguladoras y su sensibilidad a los fármacos. Las subunidades ρ se expresan fundamentalmente en neuronas de la retina, donde conforman el canal de Cl^-, posiblemente como homómeros, insensible a benzodiazepinas y anestésicos (algunos lo denominan receptor $GABA_C$, pero estructuralmente pertenece a la clase $GABA_A$). Las subunidades γ forman heterómeros con α y β.

La especificidad iónica del canal ha sido determinada por medio de experimentos de permeabilidad. Aunque el canal excluye de modo definitivo a cationes, es permeable a otros aniones además del Cl^-: bicarbonato, acetato, etc., pero en condiciones fisiológicas el cloro es el ion que penetra por el poro cuyo diámetro es de unos 0,5 nm. Entre M_3 y M_4 existe un dominio intracelular cuyo tamaño y secuencia son específicos para cada subunidad, y sobre la cual se ejercen los mecanismos reguladores intracelulares, siendo susceptible de fosforilación por diversas cinasas. La porción C-terminal es también extracelular.

El GABA se fija a la subunidad β, aunque su acción sólo se expresa si están presentes las subunidades α y β, pero lo más característico de este receptor es la existencia en sus subunidades de sitios a los que se pueden fijar diversas moléculas que, al provocar cambios alostéricos de dichas subunidades, se convierten en elementos reguladores del estado del canal (benzodiazepinas, barbitúricos, picrotoxina y ciertos esteroides, etc.). Su mecanismo se explica en los capítulos correspondientes.

Receptor glicina. Al igual que los demás canales asociados a receptores, el receptor glicinérgico (GlyR) está formado por cinco subunida-

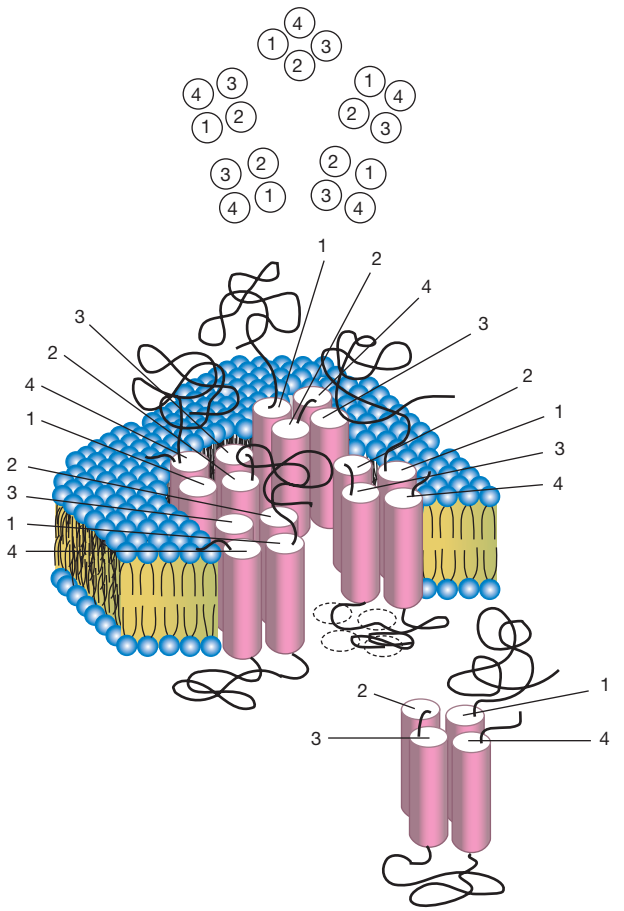


Figura 3-7. Modelo de receptor $GABA_A$.

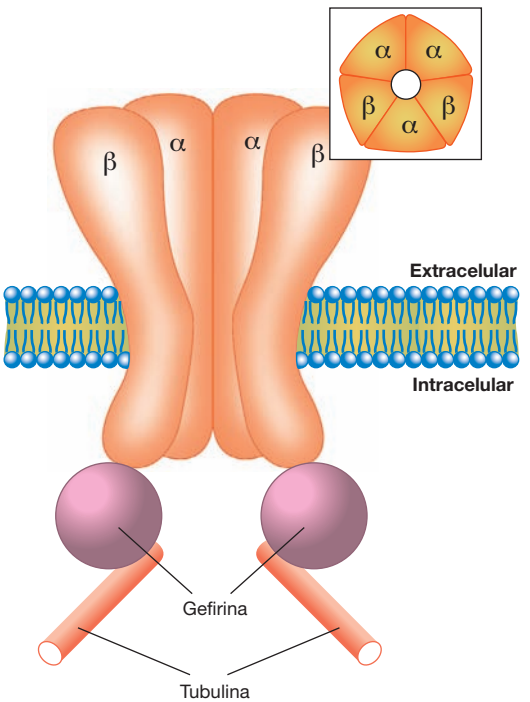


Figura 3-8. Modelo de receptor de glicina (GlyR) en el adulto. La subunidad periférica gefirina asegura la fijación del receptor al citoesqueleto (tubulina).

des que abarcan el grosor de la membrana y forman en su centro el canal, selectivo también para el Cl^-. El pentámero está formado por subunidades que son de tres tipos: las glucoproteínas α (48 kD) y β (58 kD), y la gefirina (93 kD) (fig. 3-8). Las dos primeras poseen una extensa porción N-terminal extracitoplásmica, cuatro segmentos transmembrana y un gran bucle intracelular entre M_3 y M_4. Se han aislado varias isoformas y variantes de la subunidad α, debidas a procesos de corte y empalme. El receptor pentamérico puede estar formado por subunidades α solas o por subunidades α y β; la gefirina, de ubicación enteramente citoplásmica, se une a la región citoplásmica de la subunidad β, por un lado, y a la tubulina, por el otro. A lo largo del desarrollo existe una modificación en la naturaleza de las subunidades que conforman el canal: de ser homomérica α en el período fetal pasa a ser heteromérica α/β en el adulto.

Tanto los aminoácidos agonistas glicina y β-alanina como el alcaloide antagonista estricnina se fijan a la subunidad α. Al igual que los demás canales asociados a receptores, el GlyR puede ser desensibilizado por procesos de fosforilación provocados por proteincinasas y tirosincinasas (v. más adelante).

2.3. Canales asociados al receptor glutamato/aspartato

El glutamato, el aspartato y otros aminoácidos que contienen azufre se comportan como neurotransmisores excitadores en el sistema nervioso central. Provocan respuestas excitadoras merced a la activación de receptores, de los cuales se distinguen varios tipos en función del comportamiento electrofisiológico y de la respuesta a ligandos agonistas y antagonistas. Tres de estos tipos son de carácter ionotropo, es decir, incorporan canales iónicos dentro del complejo molecular del receptor, y uno es de carácter metabotropo, denominado así porque su activación se asocia a la activación de una fosfolipasa C mediante un mecanismo asociado a la proteína G (v. apartado II). Los receptores de carácter ionotropo se denominan de acuerdo con el análogo de aminoácidos que se comporta como agonista más específico: el *NMDA* (*N*-metil-D-aspartato), el *AMPA* (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazolpropiónico), antes denominado ciscualato, y el *kainato,* por fijar ácido kaínico.

En principio se acepta que los tres receptores ionotropos pertenecen a la superfamilia de receptores/canales asociados a un ligando, aunque existen algunas peculiaridades que conviene señalar. El *receptor AMPA* es un canal de cationes que no distingue entre Na^+ y K^+, pero lo hace para el Ca^{2+}. Se conocen hasta ahora cuatro subunidades denominadas Glu_1 a Glu_4, con longitudes de 862 a 889 aminoácidos. Cada una de ellas presenta dos variantes debidas a procesos de corte y empalme del ARNm, que se diferencian en 38 aminoácidos. Una de ellas *(flip)* es desensibilizada por los agonistas más lentamente. Es posible que este receptor, en lugar de las cuatro regiones transmembrana características de esta superfamilia, sólo tenga tres y la M_2 se encuentre totalmente fuera de la membrana en la región citoplásmica o forme una pequeña asa parcialmente introducida en la membrana. El receptor es regulado por mecanismos de fosforilación provocada por diversas cinasas.

El ácido kaínico provoca corrientes no desensibilizantes cuando activa los receptores AMPA, pero se fija también a otros receptores ce-

rebrales en los que provoca corrientes que rápidamente se desensibilizan: éstos son los denominados *receptores kainato,* selectivos también para Na^+ y K^+. Se han aislado cinco subunidades (Glu_5, Glu_6, Glu_7, ka_1 y ka_2), con longitudes de 884 aminoácidos, que también pueden ser fosforiladas.

El *receptor NMDA* (activado de forma selectiva por el *N*-metil-D-aspartato) está asociado a un canal que, además de permitir el flujo de Na^+ y K^+, también es permeable para el Ca^{2+}, por lo que su activación desencadenará además respuestas derivadas del incremento de calcio intracelular (v. más adelante). Este receptor muestra varias singularidades (fig. 3-9). Es altamente sensible al Mg^{2+}: en situación de reposo, los receptores NMDA son escasamente afectados por los agonistas si existen concentraciones submilimolares de Mg^{2+}, pero cuando la membrana es despolarizada, el bloqueo por Mg^{2+} deja de ser activo y el canal se abre en respuesta al agonista. Esto significa que el Mg^{2+} muestra afinidad por un sitio que se encuentra situado en la profundidad del canal; esta afinidad disminuye conforme la membrana se despolariza, lo cual significa que para que un receptor NMDA pueda ser activado por un agonista, la célula ha de ser previamente despolarizada (p. ej., por activación previa de un receptor no-NMDA).

Además, el receptor NMDA contiene varios sitios de regulación. Uno de ellos ha de ser ocupado obligadamente por la glicina para que el receptor pueda ser activado por un agonista, comportándose así como un coagonista; la D-serina muestra similar actividad. El segundo sitio de regulación fija determinados compuestos (fenciclidina o PCP, ketamina, dizocilpina o MK801) que antagonizan de forma selectiva, pero no competitiva, la activación producida por NMDA. Su utilización es «dependiente del uso», lo que significa que estos compuestos sólo son activos si el receptor ha comenzado a estar estimulado. Los otros sitios de regulación son para el Zn^{2+}, que bloquea el canal con independencia de su estado de actividad, y para poliaminas (espermina y espermidina), que facilitan la activación del canal.

La clonación de receptores NMDA ha caracterizado la familia del receptor con subunidad $NMDA_1$ o NR_1 (del que existen al menos nueve isoformas) y otra familia de cuatro subunidades (NR_{2A}-NR_{2D}), con escasa homología entre ambas familias. Es posible que los receptores nativos NMDA consten de una combinación de subunidades pertenecientes a $NMDA_1$ y $NMDA_2$.

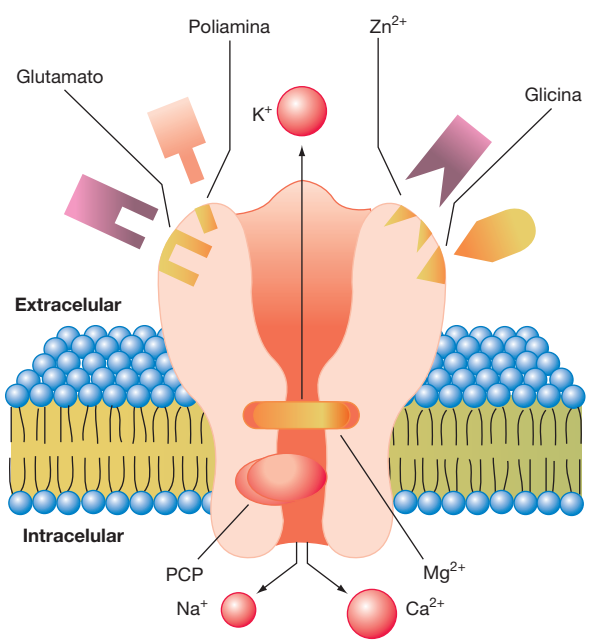


Figura 3-9. Receptor glutamatérgico NMDA y sitios de reconocimiento para diversos elementos (v. texto).

Como consecuencia de todas estas peculiaridades del canal receptor NMDA, su cinética es más compleja. Se abren y se cierran más lentamente en respuesta a la activación por glutamato y de hecho contribuyen al potencial postsináptico excitador en fases tardías, aumentando su respuesta conforme la célula es más despolarizada, ya que entonces suprime la acción bloqueadora del Mg^{2+}. Una vez activado el canal y dado que permite la entrada de Ca^{2+}, se activarán muchos mecanismos dependientes de Ca^{2+} intracelulares, que amplificarán y complicarán la respuesta a través de segundos y terceros mensajeros (v. cap. 25).

Los receptores metabotropos están asociados a proteínas G y a través de ellas a enzimas citoplásmicas. Se han clonado hasta ahora ocho subtipos de receptores agrupados en tres clases distintas. La I ($mGluR_1$ y $mGluR_5$) está asociada a la fosfolipasa C, a la que activa produciendo IP_3 y diacilglicerol, con el consiguiente aumento de Ca^{2+} (v. más adelante). La II ($mGluR_{2\text{-}3}$) y la III ($mGluR_4$ y $mGluR_{6\text{-}8}$) están asociadas a la adenilil ciclasa, a la que inhiben debido a su interacción con una proteína G de la familia G_i (v. más adelante).

2.4. Canal catiónico asociado al receptor 5-HT_3

Entre los múltiples subtipos de receptores sensibles a la 5-hidroxitriptamina (5-HT; v. cap. 20), el 5-HT_3 es el único cuya estimulación produce la activación directa de canales catiónicos que originan despolarización. Como el receptor se encuentra ampliamente representado en membranas neuronales, tanto pre como postsinápticas, su estimulación provoca la activación neuronal con generación de potenciales y liberación de neurotransmisores. De los datos conocidos, su estructura se asemeja a la de los demás receptores asociados a canales iónicos: ensamblado pentamérico, con las subunidades dispuestas simétricamente alrededor de una cavidad central. Existe gran heterogeneidad de formas dependiendo de la localización del receptor y de la especie animal en que se encuentra.

3. Otros canales iónicos

Sin ánimo de agotar la descripción de todos los canales iónicos que existen en el organismo, por su importancia farmacológica destacan algunos que es preciso señalar.

3.1. Canales epiteliales de Na^+ (ENaC)

Están situados en las membranas apicales o externas de múltiples epitelios que poseen la propiedad de facilitar el movimiento de Na^+ a través de estas membranas, como primer paso en el proceso de transporte transepitelial de este ion. Se encuentran en la piel de anfibios, en las células principales del tubo colector renal en su porción cortical, vejiga urinaria, tubo digestivo (p. ej., el colon), glándulas sudoríparas y salivales, endotelio de las vías respiratorias y otras estructuras.

Posiblemente se trate de una familia con varios miembros. El primero que fue clonado pertenecía al epitelio de colon de rata, habiéndose identificado un canal de Na^+ con tres subunidades homólogas denominadas α, β y γ-rENaC. Es característica de este canal su sensibilidad a la

amilorida, compuesto que lo bloquea de forma selectiva (v. cap. 47). Posteriormente se han clonado ENaC en otras especies, incluida la humana, y se han identificado otras subunidades. La actividad de algunos de los canales pertenecientes a esta familia es estimulada por la aldosterona, lo que explica la acción facilitadora de esta hormona sobre el transporte de Na^+ en el túbulo renal. Trastornos genéticos que producen mutaciones en α o β-ENaC originan el seudohipoparatiroidismo de tipo I o enfermedad de Liddle. Existe otra enfermedad en que también desempeña cierto papel el ENaC: la fibrosis quística, en la que hay una modificación genética del transportador CFTR (v. más adelante). Es posible que la mutación originada en esta proteína reguladora deprima la regulación del canal de Na^+ y ello derive en un exceso de actividad con reabsorción excesiva de Na^+ y agua. Ésta es la razón del empleo de amilorida como coadyuvante al tratamiento de la fibrosis quística (v. cap. 42).

3.2. Canales TRP

La superfamilia de canales TRP *(Transient Receptor Potential)* se diferencia marcadamente de las demás familias de canales iónicos en que ofrecen una gran diversidad de selectividad iónica (catiónica) y de mecanismos de activación. La propiedad más sorprendente es la de que un mismo canal TRP puede ser activado por mecanismos aparentemente distintos. En muchos casos, los TRP se pueden considerar como integradores de señales múltiples, por cuanto la respuesta a un estímulo puede ser modulada por otro. El rasgo que más los unifica es el de que desempeñan papeles críticos e importantes en las respuestas a todas las principales clases de estímulos externos, tanto físicos como químicos: luz, sonido, tacto, temperatura, ambiente químico, osmolaridad. El caso más notable es el del canal TRPV1, que responde a estímulos tan diversos como el calor, los agentes inflamatorios, la exocitosis o sustancias químicas de origen vegetal (vaniloides). Otra característica común a muchos miembros de la superfamilia TRP es la de formar heteromultímeros, es decir, agregados heterólogos, lo cual significa una forma adicional de modular la función, ya que la conductancia del canal de los heteromultímeros difiere de la de los homomultímeros. En el organismo humano se encuentran abundantemente representados tanto en células excitables como no excitables: el sistema nervioso central y periférico, y múltiples órganos: corazón, riñón, gónadas, bazo, músculo liso, placenta o útero.

Los canales TRP comparten rasgos comunes: poseen seis segmentos transmembrana, grados diversos de homología de secuencias y son permeables a cationes. El poro se encuentra entre el quinto y el sexto segmentos; las terminaciones N- y C- son intracelulares. La superfamilia TRP se divide en los grupos 1 y 2.

El grupo 1 consta de cinco subfamilias, con bastante parecido al primero de sus miembros caracterizado en la *Drosophila:* TRPC, TRPV, TRPM, TRPA y TRPN. Tres proteínas TRPM reciben el nombre de chanzimas porque poseen dominios enzimáticos (cinasas) en posición N-terminal. Todos los miembros de la subfamilia TRPC requieren una fosfolipasa C para su activación. Por su interés farmacológico cabe destacar los canales de la subfamilia TRPV. El TRPV1 es modulado por el calor (43 °C), sustancias vaniloides como la **capsaicina** del pimiento chile, el alcanfor, la piperina del pimentón oscuro, la alicina del ajo, el etanol, las citocinas proinflamatorioas, la ananamida (un endocannabinoide), el PIP_2 y la exocitosis. Se encuentra ubicado en neuronas de los ganglios raquídeos y del trigémino, otras neuronas, vejiga urinaria y testículo. Además, la reducción del pH potencia la acción estimuladora del calor, de modo que a pH < 5,9 el canal es activado a temperatura ambiente. El calor activa también los canales TRPV2, TRPV3 y TRPV4. Realmente son canales de actividad polimodal, con capacidad para integrar estímulos diversos. El canal TRPV4 es activado por ambiente hipotónico extracelular e interactúa con la acuoporina 5, un canal de agua. Los canales TRPV5 y TRPV6 no son activados por el calor y son los más selectivos para los canales de Ca^{2+}. El frío, en cambio, es un estímulo que activa diversos canales de la subfamilia TRPM y TRPA, que igualmente son polimodalmente sensibles a otros estímulos de características muy diferentes, incluidas varias sustancias químicas.

El grupo 2 consta de dos subfamilias: TRPP y TRPML. Poseen los seis segmentos transmembrana con un largo bucle entre los segmentos 1 y 2. Los primeros miembros de estos grupos fueron descubiertos analizando mutaciones de productos génicos de la enfermedad renal poliquística (poliquistinas, TRPP2) y mucolipidosis tipo IV (mucolipina-1, TRPML1).

B. SISTEMAS DE COTRANSPORTE Y ANTITRANSPORTE

Son sistemas que acoplan el transporte de un ion *a favor de* su gradiente electroquímico con el movimiento de otra u otras sustancias (iones, glucosa, etc.) que van *en contra de* su propio gradiente. Si el transporte de ambas sustancias va en la misma dirección, se habla de cotransporte, y si lo hacen en sentido contrario, se denomina antitransporte.

Importantes nutrientes y sustancias (aminoácidos y glucosa) son transportados por mecanismos de cotransporte con Na^+ en diversos epitelios: mucosa digestiva y túbulo renal. Pero para que el Na^+ fluya a favor de su gradiente electroquímico es preciso que en la célula epitelial haya otros mecanismos celulares que lo promuevan. Suelen ser bombas de Na^+ (ATPasas, como se expondrá más adelante) que se encuentran ubicadas en otras partes de la membrana celular; por ejemplo, si el cotransporte tiene lugar en la membrana luminal del epitelio (la que da al exterior), la bomba de Na^+ puede estar en la membrana basolateral.

Desde el punto de vista de la posible acción farmacológica, existen destacados mecanismos de cotransporte. En las células de la nefrona, además del cotransporte Na^+-glucosa y Na^+-aminoácidos del túbulo proximal, funciona en el epitelio grueso de la rama ascendente del asa de Henle el cotransporte Na^+-Cl^--$2K^+$, y en el túbulo contorneado distal, el cotransporte Na^+-Cl^-; estos dos cotransportes son inhibidos de forma selectiva por distintas familias de fármacos que se comportarán como diuréticos (v. cap. 47). Existen, además, otros procesos de cotransporte ubicados a lo largo de la nefrona, como son el Na^+-Pi y el Na^+-HCO_3^-.

En el sistema nervioso deben señalarse sistemas de cotransporte de extraordinaria importancia fisiológica y farmacológica. En la membrana de las terminaciones nerviosas de sistemas de monoaminas y aminoácidos (noradrenalina, dopamina, serotonina y GABA) existe un cotransporte de Na^+-Cl^--neurotransmisor merced al cual el neurotransmisor es captado por la membrana desde el espacio sináptico y es introducido en la terminación nerviosa en contra de su gradiente (fig. 16-2). La energía es proporcionada al sistema por bombas de Na^+-K^+. En cambio,

en los gránulos de las varicosidades presentes en las terminaciones monoaminérgicas y en las células cromafines, existe un sistema de antitransporte por el que las monoaminas quedan almacenadas.

La membrana vesicular dispone de ATPasas que transfieren protones (H^+) desde el citoplasma hasta el interior de la vesícula, generando un gradiente de pH a través de la membrana (5,5 intragranular y 7 extragranular) junto con un gradiente eléctrico. El sistema de antitransporte H^+-monoamina consigue introducir la monoamina en el gránulo contra su gradiente de concentración en intercambio con un H^+ que sale del gránulo al citoplasma. Importantes fármacos serán capaces de interferir en ambos procesos: el de cotransporte en la membrana de la terminación nerviosa y el de antitransporte en la granular (v. caps. 16, 17, 20, 32 y 33).

Otros ejemplos son el sistema de antitransporte $3Na^+$-Ca^{2+} en la célula cardíaca, merced al cual el calcio es expulsado en contra de su gradiente de concentración (v. cap. 35), y el de antitransporte de aniones Cl^--HCO_3^- en la célula parietal de la mucosa gástrica que, en estrecha relación con la ATPasa-H^+/K^+, contribuye a la formación y secreción de HCl (v. cap. 44).

Todos estos sistemas de cotransporte y antitransporte son realizados mediante la acción de proteínas transportadoras. Muchas de ellas han sido clonadas y caracterizadas, dando origen a varias familias específicas de proteínas transportadoras. Algunas de ellas son glucoproteínas que contienen una secuencia superior a los 1.000 aminoácidos y se despliegan en la membrana celular formando 12 segmentos transmembrana, con las terminaciones N y C situadas dentro del citoplasma (fig. 3-10); poseen varios sitios para la fosforilación por diversas cinasas (PKA, PKC, CaM-KII; v. más adelante). A ellas pertenecen los miembros de la familia de transportadores del GABA (GAT), noradrenalina (NET), dopamina (DAT) y serotonina (SERT). El transportador de colina tiene 12 o 13 segmentos transmembrana, mientras que los transportadores de glutamato (GLAST-1, GLT-1, EAAC-1), en cambio, son más pequeños y poseen sólo de 6 a 10 segmentos transmembrana.

C. SISTEMAS ENZIMÁTICOS DE TRANSPORTE ACTIVO

El transporte activo requiere el suministro acoplado de energía libre. Este transporte se realiza mediante bombas cuya energía es proporcionada fundamentalmente por el ATP.

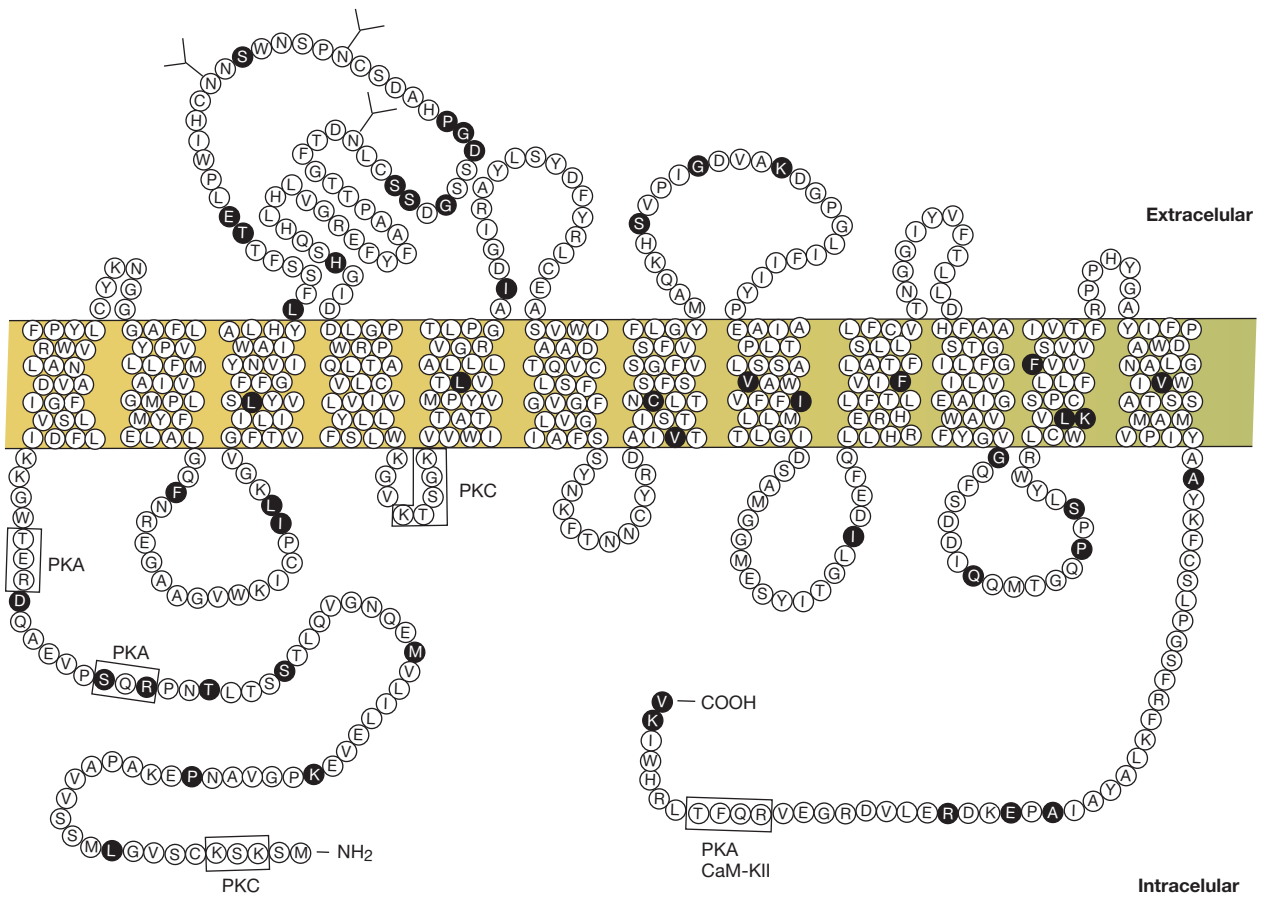


Figura 3-10. Estructura de la proteína transportadora de dopamina en la especie humana. En negro se señalan los aminoácidos que difieren de la transportadora en la rata. Se muestran los sitios de fosforilación para diversas cinasas.

Las denominadas *bombas de protones* intervienen en numerosos procesos de transporte activo, tanto a través de la membrana celular como a través de las membranas intracelulares que conforman vacuolas, vesículas, cisternas, retículos, etc.

El elemento intermediario común de alta energía es la fuerza protomotriz y las enzimas que intervienen son las denominadas protón-ATPasas. Son de destacar las ATPasas denominadas P, V y F, así como la superfamilia ABC (ATP-*Binding Casette*) que interviene en el transporte de moléculas muy diversas, incluidos los xenobióticos.

Las ATPasas poseen uno o más sitios para fijar el ATP en la cara citosólica de la membrana. Aunque se denominan ATPasas, el sistema se encuentra acoplado firmemente de tal forma que no se puede disipar la energía almacenada en el enlace fosfoanhídrido del ATP; es decir, el ATP no es hidrolizado en ADP y P_i a menos que se transporten iones. La proteína recoge la energía liberada durante la hidrólisis del ATP y la utiliza para trasladar el ion *en contra de* un gradiente de concentración o de potencial.

1. ATPasas de tipo P

Operan a través de un estado intermedio de fosforilación en el residuo aspartato. La mayoría de ellas son bombas iónicas compuestas por una subunidad principal de unos 100 kD, que se encuentran en la membrana celular. Entre ellas destacan la ATPasa-Na^+/K^+, la ATPasa-H^+/K^+ y la ATPasa-Ca^{2+}.

La *ATPasa-*Na^+/K^+ está constituida por dos tipos de subunidades, la α (112 kD), de la que se conocen hasta ahora tres isoformas, y la β (40 kD), de la que se conocen dos. Las isoformas se expresan de manera distinta en los diversos tejidos y presentan ciertas propiedades diferentes. La subunidad α posee de ocho a diez segmentos transmembranales y fija el ATP en el lado citosólico; la subunidad β posee de uno a cuatro segmentos transmembranales y lleva tres cadenas de oligosacáridos. Como es bien sabido, por cada ATP hidrolizado se intercambian 3 Na^+ hacia fuera por 2 K^+ hacia dentro de la célula, de ahí que la bomba genere corriente y sea electrógena, y tenga importancia para explicar el potencial de membrana de las células excitables y los movimientos iónicos de muy diversas células endoteliales y epiteliales (túbulo renal, epitelio intestinal, líquido cefalorraquídeo y mucosa bronquial), así como en el músculo cardíaco y los hematíes. Además de influir en el trasiego iónico y en su correspondiente nivel de potencial, esta ATPasa proporciona la energía necesaria para que puedan operar otros sistemas de transporte, como los de cotransporte antes estudiados.

Existen fármacos, como los glucósidos digitálicos, que se fijan de manera específica a la subunidad α en su cara externa, provocando la inhibición de la desfosforilación de la ATP y, consiguientemente, deprimiendo su actividad (v. cap. 35). Lógicamente, la inhibición de este sistema conllevará la inhibición secundaria de los demás sistemas de cotransporte a él asociados.

La *ATPasa-*H^+/K^+ de la pared gástrica es esencial para la formación del ácido gástrico. Está estrechamente relacionada con la ATPasa-Na^+/K^+, con la cual presenta abundante homología y de la que probablemente ha evolucionado, cambiando el sitio de fijación del Na^+ por el H^+. Los protones son bombeados a los canalículos, proceso en que son esenciales la salida de K^+ y la entrada de Cl^-. El mecanismo se explica de forma amplia en el capítulo 44, al exponer el modo de inhibir farmacológicamente la actividad de la enzima.

La *ATPasa-*Ca^{2+} es una bomba de calcio presente en abundancia en la membrana celular y en la del retículo sarcoplásmico (v. caps. 35 y 37). Es una proteína de 110 kD con secuencia similar a la de la subunidad α de la ATPasa-Na^+/K^+; por cada ATP hidrolizado se transportan dos Ca^{2+}. La alta afinidad de la ATPasa por el Ca^{2+} ($K \equiv 10^{-7}$) permite su bombeo desde el citosol hasta el interior del retículo sarcoplásmico o hasta el exterior de la célula contra su gradiente electroquímico.

2. ATPasas de tipo V

Se localizan en las membranas citoplásmicas e intervienen en procesos del tipo de la endocitosis y la exocitosis. Su función consiste en generar una fuerza protomotriz a expensas del ATP y producir una acidificación limitada al espacio interno de diversas organelas del sistema vacuolar: vesículas sinápticas, gránulos cromafines, complejo de Golgi, lisosomas, acrosomas y gránulos densos de plaquetas. Aunque la enzima sea la misma en todas estas estructuras, su actividad reflejada en la intensidad de la fuerza protomotriz varía según la organela.

Su estructura es mucho más compleja que la de las ATPasas de tipo P; contiene tres tipos de subunidades proteicas transmembranales (a-c) y no menos de cinco clases de polipéptidos extrínsecos que constituyen el dominio citosólico (α-ε).

Entre otros factores, el gradiente de pH (DpH) generado por esta fuerza depende en buena parte de la existencia de un canal de Cl^-; si éste existe, la conducción de Cl^- que acompaña al bombeo de protones reduce el potencial de membrana y aumenta el gradiente de protones en la fuerza protomotriz. Es decir, las organelas que mantienen un pH interno muy bajo tienen un conducto de Cl^- activo, de forma que una misma enzima puede conseguir un DpH de 0,5 unidades en unas organelas y de 2,0 en otras. En las neuronas monoaminérgicas, esta ATPasa es la responsable de proporcionar la energía dependiente del DpH, necesaria para mantener almacenados los neurotransmisores en sus respectivos gránulos. Para ello, y como se ha explicado en la sección I, B, la actividad de la ATPasa se asocia a la de un cotransportador específico que permite la captación de catecolaminas, serotonina, etc. (v. figs. 16-2 y 20-5).

3. ATPasas de tipo F

Se encuentran en mitocondrias y cloroplastos, y su función es sintetizar ATP a expensas de la fuerza protomotriz generada por las cadenas de transporte de electrones. Su estructura es más parecida a la ATPasa de tipo V que a la de tipo P.

4. Superfamilia ABC *(ATP-Binding Cassette)*

Son un conjunto de más de 100 proteínas transportadoras, también asociadas al ATP que, a diferencia de las ATPasas que sólo transportan iones, transportan también otras moléculas diversas de pequeño tamaño. Cada proteína ABC es específica para un sustrato o grupo de sustratos relacionados, como son los iones, azúcares, péptidos, polisacáridos, nucleósidos y proteínas.

Su interés en el campo de la farmacología se inició al comprobar que uno de estos transportadores, la glucoproteína-P (Pgp, MDR1 o, en la nomenclatura actual, ABCB1), extraía fármacos antitumorales de las células cancerosas y las hacía multirresistentes. Hoy sabemos que muchos de estos transportadores se expresan en tejidos normales y que condicionan el paso de iones, nutrientes, fármacos y tóxicos en di-

versos epitelios y mucosas, como por ejemplo la barrera hematoencefálica, el epitelio intestinal y renal, etc.

Los transportadores ABC eucarióticos (unos 50) se caracterizan por poseer un dominio citosólico muy conservado, dos dominios hidrofílicos citosólicos de unión al nucleótido ATP (NBD) y, al menos, dos dominios hidrofóbicos de seis segmentos transmembrana (MSD) que son los que fijan al sustrato. Se piensa que los cambios conformacionales que ocurren en los dominios transmembrana son los responsables del transporte por parte de estas moléculas (fig. 3-11). La fijación e hidrólisis del ATP en los NBD proporcionan la energía para el transporte activo de los sustratos a través de la membrana. Cada NBD tiene dos motivos de secuencia (Walker A y B); el tercero (Walker C) es el que distingue a las proteínas ABC de otras proteínas que también fijan el ATP.

Glucoproteína P (P-gp). La P-gp es una glucoproteína transmembrana de 170 kD, codificada en la especie humana por el gen *MDR1 (multidrug resistance).* Tiene capacidad para expulsar fármacos y metabolitos endógenos fuera de la célula, modificando así su distribución en el organismo. Se localiza en la membrana apical de las células secretoras, donde desempeña un papel defensivo para segregar sustancias extrañas al organismo y metabolitos en la luz intestinal, orina, bilis e incluso en la barrera hematoencefálica para proteger al cerebro de la acumulación excesiva de fármacos. Por eso se encuentra ampliamente representada en la mucosa intestinal, la membrana luminal del túbulo renal proximal, el canalículo biliar, la glándula suprarrenal, el endometrio y los pies astrocitarios de la barrera hematoencefálica.

La función de la P-gp tiene un marcado interés farmacológico porque modifica el transporte y la disposición de algunos fármacos en diversos órganos (antihistamínicos, esteroides, anticancerosos, inhibidores del VIH, etc.). De este modo, el estado funcional de la P-gp puede modificar el transporte o secreción de fármacos en la mucosa intestinal o en el epitelio renal, o en la excreción biliar, o modificar su paso por la barrera hematoencefálica. Existen sustancias que se comportan como activadoras e inhibidoras de dicho transporte, que pueden alterar la concentración de un fármaco en su órgano diana y, en general, su perfil farmacocinético (v. caps. 4, 8 y 10). Además, puede conferir resistencia a ciertos tipos de células del organismo humano frente a la acción de algunos fármacos, ya que, al facilitar su expulsión, reducen su concentración y, por lo tanto, su eficacia. Es el caso de la multirresistencia a varios fármacos antineoplásicos (daunorubicina, vinblastina, colchicina) adquirida de forma simultánea (v. cap. 59).

Otros miembros. Existen otros miembros de la familia ABC. La proteína *MDR3* pertenece a la familia ABC-B, transporta cationes orgánicos y fosfolípidos. La subfamilia de siete proteínas *MRP (Multidrug Resistance-associated Protein)* o ABC-C, contiene 17 segmentos transmembrana a diferencia de las MDR que contienen 12; la MRP1 transporta productos aniónicos, compuestos conjugados con sulfato, glutatión o glucuronato y moléculas neutras acopladas a glutatión; la MRP2 del hígado es un transportador canalicular de aniones multiespecíficos. La subfamilia ABCG, en la que destaca la ABCG2 o MXR *(MitoXantrone Resistant)* o BCRP *(Breast Cancer Resistance Protein),* se encuentra en la placenta, el intestino, la vesícula biliar, el endotelio vascular (barrera hematoencefálica), las células madre hematopoyéticas y el carcinoma del tracto digestivo, donde su sobreexpresión puede contribuir al fracaso terapéutico.

Pertenece también a esta clase la *proteína reguladora de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística (CFTR),* que funciona como canal de Cl^- regulado por ATP.

II. RECEPTORES FISIOLÓGICOS

De acuerdo con el número total de moléculas mediadoras que se conocen, existen varios centenares de receptores dife-

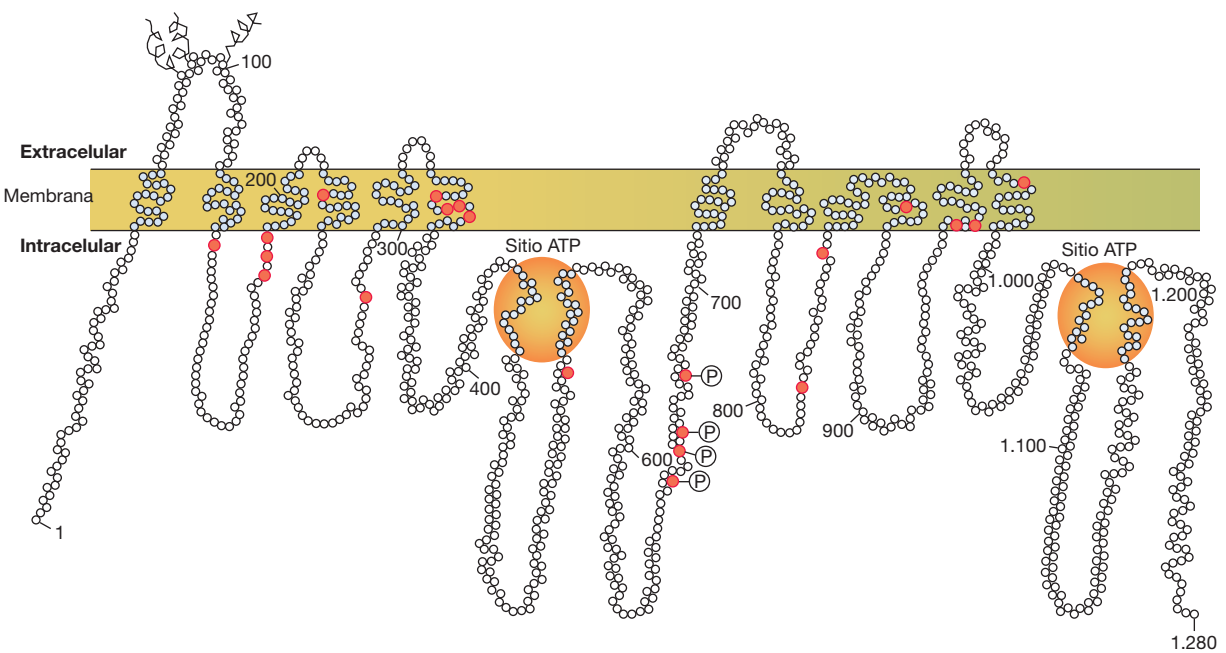


Figura 3-11. Modelo bidimensional de la glucoproteína P (P-gp) humana. Cada círculo blanco es un residuo de aminoácidos; los rojos indican sitios de mutación que alteran la especificidad del sustrato. Los círculos grandes corresponden a los sitios de fijación de ATP. P: sitios de fosforilación.

rentes, cada uno de ellos con su estructura molecular propia. Sin embargo, gran número de ellos procede de troncos comunes que se han ido ramificando en el transcurso de la evolución biológica, en función de las mutaciones experimentadas en sus genes codificadores, por lo que se agrupan en estructuras que poseen patrones similares. Como es lógico, la agrupación de receptores en razón de su estructura condiciona su agrupación en razón de la función que van a desempeñar.

Frente a la extensa variedad de receptores, contrastan la relativa parquedad y la constancia de mecanismos moleculares que traducen, median o convierten la señal recibida en una acción molecular concreta, es decir, los mecanismos moleculares desencadenados por la interacción del ligando endógeno o exógeno con su receptor en una serie relativamente pequeña de secuencias moleculares que se describirán en este capítulo. Como veremos, en algunas de estas secuencias existen, además, elementos comunes o análogos de forma que, aunque la célula está expuesta a un número muy elevado de mediadores, sus formas de respuesta son limitadas.

A. RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G HETEROTRIMÉRICAS

1. Mecanismos generales e importancia fisiológica y farmacológica

Numerosos ligandos endógenos ejercen su acción celular mediante la interacción con receptores de membrana plasmática que están asociados a diversas proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G heterotriméricas), y que se denominan por ello, entre otros, *receptores acoplados a proteínas G* (GPCR) (fig. 3-1). Por tener una estructura de siete dominios transmembrana (cada uno con una estructura secundaria en forma de hélice α), y por su capacidad de activar sistemas efectores generadores de segundos mensajeros, también reciben el nombre de *receptores heptahélicos* y *receptores metabotrópicos*. En función de la familia de proteínas G a la que se acople el receptor, así como de los sistemas efectores a los cuales, a su vez, están acopladas las subunidades constituyentes de la proteína G heterotrimérica, se producirá una determinada respuesta celular a corto plazo que siempre representa una modificación en varias proteínas, ya sean de carácter enzimático, de carácter estructural, de función transportadora, etc. Los cambios en las concentraciones intracelulares de moléculas (segundos mensajeros) capaces de modular la actividad de proteincinasas originan modificaciones reversibles en el estado de fosforilación de múltiples proteínas de señalización de otras vías de transducción de señales, lo que permite el entrecruzamiento y/o la regulación cruzada de los GPCR y de proteínas con funciones variadas, entre ellas los factores de transcripción; de este modo, una señal iniciada con la activación del GPCR puede llegar hasta el núcleo, donde modificará el patrón de expresión génica. Es así cómo la activación sostenida de los GPCR provoca también acciones a largo plazo.

El sistema formado por la secuencia «receptor-proteína G-sistema efector» es enormemente flexible y versátil. En efecto, se conoce más de un millar de receptores que utilizan este sistema, cuya clonación sigue una marcha ascendente que permite la identificación estructural y la marca de su identidad génica. Se estima que los GPCR representan la mayor familia de proteínas del genoma humano (alrededor del 2%). El número de miembros de las diversas familias de proteínas G heterotriméricas, de acuerdo con el número de las subunidades α identificadas, supera ya la veintena (v. más adelante). Diversos receptores pueden utilizar la misma familia de proteínas G heterotriméricas, y un receptor puede utilizar distintas familias de proteínas G. De la misma manera, las subunidades constituyentes de una proteína G pueden interactuar de forma específica (activar/inhibir) con diversos sistemas efectores, y diversas subunidades de proteínas G pueden interactuar (activar/inhibir) sobre un mismo sistema efector. Esta doble coincidencia de caminos de señales convergentes y divergentes hace al sistema, en su conjunto, particularmente sensible, dentro de unos límites.

Los principales sistemas efectores son los sistemas de la adenilil ciclasa (que cataliza la formación de AMPc), la fosfolipasa C-β (que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato), la fosfolipasa A_2 (que cataliza la hidrólisis de fosfolípidos por la que se libera el ácido araquidónico), la fosfolipasa D (que cataliza la hidrólisis de fosfolípidos por la que se produce ácido fosfatídico), la fosfodiesterasa (que cataliza la hidrólisis de nucleótidos cíclicos, muy importante en células retinianas) y ciertos canales iónicos. Algunos de ellos se revisan con más detalle a lo largo de este capítulo.

Aun cuando el estudio funcional de un determinado GPCR no puede considerarse aislado sin su interacción con su proteína G correspondiente, el número de proteínas que interaccionan con los GPCR, llamadas GIP *(GPCR Interacting Proteins)*, ha crecido tanto en los últimos años que se han acuñado los conceptos de «receptosoma» o «transductosoma» para definir cómo se regulan funcionalmente las propiedades de estos complejos proteicos. A la tríada «receptor-proteína G-efector» han de añadirse las *proteínas reguladoras* de la señalización de proteínas G (*Regulators of G-protein Signaling* [RGS]) que modulan la actividad de las proteínas G heterotriméricas *in vitro* e *in vivo*. Su impacto sobre la funcionalidad de esta vía de transducción se discutirá en detalle más adelante (v. II, A, 1.2). Son de destacar las cinasas de GPCR (*G-Protein Coupled Receptor Kinase* [GRK]) y de Homer, que participan en los mecanismos de regulación homóloga de GPCR, y en la señalización de los GPCR a otras vías de señalización dependientes de la activación de RTK, como se explicará más adelante (v. II, C). En cualquier caso, debe entenderse que los GPCR pueden tener funciones más amplias que las derivadas de su capacidad para acoplarse a las proteínas G heterotriméricas.

1.1. Moléculas receptoras

Los GPCR representan la mayor familia de proteínas del genoma humano con más de 1.000 miembros identificados, y probablemente representan el sistema de transducción de señales del medio extracelular más diverso, especializado y

estudiado. De hecho, todos los cromosomas humanos codifican más de un GPCR, y el cromosoma 16 es el menos rico, ya que codifica sólo tres GPCR. La diversidad de señales extracelulares reconocidas por GPCR es excepcional e incluye diferentes entidades químicas, como iones, aminas biógenas, aminoácidos, péptidos, glucoproteínas, lípidos y nucleótidos. Es más, la percepción de estímulos sensoriales, tales como la luz, los olores y los sabores es mediada a través de GPCR. Esta capacidad de reconocimiento de los GPCR les permite controlar un gran número de procesos fisiológicos muy importantes, como se verá a lo largo de este libro.

Existen dos condiciones para que un receptor sea clasificado como GPCR. La primera condición está relacionada con su estructura molecular y la segunda con su capacidad para interactuar con proteínas G heterotriméricas. En relación con la primera, cada uno de los dominios estructurales considerados determina propiedades específicas que ha originado su división en clases y subclases, y son las que confieren a cada receptor su especificidad para unirse, por una parte, a un determinado ligando y, por otra, a una determinada proteína G heterotrimérica. Todos los GPCR son proteínas integrales de membrana y comparten un patrón estructural común (fig. 3-12), que consiste en la presencia de siete hélices α hidrofóbicas transmembrana de 25-35 residuos cada una, conectadas por tres bucles extracelulares y otros tres intracelulares, una región N-terminal extracelular con sitios para la N-glucosilación y un dominio C-terminal responsable de su interacción con muchas proteínas reguladoras intracelulares, y con sitios para la fosforilación que, con frecuencia, implica cambios en el estado funcional del receptor, por lo que se convierte en uno de los mecanismos de regulación del receptor, como veremos más adelante. Por último, dos residuos de cisterna (uno en el bucle extracelular 1 y otro en el bucle extracelular 2) conservados en muchos GPCR forman un puente disulfuro que parece importante para el empaquetamiento y la estabilización de las conformaciones de los siete dominios transmembrana.

En cuanto a la segunda condición, los GPCR actúan sobre las proteínas G heterotriméricas como factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (*Guanine-nucleotide Exchange Factor* [GEF]). Así, el receptor activado induce un cambio conformacional en la subunidad α de la proteína G heterotrimérica, que lleva a la liberación de GDP seguida de la unión de GTP, promoviéndose así la disociación de las subunidades α y del dímero βγ constituyentes de la proteína G. Ambas entidades, la subunidad α con GTP unido y el dímero βγ modulan diversas vías de señalización celular, como veremos más adelante.

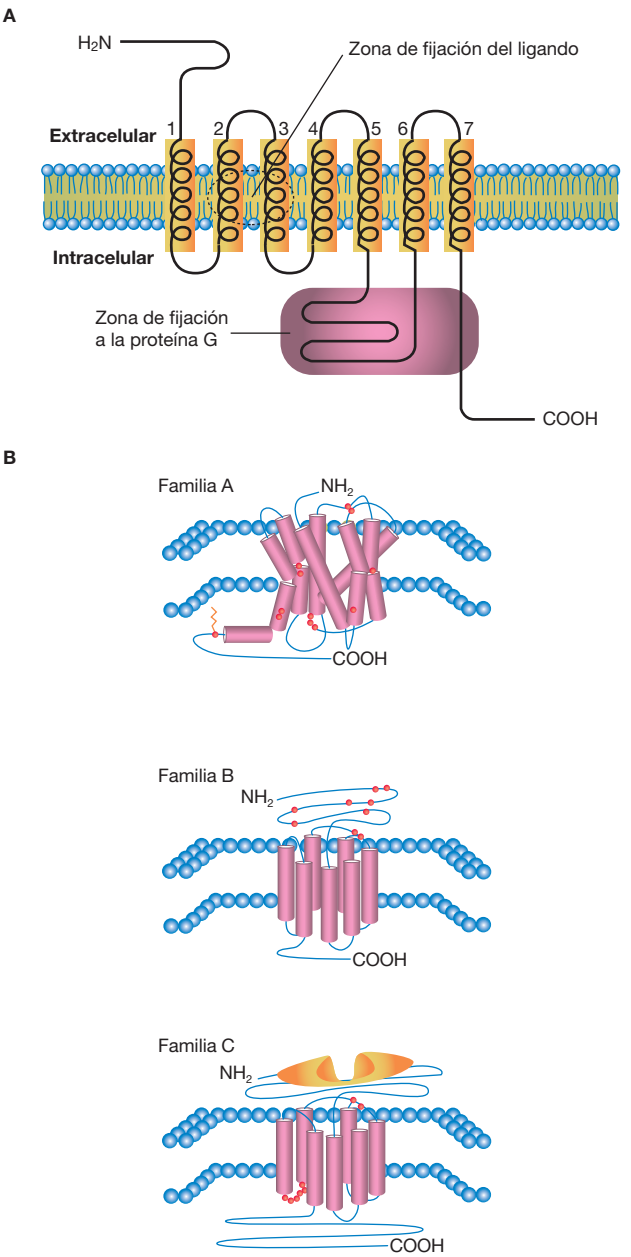


Figura 3-12. *A)* Modelo general de secuencias de aminoácidos en los receptores que se encuentran asociados a proteínas G heterotriméricas y contienen siete segmentos transmembrana. *B)* Representación esquemática de las tres principales clases o familias con sus miembros más representativos.

Sobre la base de la homología de secuencias se distinguen tres clases de GPCR: A, B y C (fig. 3-12 B). La clase A está constituida por receptores similares a la rodopsina (el primer receptor disponible para su estudio en forma cristalina), y son el grupo más numeroso. Todos tienen un dominio N-terminal relativamente corto y se agrupan, a su vez, en tres subclases dependiendo de la naturaleza del sitio de reconocimiento para el ligando endógeno; los de la primera son receptores para fotones, aminas biógenas (acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina) y otros ligandos pequeños fisiológicos que se unen a un conjunto de aminoácidos situados en distintas posiciones de las hélices α de diversos dominios transmembrana conformando un espacio o nicho en el interior del receptor; los de la segunda fijan quimiocinas, trombina y otros péptidos pequeños (vasopresina, oxitocina), y lo hacen en este caso interactuando con aminoácidos específicos situados en la porción N-terminal, en los bucles extracelulares y los segmentos transmembrana próximos a éstos; los de la tercera poseen un segmento N-terminal algo más largo, donde fijan hormonas

glucoproteicas (LH, FSH, TSH). La clase B tiene un largo segmento N-terminal (> 100 residuos), donde se fijan las hormonas peptídicas de elevado peso molecular (CRF, VIP, calcitonina, glucagón, secretina). Los de clase C tienen el segmento N-terminal más largo (alrededor de 600 aminoácidos) al que se fijan los ligandos, a ellos pertenecen los ocho subtipos de receptores metabotrópicos del glutamato, los receptores metabotrópicos $GABA_B$ del GABA y el receptor sensor de Ca^{2+}, y los receptores gustativos.

A pesar de que la clasificación precedente está ampliamente aceptada, recientemente se ha realizado el primer estudio filogenético de la superfamilia de GPCR de mamíferos, y se ha propuesto la existencia de cinco familias de GPCR presentes en el genoma humano: la clasificación GRAFS (basada en las iniciales de los nombres de las familias: *«glutamate», «rhodopsin», «adhesion», «frizzled/taste»* y *«secretin»*). Tres de las familias, *«rhodopsin», «secretin»* y *«glutamate»* se corresponden con las familias A, B y C, respectivamente, de la clasificación comúnmente aceptada.

Los GPCR pueden estar activos de forma espontánea en ausencia de ligandos. El concepto de **receptor constitutivamente activo,** es decir, la habilidad de los GPCR para alcanzar una conformación activa de forma constitutiva, se consolida a partir del descubrimiento de ligandos que actúan como agonistas inversos disminuyendo el número de estos receptores activos espontáneamente (v. cap. 2). Esta actividad constitutiva se ha establecido *in vivo* para varias docenas de GPCR, y ha permitido definir la prevalencia de ligandos previamente clasificados como «antagonistas» que, de hecho, poseen actividad *agonista inversa* en estos sistemas. Estos hechos han fijado el término de *antagonista neutro* para distinguir a los «antagonistas» sin actividad agonista inversa de la mayoría de «antagonistas», los cuales se comportan como agonistas inversos en muchos sistemas. En un estudio reciente se sugiere que más del 85% de los «antagonistas» puede llegar a comportarse como agonistas inversos.

Es preciso tener en cuenta, además, que los GPCR, para ejercer sus funciones, pueden existir de forma constitutiva en forma de dímeros, o que, tras activación por un ligando, pueden unirse dos GPCR iguales para formar *homodímeros*, como ocurre con algunos RTK, o incluso formar *heterodímeros* a base de unirse dos subtipos distintos del receptor (p. ej., dos subtipos del receptor $GABA_B$ o de receptores opioides), o dos o más GPCR diferentes, o un GPCR con un RTK y un canal iónico asociado a ligando *(receptor mosaico)*.

Es importante subrayar que muchos de los argumentos a favor de la importancia fisiológica de la dimerización de GPCR proceden del estudio molecular de patologías humanas. En este sentido, recientemente se ha demostrado que la homodimerización de receptores de angiotensina AT_1 puede ser una causa subyacente de la hipertensión arterial y la aterosclerosis. Por último, determinados GPCR se asocian en la membrana plasmática con proteínas accesorias, como las denominadas RAMP, que alteran sus propiedades farmacológicas.

De manera creciente, se van identificando variantes genéticas en los genes de GPCR, que se traducen en pequeñas modificaciones en la secuencia de aminoácidos del GPCR que originan cambios en su afinidad a los ligandos y en la respuesta de sistemas efectores acoplados, incluyendo cambios en su actividad constitutiva. Esta variabilidad presente en cada uno de los subtipos de GPCR es muy importante desde el punto de vista farmacológico, y puede proceder de mutaciones somáticas y polimorfismos de un único nucleótido (*Single Nucleotide Polimorphism* [SNP]) que afectan a la región codificante de los genes de GPCR. De forma adicional, el procesamiento alternativo de los ARNm de los GPCR produce un gran número de variantes o isoformas para un determinado subtipo de GPCR. La presencia de intrones en los ARNm de los GPCR es un requisito básico para la producción de variantes. En resumen, los cambios en la estructura molecular de un GPCR pueden tener consecuencias clínicas por: *a)* adquisición de actividad constitutiva del GPCR, *b)* anómala interacción (por defecto o por exceso) entre un ligando fisiológico y su receptor, y *c)* modificaciones cuantitativas en la respuesta a los fármacos como consecuencia de los cambios originados en la interacción entre el fármaco y su receptor.

De todo lo expuesto se deduce que, desde el punto de vista farmacológico, los GPCR son *sitios* o *dianas* lógicos sobre los cuales los fármacos pueden actuar como agonistas o como antagonistas. De hecho, un número extraordinario de fármacos con utilidad clínica en la actualidad ejercen sus efectos terapéuticos mediante su unión a GPCR, y se ha estimado que más de la mitad de los nuevos fármacos desarrollados en los últimos 5 años interaccionan de forma específica con GPCR.

También es evidente que los fármacos desarrollados (el 30% del total) interaccionan con una proporción muy pequeña de la superfamilia de GPCR (aproximadamente 30 GPCR), ya que entre otros factores, muchos de ellos son todavía «receptores huérfanos» (entendiendo que no conocemos el ligando endógeno o su función fisiológica). Se ha estimado que un 20% de los genes que codifican GPCR en el genoma humano, codifican «receptores huérfanos». Por lo tanto, en este campo el descubrimiento de nuevos fármacos es potencialmente muy elevado.

La mayoría de estos fármacos estimulan o inhiben la actividad receptorial al interaccionar con el sitio de unión reconocido por los ligandos endógenos, denominado *ortostérico*. En consecuencia, la mayor parte de fármacos utilizados clínicamente representan tanto agonistas ortostéricos (ligandos que imitan la acción de los ligandos endógenos sobre los GPCR), como antagonistas neutros, o los agonistas inversos. Pero los GPCR, al igual que otras moléculas importantes en las vías de señalización (p. ej., enzimas), contienen uno o más sitios de fijación adicionales denominados *alostéricos*, que son reconocidos por los denominados ligandos moduladores o alostéricos. Por definición, estos sitios alostéricos son distintos de los sitios implicados en la unión de los ligandos ortostéricos, permitiendo así que los ligandos ortostéricos y alostéricos se unan a sus sitios en el receptor de forma simultánea.

A partir de aproximaciones funcionales y experimentos de fijación con radioligandos se han caracterizado las propiedades funcionales de los *ligandos alostéricos* de GPCR. Una de las consecuencias más importantes es que la unión del modulador alostérico incrementa o reduce la afinidad y eficacia del ligando endógeno por el sitio ortostérico (de este modo estos agentes son referidos como potenciadores o inhibidores alostéricos), y/o para los ligandos ortostéricos aplicados exógenamente. Durante la última década se ha realizado un

Tabla 3-2. Principales ventajas asociadas con el uso terapéutico de los ligandos de GPCR actuando sobre sitios alostéricos

Propiedades de los sitios y de los ligandos alostéricos	Beneficio terapéutico potencial
El efecto de los moduladores alostéricos es saturable *(ceiling effect)*	El riesgo de aparición de toxicidad asociada a la sobredosificación es muy reducido
La actividad funcional de los agentes alostéricos positivos es dependiente de la presencia (p. ej., liberación sináptica) del ligando endógeno del GPCR	Mantenimiento del patrón fisiológico de actividad receptorial
Los sitios alostéricos presentes en los GPCR están menos conservados entre los subtipos de receptores que los sitios de unión ortostéricos	Potencial de desarrollo de ligandos con una selectividad incrementada por los subtipos de receptores

gran esfuerzo para desarrollar nuevos agentes terapéuticos cuya diana sean los sitios alostéricos presentes en los GPCR. En la actualidad, varios miembros de cada una de las tres principales familias de GPCR (A, B y C) han mostrado estar sujetos a la modulación alostérica por ligandos de variada estructura química. Por último, debe subrayarse aquí que la Food and Drug Administration norteamericana ha aprobado recientemente el primer ligando alostérico diseñado específicamente para interactuar con un GPCR, el cinacalcet (un potenciador alostérico que actúa específicamente sobre el receptor sensor de calcio), para el tratamiento de ciertas formas de hiperparatiroidismo secundario y la hipercalcemia. En resumen, la investigación en este área está impulsada por las consideraciones que aparecen en la tabla 3-2, y que auguran que estos fármacos serían potencialmente más eficaces y menos tóxicos que los ligandos ortostéricos clásicos de los GPCR.

1.2. Proteínas G heterotriméricas

Las proteínas G heterotriméricas comprenden varias familias de proteínas celulares que desempeñan múltiples funciones. Su nombre se debe al hecho de que fijan los nucleótidos de guanina GDP y GTP, y poseen actividad intrínseca GTPasa. Tienen un papel central en la transducción y tráfico de señales intracelulares en respuesta a la activación de GPCR. De forma distinta a los GPCR, no son proteínas integrales de membrana, sino que se encuentran asociadas a la membrana plasmática por su cara interna.

Todas las proteínas G heterotriméricas poseen una estructura parecida que consiste en tres subunidades proteicas llamadas α, β y γ (fig. 3-13). La subunidad α es la mayor (39-52 kD), contiene el sitio al que se fijan los nucleótidos de guanina (GDP, GTP), posee la actividad GTPasa y desempeña un papel decisivo en la especificidad de todo el complejo. Se conocen al menos 20 formas distintas de subunidades α que se agrupan en cuatro subfamilias de acuerdo con la homología de secuencias de aminoácidos (tabla 3-3): α_s, $\alpha_{i/o}$, α_q y α_{12}; hay también no menos de cinco subunidades β diferentes (35 kD) y de 12 subunidades γ (5-10 kD). Las proteínas G heterotriméricas se denominan de acuerdo con la subunidad α que contengan: G_s o $G\alpha_s$, G_q o $G\alpha_q$.

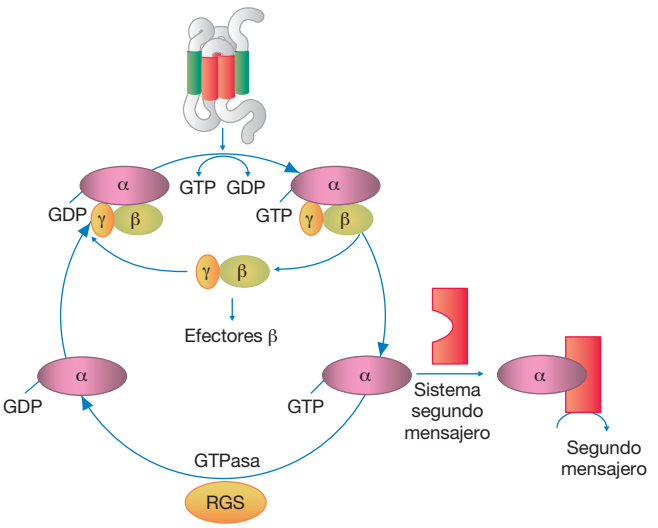


Figura 3-13. Mecanismo de acoplamiento entre el receptor asociado a proteínas G heterotriméricas, las proteínas G y el sistema efector, y su regulación por RGS. (V. explicación en el texto.)

En la figura 3-13 se muestra el mecanismo por el cual actúa una proteína G heterotrimérica. En su forma inactiva, las tres subunidades están unidas formando un heterotrímero y el sitio de fijación para nucleótidos de guanina situado en la subunidad α está ocupado por el GDP. La fijación del ligando agonista al receptor hace que el complejo ligando-receptor se asocie a la proteína G heterotrimérica y la active: el GDP es desplazado del sitio de unión en la subunidad α por un mecanismo dependiente de Mg^{2+} y su lugar es ocupado por GTP; el complejo α-GTP se disocia del dímero βγ y se une a la proteína del sistema efector y modifica su actividad, pero esta acción es muy breve porque el GTP es hidrolizado por actividad intrínseca GTPasa para convertirlo en GDP, por lo que pierde su capacidad de asociarse y actuar sobre el sistema efector y vuelve a reagruparse con el dímero βγ. La interconversión entre GDP y GTP influye también en la afinidad del ligando por su receptor: el GDP aumenta la afinidad mientras que el GTP la disminuye.

La subunidad α puede fijar también radicales ribosilados. La toxina colérica producida por *Vibrio cholerae* es un heterodímero, una de cuyas subunidades es una enzima que cataliza la adición covalente de ADP-ribosa (a partir de NAD^+) a la arginina situada en posición 174 de las subunidades α de la familia de proteínas G_s, próxima al sitio de unión de GDP/GTP. Como consecuencia se pierde la capacidad de hidrolizar el GTP sin que se pierda la capacidad de activar el sistema efector adenililciclasa. La toxina *pertussis* es producida por *Bordetella pertussis;* ADP-ribosila específicamente a las subunidades α pertenecientes a la familia $G_{i/o}$ en un sitio distinto al de la toxina colérica, la cisteína 350 de su extremo C-terminal, y como consecuencia impide que se libere el GDP de su unión a Gα y, por lo tanto, que se intercambie con el GTP; en consecuencia, la proteína $G_{i/o}$ permanecerá en estado inactivo.

Las subunidades βγ se comportan como dímeros que, además de estabilizar a Gα, aumentar su afinidad por el GDP y facilitar el acoplamiento a los receptores selectivos por aumento de la afinidad, tienen capacidad para activar también sistemas efectores; los más importantes son los siguientes: apertura de canales de K^+ Kir3, activación de ciertas isoformas de la fosfolipasa C-β, inhibición de ciertas isoformas

Tabla 3-3. Familias de subunidades α de las proteínas G heterotriméricas y sus funciones

Familia/subtipo	Sensibilidad a toxinas	Expresión	Proteínas efectoras
Familia G_s			
α_{S1}	Cólera	Generalizada	Adenilil ciclasa: activación
α_{S2}			
α_{S3}			
α_{S4}			
α_{olf}		Epitelio olfatorio	
Familia G_i			
α_{i1}	*Pertussis*	Generalizada	Adenilil ciclasa: inhibición Canal de K^+: activación Canal de Ca^{2+}: inhibición Fosfolipasa C: activación Fosfolipasa A_2
α_{i2}			
α_{i3}			
α_{o1}	*Pertussis*	Cerebro	Canal de K^+: activación
α_{o2}	*Pertussis*		Canal de Ca^{2+}: inhibición
α_{t1}	Cólera y *pertussis*	Retina (bastones)	Fosfodiesterasa: activación
α_{t2}	Cólera y *pertussis*	Retina (conos)	Fosfodiesterasa: activación
α_{gust}	?	Papilas gustativas	Fosfodiesterasa: activación
α_z	Ninguna	Cerebro y plaquetas	Adenilil ciclasa: inhibición
Familia G_q			
α_q	Ninguna	Generalizada	Fosfolipasa C-β: activación
α_{11}	?		
α_{14}			
α_{15}	Ninguna	Células hematopoyéticas	
α_{16}			
Familia G_{12}			
α_{12}	Ninguna	Generalizada	? Intercambiador Na^+/H^+
α_{13}			

de adenilil ciclasa, activación de proteincinasas como, por ejemplo, las cinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRK), que intervienen en los procesos de desensibilización homóloga de GPCR, o la proteincinasa activada por mitógenos (MAP cinasa) que interviene en otras vías de señalización (v. más adelante). Esta activación de las MAP cinasa significa que el dímero Gβγ es uno de los diversos elementos que favorecen el lenguaje cruzado entre distintas vías de señalización, ya que la activación de una vía iniciada en los GPCR entra así en contacto con otra vía iniciada en los RTK.

En la tabla 3-4 se exponen las diversas familias de subunidades de proteínas G heterotriméricas, así como los principales efectores sobre los que interactúan.

1.3. Proteínas reguladoras de la señalización de proteínas G heterotriméricas

Las proteínas reguladoras de la señalización de proteínas G (RGS) modulan la actividad de las proteínas G heterotriméricas *in vitro* e *in vivo*. Su función más conocida es inhibir la señalización de las proteínas G mediante la aceleración de la actividad GTPasa (*GTPase Activating Protein* [GAP]) que hidroliza el GTP presente en las subunidades α activas (α-GTP) de proteínas G heterotriméricas, y facilitar de nuevo su asociación con el dímero βγ (fig. 3-13). En mamíferos existen aproximadamente 20 miembros de la familia RGS.

La actividad GAP explica la paradoja de que algunas señales, las respuestas visuales y los canales de K^+ cardíacos, se interrumpen mucho más rápidamente que lo que cabría esperar a partir de la lenta hidrólisis del GTP por las correspondientes subunidades α purificadas.

La pérdida de función de las RGS ocasiona la hiperestimulación de la vía de señalización, en concordancia con una acción primaria vía actividad GAP de las proteínas RGS para suprimir la señalización de la proteína G heterotrimérica. La acción mantenida de un ligando sobre una vía de señalización asociada a GPCR puede incrementar el nivel de una RGS particular y, de esta manera, ocasionar una pérdida de respuesta o desensibilización de larga duración. Este fenómeno puede participar de forma importante en la tolerancia a fármacos opiáceos.

En los últimos años se trabaja en el potencial terapéutico que podrían tener compuestos que modulasen la actividad RGS de forma selectiva. Aunque es valioso plantear el potencial de compuestos tanto activadores como inhibidores de la actividad RGS, en estos momentos la activación es demasiado especulativa. Existen al menos tres vías diferentes por las cuales los inhibidores de las proteínas RGS podrían ser útiles clínicamente tanto solos como en combinación con otros fármacos:

Tabla 3-4. Receptores metabotrópicos a los que se encuentran acoplados las diversas familias de proteínas G heterotriméricas

Receptores	Proteína G	Receptores	Proteína G
Acetilcolina		Histamina	
M_1, M_3, M_5	$G_{q/11}$	H_1	$G_{q/11}$
M_2, M_4	$G_{i/o}$	H_2	G_s
Adenosina		5-Hidroxitriptamina	
A_1, A_3	$G_{i/o}$	5-HT_{1A}-5-HT_{1F}	$G_{i/o}$
A_{2A}, A_{2B}	G_s	5-HT_{2A}-5-HT_{2C}	$G_{q/11}$
ADP/ATP/UTP		5-HT_4	G_s
P2Y_1-P2Y_6	$G_{q/11}$	5-HT_5-5-HT_7	G_s
Adrenoceptores		Leucotrienos	
α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}	$G_{q/11}$	BLT, Cys LT_1, Cys LT_2	$G_{q/11}$
α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}	$G_{i/o}$	Melatonina	
β_1, β_2	G_s	MEL_{1A}, MEL_{1B}	$G_{i/o}$
β_3	G_s ($G_{i/o}$)	Neuropéptido Y	
Angiotensina		Y_1-Y_6	$G_{i/o}$
AT_1	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$	Neurotensina	$G_{i/o}$
AT_2	$G_{i/o}$	Opioides	
Bombesina		μ, κ, δ, ORL_1	$G_{i/o}$
BB_1, BB_2	$G_{q/11}$	PAF	$G_{q/11}$
Bradicinina		Péptido relacionado con el gen de calcitonina CGRP	G_s
B_1, B_2	$G_{q/11}$	Péptido intestinal vasoactivo	
Cannabinoides		VIP_1, VIP_2, PACAP	G_s
CB_1, CB_2	$G_{i/o}$	Prostanoides	
Chemocinas		DP, IP	G_s
CCR_1-CCR_5	$G_{i/o}$	FP, TP	$G_{q/11}$
Chemocinas		EP_1	$G_{q/11}$
$CXCR_1$, $CXCR_2$	$G_{i/o}$	EP_2, EP_4	G_s
Colecistocinina/gastrina		EP_3	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$, G_s
CCK_A, CCK_B	$G_{q/11}$	Proteasa (trombina)	
Corticoliberina		PAR_1	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$
CRF_1, $CRF_{2\alpha}$, $CRF_{2\beta}$	G_s	Somatostatina	
Dopamina		sst_1-sst_5	$G_{i/o}$
D_1, D_5	G_s	Taquicininas	
D_2-D_4	$G_{i/o}$	NK_1-NK_3	$G_{q/11}$
Endotelina		Vasopresina/oxitocina	
ET_A, ET_B	$G_{q/11}$	V_{1A}, V_{1B}	$G_{q/11}$
GABA		V_2	G_s
$GABA_B$	$G_{i/o}$	OT	$G_{q/11}$
Glutamato (metabotropo)			
$mglu_1$, $mglu_5$	$G_{q/11}$		
$mglu_2$-$mglu_4$ y $mglu_6$-$mglu_8$	$G_{i/o}$		

a) Los inhibidores RGS pueden ser utilizados como potenciadores de la función de los ligandos endógenos, como lo harían los moduladores alostéricos positivos de los GPCR (v. apartado anterior).

b) Pueden ser utilizados para reducir la desensibilización y/o tolerancia farmacológica a fármacos agonistas de GPCR administrados exógenamente. Esto podría ser particularmente útil en el caso de agonistas para los cuales se produce una desensibilización rápida de sus respuestas, como en el caso de los analgésicos opiáceos. La practicidad de este objetivo dependería de la contribución de las proteínas RGS (como opuestas a las cinasas de receptores, v. más adelante) en el proceso de desensibilización.

c) Pueden ser utilizados para modificar y/o incrementar la especificidad de un agonista administrado exógenamente. También pueden dirigir las respuestas a tejidos particulares para reducir los efectos secundarios. Un inhibidor RGS podría proporcionar una acción específica de tejido para un agonista, dependiendo de la naturaleza de las proteínas RGS presentes en el tejido diana. Por ejemplo, uno de los miembros de esta familia, RGS2, tiene mayores efectos inhibidores sobre las proteínas G_q que sobre las proteínas $G_{i/o}$. Así, se podría esperar que un inhibidor RGS2 aumentase de forma selectiva las respuestas del neurotransmisor acetilcolina a través de los receptores muscarínicos acoplados a la proteína G_q y la PLC-β (M_1, M_3 y M_5), (v. cap. 14), y podría incrementar la selectividad de agonistas parcialmente selectivos por el receptor muscarínico M_1 frente a las respuestas mediadas por receptores muscarínicos M_2 y M_4, preferencialmente acoplados a proteínas $G_{i/o}$.

2. Proteínas efectoras y sistemas de generación de mensajeros intracelulares

2.1. Mecanismos generales

La activación del receptor y de su correspondiente sistema efector (tabla 3-4) alterarán la concentración intracelular de compuestos fisiológicamente muy activos, los *segundos mensajeros*. Estos, a su vez, activarán proteincinasas que catalizan la fosforilación de sustratos proteicos muy variados en estructura, función y ubicación subcelular. La reacción consiste básicamente en la transferencia de grupos PO_4^{2-} desde el ATP hasta uno o más grupos hidroxilo (OH) presentes en aminoácidos (serina, treonina y tirosina) de la cadena proteica. La adición de estos grupos fosfato altera la conformación de la proteína afectada y, como consecuencia, su actividad biológica: aumento o disminución de la actividad catalítica si se trata de una enzima, cambio conformacional o posicional, capacidad para asociarse a otras proteínas, etc.; es decir, cambios que conllevan respuestas fisiológicas que forman parte de la actividad de la célula y que se manifestarán de forma inmediata (activación o cierre de canales y cambios metabólicos múltiples) o de forma tardía si los procesos de fosforilación afectan a la actividad de factores de transcripción que una vez en el núcleo modificarán el patrón de expresión génica, y finalmente cambiarán los niveles de nuevas moléculas (receptores, enzimas, factores de transcripción, etc.).

Aunque la activación de los GPCR significa en último término la fosforilación de proteínas específicas de la célula diana, esta modificación irreversible de la proteína mediante la unión covalente de un grupo fosfato a determinados residuos aminoacídicos no es irreversible biológicamente, gracias a la existencia de *proteínas fosfatasas (PP)* que catalizan la hidrólisis de los grupos fosfato. La activación de GPCR se acompaña de activación esencialmente de serina/treonina proteincinasa. Aunque existen 418 genes que codifican serina/treonina proteincinasas, hasta el momento sólo se conocen 15 genes que codifiquen serina/treonina proteína fosfatasas, de forma que un número muy pequeño de PP es capaz de regular la actividad de alrededor de 100.000

(fosfo)proteínas presentes en una célula estimulada. Entre las PP expresadas en mamíferos, las denominadas *PP1, PP2A* y *calcineurina* (PP2B) son las más importantes y abundantes en sistema nervioso de mamíferos, e incluso son las responsables de la desfosforilación de más del 90% de las fosfoproteínas neuronales. La importancia funcional de estas proteína fosfatasas es reconocida desde hace muchos años gracias a la existencia de inhibidores específicos como el ácido okadaico y, especialmente, la ciclosporina A y el FK506, útiles como inmunosupresores gracias a su capacidad como inhibidores de la calcineurina (v. cap. 24).

2.2. Actividad adenilil ciclasa

Numerosos mediadores endógenos ejercen su acción celular mediante la activación o inhibición de la actividad enzimática adenilil ciclasa, encargada de generar AMP cíclico (AMPc) a partir del ATP en presencia de iones Mg^{2+} (fig. 3-14). La adenilil ciclasa, en realidad, es una familia de enzimas de estructura glucoproteica que se localizan como proteínas integrales de membrana plasmática; se han identificado hasta nueve isoformas que se agrupan en tres subfamilias atendiendo a su respuesta diferencial a diferentes elementos reguladores, especialmente las subunidades de proteínas G heterotriméricas, el ion calcio, y a la fosforilación por proteincinasas dependientes de segundos mensajeros. Todas ellas comparten una estructura básica similar: dos porciones, cada una de las cuales posee seis segmentos transmembrana y dos segmentos citoplasmáticos que son los más conservados y en los que reside su actividad catalítica (fig. 3-15).

Esta estructura de dos módulos hidrofóbicos alternados con dos hidrofílicos es, hasta la fecha, única para una enzima monomérica. Existe una cuarta familia constituida por una única isoforma de localización citoplasmática, activada por el anión bicarbonato, no sensible a proteínas G heterotriméricas, que se ha considerado un sensor de actividad metabólica.

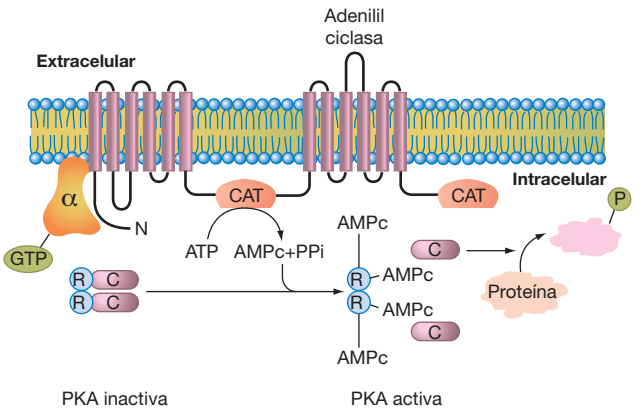


Figura 3-15. Estructura de la adenilil ciclasa y de su acción sobre la proteincinasa dependiente de AMPc (PKA). C: unidad catalítica de la PKA; CAT: dominio catalítico de la adenilil ciclasa; R: unidad reguladora de la PKA.

Todas las isoformas de adenilil ciclasa localizadas en la membrana plasmática son estimuladas por $G\alpha_s$ y excepto la IX por la *forskolina,* un compuesto terpénico de origen natural que se une con alta afinidad a la ciclasa y la mantiene en forma activa. Sin embargo, la respuesta de las adenilciclasas tanto a las subunidades α de la familia $G_{i/o}$ como al dímero βγ, y al ion Ca^{2+}, así como su regulación por fosforilación por proteincinasas dependientes de segundos mensajeros (PKA, PKC), es diferente. Uno de los reguladores importantes, el ion Ca^{2+} inhibe las isoformas V y VI, y a través de la vía Ca^{2+}/calmodulina activa las isoformas I, III y VIII, lo que significa que estímulos activadores de esta vía (p. ej., el receptor NMDA) pueden favorecer la actividad de estas isoformas frente a las otras. Las subunidades $G\alpha_{i/o}$ pueden inhibir las formas I, III, V, VI, VIII y IX, y Gβγ puede inhibir la I y activar la II, IV y VII, de forma condicional a la presencia de $G\alpha_s$. Por último, varias iso-

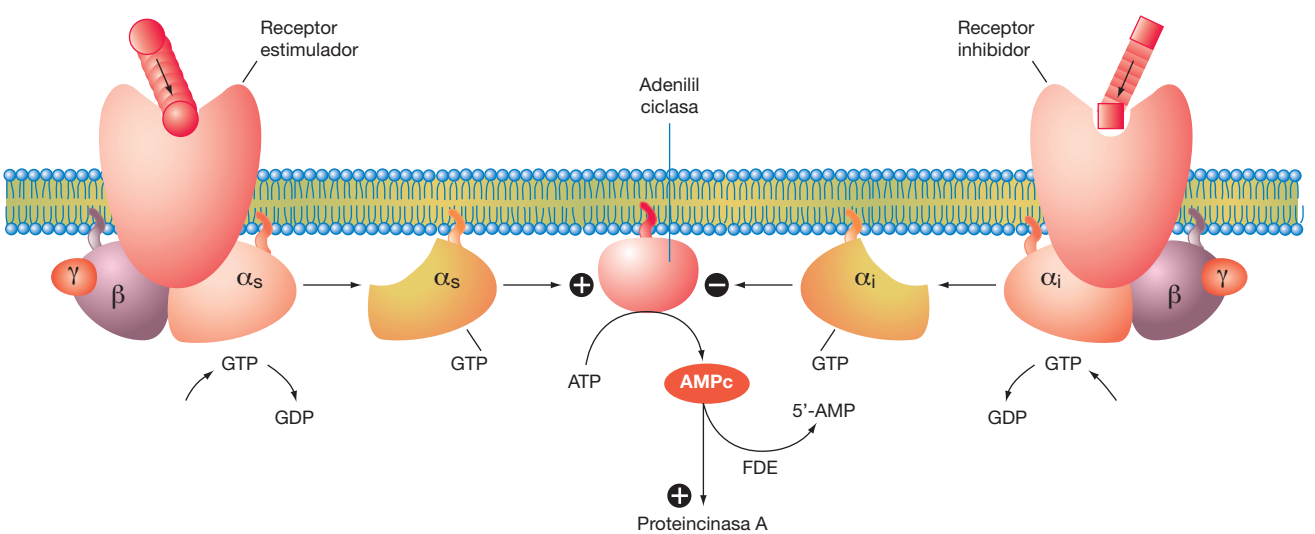


Figura 3-14. Estimulación e inhibición del sistema adenilil ciclasa. FDE: fosfodiesterasa.

enzimas de PKC activan *in vitro* la I, II, III, IV, V y VII, e inhiben la VI, mientras que la PKA inhibe las formas V y VI, y algunas CaMK inhiben la I y III. En definitiva, el concepto clásico de que las adenilil ciclasas son reguladas por GPCR acoplados a proteínas G_s y $G_{i/o}$ se ha visto superado por los resultados comentados (regulación por Ca^{2+}, proteincinasas), e indica la existencia de una mayor variedad de estímulos capaces de modular los niveles intracelulares de AMPc. Estas influencias variadas han establecido el papel de las adenilil ciclasas como detectores moleculares de coincidencia, de forma que su respuesta será diferente en función del número de estímulos que interactúan en un determinado momento. Esta coincidencia temporal puede ocasionar una activación sinérgica, como se ha comentado con las señales de Ca^{2+} y activación de $G\alpha_s$, si en la célula predominan las isoformas I, III y VIII, o antagónica si predominan las isoformas V y VI.

La acción del AMPc concluye mediante hidrólisis para formar 5'-adenosinmonofosfato (5'-AMP) por acción de una actividad enzimática de tipo *fosfodiesterasa* (PDE). Se conocen siete familias de PDE que metabolizan los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc, cada una de las cuales comprende varios subtipos. Sólo una, la PDEH, es específica para el AMPc (fig. 3-14).

La acción del AMPc consiste en la activación de una proteincinasa específica llamada proteincinasa dependiente de AMPc o PKA. Es un tetrámero que contiene dos subunidades reguladoras (R) y otras dos catalíticas (C). Cada subunidad R contiene dos sitios de unión para el AMPc; la unión del AMPc a las subunidades R reduce su afinidad por las C, las cuales quedan libres para expresar su actividad transferidora de grupos fosfato del ATP. Los sustratos de esta fosforilación son un grupo numeroso de proteínas, algunas de las cuales se indican en la tabla 3-5. Unas son de carácter enzimático y su fosforilación significa, según los casos, el paso a un estado de actividad o de inhibición. Otras son de carácter estructural y su fosforilación provoca modificaciones funcionales de actividad. La distribución de estas proteínas en la célula es enormemente variable de acuerdo con la naturaleza y especialidad de la célula en cuestión y permite comprender la importancia fisiológica de esta vía de señalización.

Dada la importancia de la transducción de señales a través de la adenilil ciclasa, muchos de sus elementos se han elegido como diana para desarrollar potencialmente nuevos fármacos. Aunque se han desarrollado una gran variedad de li-

Tabla 3-5. Principales proteínas fosforiladas por nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) y por sistemas dependientes de Ca^{2+}

1. Enzimas metabólicas
- Fosforilasa cinasa
- Glucógeno sintetasa
- Triglicérido lipasa
- Glicerofosfato aciltransferasa
- Colesterol esterasa
- Acetil-CoA carboxilasa
- 6-Fosfofructo-2 cinasa
- Piruvato cinasa
- Fructosa 1,6-difosfatasa
- Piruvato deshidrogenasa
- Fenilalanina deshidrogenasa

2. Enzimas relacionadas con la biosíntesis de neurotransmisores
- Tirosina hidroxilasa
- Triptófano hidroxilasa

3. Receptores de neurotransmisores
- Receptores colinérgicos nicotínico y muscarínico
- Receptor glutamato
- α_2 y β-adrenoceptores
- Receptor GABA (GABA-modulina)

4. Canales iónicos
- Canales dependientes del voltaje
- Canales asociados a ligandos
- Canal de K^+ dependiente de Ca^{2+}

5. Enzimas y proteínas implicadas en la regulación de segundos mensajeros
- Adenilil ciclasa
- Guanilil ciclasa
- Fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos
- Fosfolipasas
- Proteínas G
- Receptor IP_3

6. Proteincinasas autofosforiladas
- Proteincinasas APMc-dependiente
- Proteincinasas GMPc-dependiente
- Proteincinasas Ca^{2+}/calmodulina dependientes (I y II)
- Proteincinasas Ca^{2+}/fosfolípido-dependiente (proteincinasa C)
- Proteincinasas tirosina-específicas
- Rodopsina cinasa

7. Proteínas relacionadas con la regulación de la transcripción y la translación
- ARN polimerasa
- Topoisomerasa
- Histonas
- Proteínas nucleares no histonas
- Proteína ribosomal S_6
- Factores de iniciación (eIF) y elongación (eEF)

8. Proteínas del citoesqueleto celular
- Proteincinasa de la cadena ligera de miosina
- Cadena ligera de miosina
- Actina
- Tubulina
- Neurofilamentos
- Sinapsinas I y II
- Proteínas asociadas a microtúbulos
- Troponina
- Fosfolambano

9. Proteínas especiales detectadas en el sistema nervioso
- Sinapsina I
- Proteína III
- MAP-2
- DARPP-32
- Clatrina
- Sinaptofisina
- Sinaptobrevina

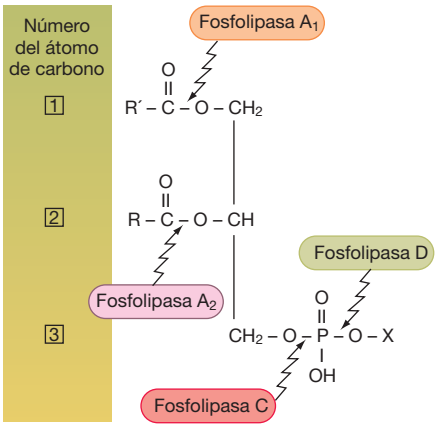


Figura 3-16. Estructura de un fosfolípido y sitio de acción de las diversas fosfolipasas. El ácido araquidónico ocupa con frecuencia la posición 2. X puede ser colina, etanolamina, inositol, serina o hidrógeno.

gandos selectivos de adenilciclasa y PKA, con actividad inhibidora o activadora, la inhibición selectiva de la PDE parece la aproximación más atractiva para obtener fármacos con utilidad clínica.

2.3. Actividad fosfolipasa C-β

Metabolismo de fosfoinosítidos, generación de mensajeros y movilización de Ca^{2+}. Numerosos mediadores endógenos de naturaleza muy diversa e incluso estímulos de carácter fótico y olfatorio ejercen sus acciones fisiológicas mediante sistemas de transducción de señales en los que el complejo «receptor-proteína G-efector» estimula el metabolismo y el recambio de fosfoinosítidos, unos fosfolípidos minoritarios de membrana plasmática que contienen el azúcar inositol. La proteína G heterotrimérica que actúa como elemento transductor es la familia de proteínas G_q, insensibles a las toxinas colérica y *pertussis*, y el sistema efector es una actividad enzimática denominada fosfolipasa C-β (PLC-β), que en realidad comprende una familia constituida por cuatro isoformas, y que hidroliza específicamente el enlace éster-fosfato de los fosfoinosítidos (fig. 3-16); en este caso, el fosfoinosítido sustrato es el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP_2) y los productos resultantes de la hidrólisis en la membrana plasmática son el *inositol-1,4,5-trifosfato* (IP_3) y el *diacilglicerol* (DG) (fig. 3-17). Cada uno de ellos ejerce una función distinta como segundo mensajero.

Las subunidades $G\alpha_q$ activadas, estimulan las isoformas PLC-β con el siguiente orden de potencia PLC-β_1>PLC-β_3>PLC-β_4>PLC-β_2. Ade-

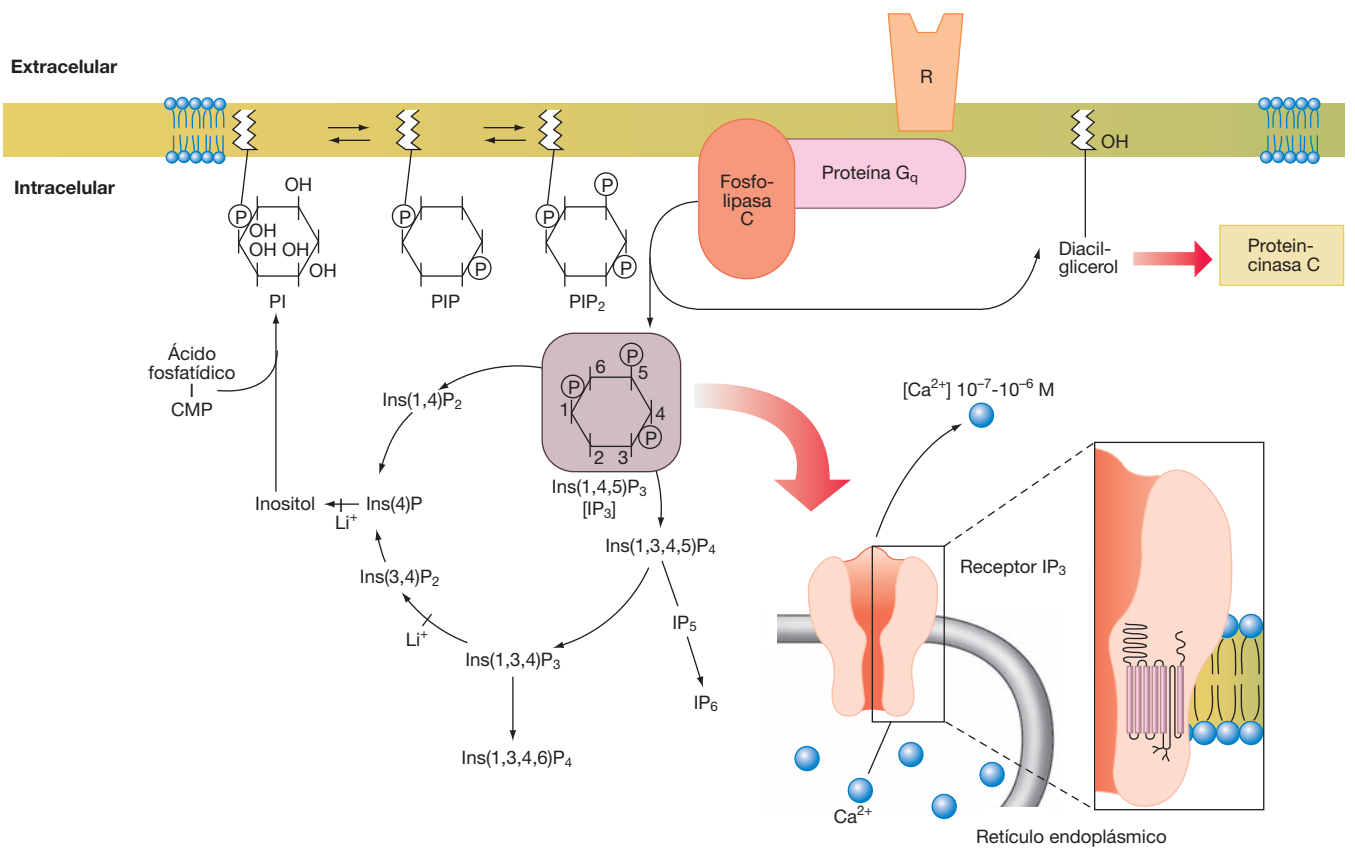


Figura 3-17. Ciclo del fosfatidilinositol y su papel en la formación de segundos mensajeros.

más, y con la excepción de la PLC-β_4, todas las isoformas de PLC-β son activadas por los dímeros βγ. La sensibilidad de estas isoformas a Gβγ difiere de la observada para subunidades $G\alpha_q$, ya que la PLC-β_4 no responde, la PLC-β_1 es muy poco sensible y, sin embargo, responden bien tanto la PLC-β_2 y la PLC-β_3. En cualquier caso, las proteínas G de las que procederían las subunidades α y βγ son probablemente distintas, pues las concentraciones de Gβγ requeridas para la activación PLC-β son muy superiores a las de $G\alpha_q$. Diversos datos indican que las Gβγ se originarían por la disociación de proteínas $G_{i/o}$. Existen otras familias de enzimas con actividad fosfolipasa C no regulable por proteínas G_q, como la familia de PLC-γ que es activada por otro sistema receptorial de membrana plasmática, el de receptores con actividad tirosincinasa (RTK), como se discutirá en apartados sucesivos.

Por su fuerte carga eléctrica, el IP_3 abandona la membrana celular y emigra al citoplasma donde activa un receptor específico situado en la membrana del retículo endoplásmico, receptor que funciona como canal de Ca^{2+} que se abre y permite la salida masiva de este ion al citoplasma, con lo que aumenta fuertemente su concentración (fig. 3-17). El Ca^{2+} actuará entonces como tercer mensajero, uniéndose a la calmodulina (v. más adelante), y además su liberación puede promover la penetración de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hasta el interior de la célula a través de los canales de Ca^{2+}. En esta acción participa un metabolito tetrafosforilado de inositol, el inositol 1,3,4,5-tetrafosfato (IP_4). De esta forma, ambos, el IP_3 y el IP_4, pueden considerarse segundos mensajeros con acción sinérgica en una misma dirección. En membranas de retículo endoplásmico se han detectado receptores específicos para cada uno de los dos inositoles fosfato (IP_3 e IP_4).

El otro producto resultante que actúa como segundo mensajero es el diacilglicerol que permanece en la membrana plasmática, donde estimula la actividad de la proteincinasa C (PKC). La PKC representa una familia de enzimas fosforilantes activadas por ciertos lípidos de membrana. Algunas de sus isoenzimas, especialmente las encuadradas en la familia denominada PKC clásicas (α, β y γ), también son dependientes de Ca^{2+}. Antes de su activación, la PKC se encuentra en el citoplasma en forma inactiva, pero cuando aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} por el efecto movilizador del IP_3, antes explicado, la PKC es transferida a la membrana celular. Allí es activada al fijarse a los fosfolípidos, unión que es reforzada o estimulada por el DG, razón por la cual se le considera indispensable para la plena activación de la enzima. Hay, pues, una acción sinérgica entre IP_3/Ca^{2+} y DG, rasgo peculiar de este sistema de generación de segundos mensajeros. La actividad PKC puede ser activada de modo persistente por un grupo de compuestos de origen natural llamados *ésteres de forbol,* que imita los efectos del DG con mayor intensidad.

Los sustratos de la PKC son proteínas muy diversas: canales iónicos, receptores, enzimas como la fosfolipasa D, la neuromodulina GAP-43, etc. El resultado, al igual que con la PKA, es enormemente amplio y abarca fenómenos relacionados con la secreción celular, activación de plaquetas, regulación de la expresión de genes, crecimiento celular, diferenciación, metabolismo, transmisión nerviosa, etc. (tabla 3-5). La PKC también puede fosforilar el factor de transcripción CREB en el núcleo celular, y de este modo iniciar la transcripción de un gen (v. más adelante).

Los fosfoinosítidos se encuentran sometidos a un ciclo metabólico. El PIP_2 se forma por fosforilación sucesiva del fosfatidilinositol (PI) y del fosfatidilinositol-4-monofosfato (PIP). El IP_3 formado tras la hidrólisis se transforma bajo la acción de fosfatasas en IP_2 e IP (carentes de actividad en el receptor de IP_3), y por la inositol-1-fosfatasa en inositol libre, el cual es reutilizado si existe ácido fosfatídico para regenerar el PI y cerrar así el ciclo. La inositol-1-fosfatasa es inhibida de forma no competitiva por el litio; de este modo, el litio es capaz de bloquear la resíntesis de fosfatidilinositol y de su disponibilidad para servir de elemento sustrato de esta vía de transducción de señales a través de la fosfolipasa C-β (fig. 3-17). El diacilglicerol puede seguir varias vías metabólicas: *a)* fosforilación para convertirse en ácido fosfatídico, el cual, si existe inositol, regenera el PI y cierra el ciclo de recambio de fosfoinosítidos, y *b)* metabolización por lipasas que, con frecuencia, dejan libre el ácido araquidónico, importante precursor de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas). Estos eicosanoides constituyen otro importante conjunto de segundos mensajeros que se discutirán en capítulos sucesivos.

Actividad del Ca^{2+} intracelular. La concentración intracelular del Ca^{2+} es la resultante de los procesos de entrada y salida de dicho ion. La entrada tiene lugar a partir del espacio extracelular, particularmente a través de los diversos canales ya comentados en la sección I de este capítulo, de los intercambiadores Na^+/Ca^{2+} de membrana, y del proceso movilizador a partir de los depósitos intracelulares, entre los que destaca el retículo endoplásmico. Este depósito contiene dos canales de liberación de Ca^{2+}, pero relacionados estructuralmente: el receptor IP_3 antes explicado (fig. 3-17), que fija con gran selectividad a este segundo mensajero, y el receptor de *rianodina,* identificado originalmente en la célula muscular, pero presente también en otras células (v. fig. 35-3). En cuanto a los procesos de salida destacan las bombas Ca^{2+}-ATPasas, que extraen el Ca^{2+} hacia el exterior de la célula o lo introducen en los depósitos del retículo endoplásmico, y el propio intercambiador Na^+/Ca^{2+}.

Numerosas señales que actúan sobre las células ejercen su acción específica como consecuencia del incremento de Ca^{2+} intracelular que producen. Por ello debe ser considerado como segundo mensajero. En el citoplasma existen proteínas de pequeño tamaño (12-28 kD) con constantes de afinidad por el Ca^{2+} dentro del intervalo apropiado (0,1-10 μM), que contribuyen a taponarlo. Muchas de ellas son activadas por el propio Ca^{2+} y posteriormente activan diversos sistemas de regulación celular. Cabe señalar el fosfolambano, la troponina C, la parvalbúmina, la calbindina, la calretinina y la calmodulina.

La *calmodulina* de células eucariotas es una proteína de 16,7 kD que posee 148 aminoácidos, y presenta cuatro sitios de fijación para el Ca^{2+} con una afinidad del orden μM. La fijación del Ca^{2+} a la calmodulina provoca cambios conformacionales que le permiten unirse a, e interactuar con las proteínas estructurales y enzimas cuya actividad regula. Ya se ha comentado la acción estimuladora sobre determinadas isoformas de adenilil ciclasa, y merece destacarse también la ac-

ción sobre fosfodiesterasas, la calcineurina, la óxido nítrico sintasa y la ATPasa Ca^{2+}, Mg^{2+}. Entre las proteínas de carácter estructural, algunas conforman el citoesqueleto celular (tubulina, proteína tau, fodrina, etc.).

Las proteincinasas estimuladas por Ca^{2+}/calmodulina (CaM) merecen ser consideradas de forma separada. También denominadas proteincinasas dependientes de CaM, pertenecen a la familia de serina/treonina cinasas, y dentro de ella se encuentran las CaM cinasas I a V, cuyos sustratos son muy importantes. Por ejemplo, la más estudiada CaM KII (fig. 3-18) fosforila tirosina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, fosfolipasa A_2, calcineurina, algunas isoformas de la adenilil ciclasa y de la fosfodiesterasa; receptores como el $GABA_A$; proteínas estructurales como la sinapsina I y diversos neurofilamentos.

Para finalizar, es importante destacar las acciones de la CaM sobre una proteína fosfatasa, ya citada, la *calcineurina*, como ejemplo del papel clave de este tipo de actividad enzimática en procesos fisiológicos que dependen de vías de señalización que implican actividades proteincinasa y la fosforilación de determinados sustratos. La calcineurina (posteriormente denominada PP2B) se identificó en principio como una proteína fijadora de calmodulina, y posteriormente se demostró su actividad serina/treonina proteína fosfatasa. La calcineurina es un heterodímero formado por dos subunidades A y B. La subunidad A contiene tres dominios: un dominio catalítico, un dominio de unión a calmodulina, y un dominio autoinhibitorio. La subunidad B de naturaleza reguladora contiene un dominio «*EF hand*» típico de proteínas fijadoras de Ca^{2+}. La activación de la calcineurina se produce tras la unión de CaM, que comporta un cambio conformacional y su liberación del dominio autoinhibidor. Los procesos fisiológicos regulados por la desfosforilación de fosfoproteínas catalizada por calcineurina incluyen la excitabilidad neuronal, la hipertrofia cardíaca y la modulación de la activación de los linfocitos T. Es precisamente, el papel clave y definido que desempeña la calcineurina en la activación de las células linfocitarias T, lo que la ha convertido en una de las dianas utilizadas para desarrollar fármacos inmunosupresores útiles clínicamente (v. cap. 24).

2.4. Canales iónicos

Como ya se ha indicado, uno de los mecanismos principales de transducción de señales en neurobiología es la regulación directa de canales iónicos por receptores metabotrópicos (GPCR) mediante proteínas G heterotriméricas. La acción de la proteína G heterotrimérica está delimitada a la membrana plasmática, ya que no implica la generación o presencia de intermediarios en el citoplasma. Una de las familias de canales iónicos con un control más dominante del potencial de membrana y la excitabilidad de las neuronas de mamíferos son los canales rectificadores de la entrada de K^+. Esta familia, que está constituida por siete subfamilias, incluye una denominada Kir3 que está directamente acoplada a proteínas G heterotriméricas y media el efecto de la activación de múltiples receptores GPCR. Por ejemplo, los receptores opioides, serotonérgicos $5\text{-}HT_{1A}$, adrenérgicos α_2, $GABA_B$, etc., inducen la activación y apertura de la subfamilia de canales Kir3 a través de proteínas $G_{i/o}$ sensibles a *pertussis*.

La activación de los GPCR acoplados a proteínas $G_{i/o}$ cataliza la disociación y liberación de Gβγ, que interactúan directamente con los canales Kir3 e incrementan su probabilidad de apertura. Esta subfamilia de canales rectificadores de la entrada de K^+ son también conocidos como canales GIRK *(G-protein-regulated Inwardly Rectifying Potassium [K])*, está compuesta de cuatro miembros designados GIRK1-4. Los canales GIRK son tetrámeros y, por lo tanto, pueden presentarse como homo o heterotetrámeros. De forma muy relevante, en los últimos años se ha establecido que estos canales para mantener su actividad necesitan la presencia de PIP_2 en la membrana plasmática; es más, esta dependencia funcional alcanza a la modulación por Gβγ. La posibilidad de que la modificación de los niveles de PIP_2 en la membra-

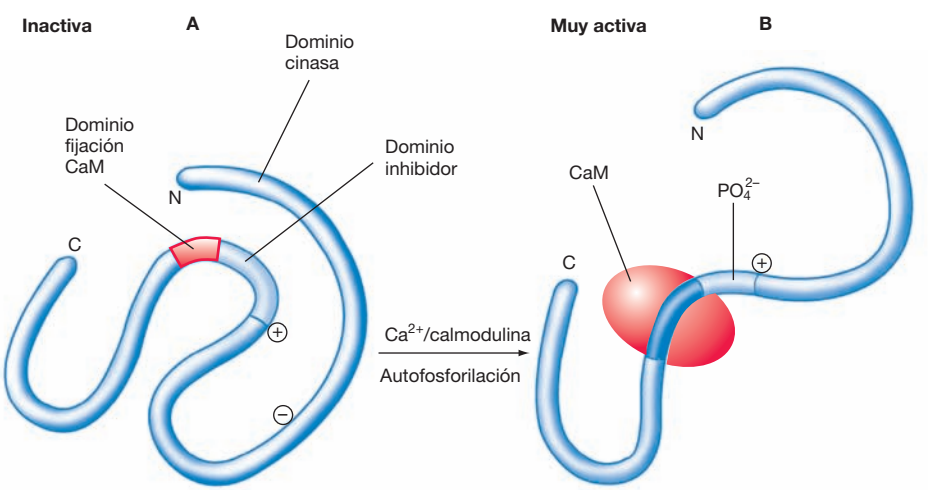


Figura 3-18 A y B. El complejo Ca^{2+}/calmodulina (CaM) se une a la proteincinasa II dependiente de CaM (CaM-KII) en un dominio específico y altera la conformación de la enzima: el sitio catalítico se separa del sitio inhibidor y se produce autofosforilación.

na plasmática (recordar que es el sustrato de la PLC-β) sea una señal que regula la actividad de los canales GIRK predice el posible lenguaje cruzado entre diferentes GPCR. Recientemente, se ha demostrado que los canales GIRK son inhibidos por la activación de GPCR acoplados a proteínas G_q y la PLC-β vía depleción local de PIP_2.

También Gβγ puede alterar la función de los canales de Ca^{2+} de tipos diversos, reduciendo la probabilidad de su apertura en respuesta a la despolarización de membrana. $G\alpha_s$ puede unirse directamente a canales de Ca^{2+} tipo L y activarlos.

Al margen de esta relación directa de las proteínas G heterotriméricas con los canales iónicos, existe también la modulación indirecta de canales por mecanismos no restringidos a la membrana plasmática, sino a través de la fosforilación del canal por parte de proteincinasas activadas por segundos mensajeros producidos tras la activación de GPCR.

2.5. Receptores acoplados a proteínas G y señalización en el núcleo

Como se explica más adelante, existen receptores intracelulares que, tras ser activados por sus ligandos, se introducen en el núcleo y modifican o regulan la expresión génica. Pero también los ligandos que activan GPCR son capaces de provocar modificaciones o respuestas a largo plazo que implican la regulación de la expresión génica. Con frecuencia, esta acción se desarrolla en dos fases. La primera consiste en la inducción de *genes de acción inmediata* o temprana (*Immediate Early-Genes* [IEG]), cuyo ARNm comienza a aumentar en 15 min tras la activación del GPCR y se mantiene elevado no más de 30-60 min. Esta inducción se realiza invariablemente a través de proteincinasas dependientes de segundos mensajeros que, una vez activadas, penetran en el núcleo, donde directa o indirectamente fosforilan residuos de treonina o serina en proteínas que son factores de transcripción constitutivos (p. ej., CREB) (fig. 3-19), que serán posteriormente capaces de unirse a las regiones promotoras de genes IEG que codifican factores de transcripción en este caso inducibles.

En una segunda fase, los factores de transcripción inducibles penetran de nuevo en el núcleo para activar los *genes*

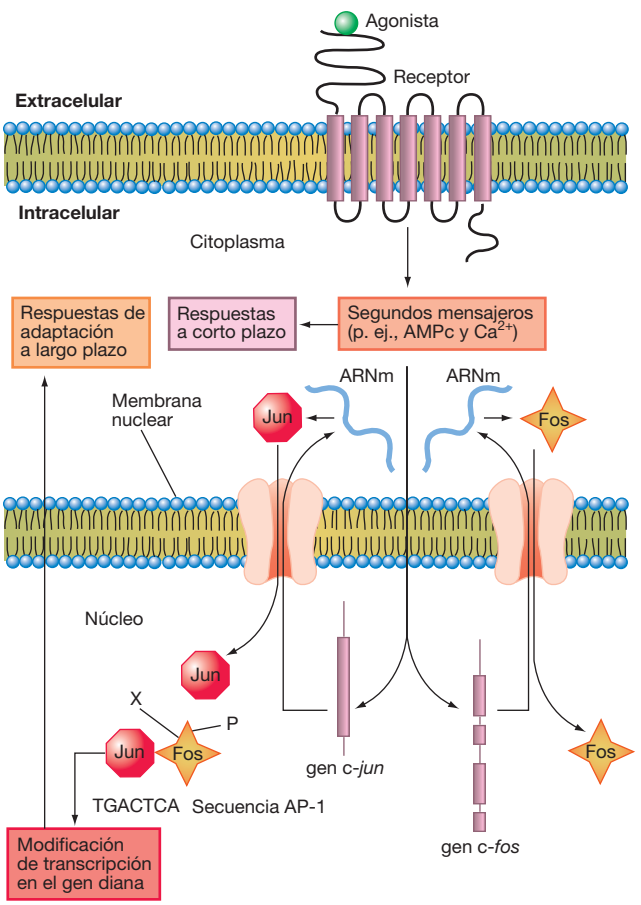


Figura 3-19. La activación de receptores de membrana origina respuestas a corto y largo plazo, merced a la inducción de genes de acción inmediata. (Modificada de Feldman et al., 1997.)

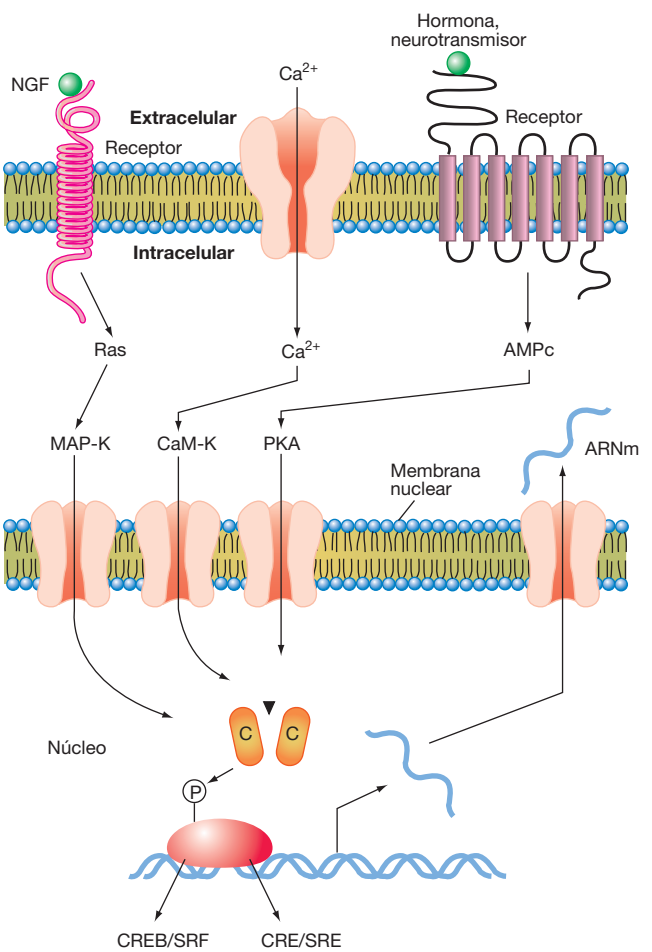


Figura 3-20. Diversas vías de señalización, a través de sus respectivas cinasas, llegan a activar factores de transcripción y a modular la expresión de genes. La PKA y la CaM-K fosforilan el factor de transcripción CREB; la MAP-K activada por Ras fosforila el factor SRF.

de acción tardía, de inicio más lento y duración mayor, capaces de codificar proteínas diversas: receptores, enzimas relacionadas con la síntesis de mediadores o con vías de señalización intracelular (fig. 3-20).

Los genes inducidos por la activación de GPCR que incrementan los niveles de AMPc poseen una secuencia de ADN denominada elemento de respuesta al AMPc (*cAMP Response Element* [CRE]). Estos GPCR generarán AMPc, activarán la PKA; la subunidad catalítica de esta cinasa penetrará en el núcleo donde fosforila la serina 133 de una proteína nuclear denominada CREB *(CRE Binding)* porque, al ser fosforilada, se fija a la secuencia CRE de un particular gen e interactúa con un coactivador llamado CBP/300 que acopla la maquinaria basal de la transcripción, permitiendo de ese modo que se estimule el proceso de transcripción (fig. 3-19). Esta proteína CREB es también activada por otras cinasas que forman parte de otras vías de transducción de señales acopladas a GPCR; por ejemplo la cinasa estimulada por CaM, la PKC, etc. Por consiguiente, la proteína CREB es un factor de transcripción que sirve a diversas vías de transducción de señales acopladas a GPCR. Muchos de los genes activados por CREB son IEG que codifican factores de transcripción. En efecto, CREB genera un grupo de IEG entre los que se encuentran c-fos, fos-B, c-jun, jun-B, zif-268, etc. En el caso de c-fos y c-jun codifican las proteínas Fos y Jun rápidamente en respuesta a la activación celular; se asocian ambas en un heterodímero que se fija a una secuencia reguladora de ADN conocida como AP-1 y de este modo regula la transcripción del gen en que dicha secuencia se encuentra: un gen de acción tardía (fig. 3-20).

B. RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA PROPIA O ASOCIADA

Existen receptores de membrana plasmática cuya naturaleza es enzimática por sí misma. Esto significa que en la porción extracelular del receptor existe un dominio al cual se fija el ligando, y que la presencia del agonista en este dominio provoca la modificación adecuada para que la porción intracelular de esa molécula, la que posee la actividad enzimática, actúe sobre sus sustratos específicos. Pertenecen a este tipo de receptores los que presentan actividad guanilil ciclasa, y los que contienen actividad cinasa que autofosforilan la propia proteína en residuos de tirosina (actividad tirosincinasa) (fig. 3-1 B y D). Por otro lado, existen receptores que no poseen actividad enzimática intrínseca, pero que al ser activados interactúan con proteínas citosólicas que poseen actividad enzimática de tipo tirosincinasa.

1. Receptores con actividad intrínseca guanilil ciclasa

El GMP cíclico (GMPc) es un segundo mensajero que abunda en numerosas células de organismos inferiores y superiores, incluidos los mamíferos: células endoteliales y epiteliales (vasos, bronquios y pared intestinal), conos, bastones y células cerebelosas, y en todas las células que fijan el péptido natriurético. Se forma por la acción de la guanilil ciclasa y es metabolizado por fosfodiesterasas. El GMPc se comporta como señal intracelular, capaz de actuar sobre proteincinasas, fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, canales iónicos y otras proteínas.

Se distinguen dos tipos de guanilil ciclasas, uno situado en la membrana plasmática y otro en la fracción citosólica de las células.

En las membranas plasmáticas se han aislado tres formas de guanilil ciclasas que en la actualidad constituyen una familia. Se caracterizan por conformar una proteína integral de membrana monomérica que posee un único dominio transmembrana. En su porción externa N-terminal se encuentra el dominio que actúa como receptor, capaz de reconocer y fijar a diversos péptidos, como los factores natriuréticos de aurícula y cerebro (v. cap. 22), y enterotoxinas de *E. coli*. En su porción intracelular se encuentra un dominio característico de las proteincinasas que fijan ATP, y en su parte más próxima a la porción C-terminal se encuentra el dominio con actividad enzimática guanilil ciclasa.

En la fracción soluble de las células, la guanilil ciclasa adopta una conformación dimérica con dos subunidades, α y β, de 82 y 70 kD, respectivamente, de las que, a su vez, existen varias isoformas. Cada subunidad tiene un dominio en situación C-terminal con actividad guanilil ciclasa y, de hecho, es homólogo al dominio catalítico del receptor con actividad intrínseca guanilil ciclasa de membrana plasmática. Se necesita la acción conjunta de ambas para que se exprese plenamente su actividad enzimática. Una característica de esta guanilil ciclasa es su capacidad para ser estimulada por el óxido nítrico (NO) y otros nitratos (v. caps. 21 y 40). El NO activa la guanilil ciclasa soluble mediante la fijación previa a un grupo hemo de la enzima. Frecuentemente, las células que contienen la enzima productora de NO (NO sintasa) no son las mismas que producen el GMPc; esto significa que el NO, que tiene gran capacidad de difusión, sale de la célula productora y pasa a la célula efectora (v. cap. 21). Diversos ligandos endógenos promueven la síntesis de NO y la subsiguiente activación de la guanilil ciclasa; por ejemplo, el glutamato, la acetilcolina en ciertos tejidos, la sustancia P, la histamina y la bradicinina. También ligandos exógenos, y muy especialmente los nitratos (nitroglicerina, nitroprusiato), promueven la activación de la guanilil ciclasa (v. cap. 40).

El GMPc es generado en muy diversas localizaciones del organismo, por lo que puede provocar funciones muy variadas. Por una parte, es capaz de activar proteincinasas específicas dependientes de GMPc (PKG), provocando las acciones derivadas de la consiguiente fosforilación de proteínas. Por otra parte, puede fijarse directamente a canales iónicos como ocurre en los bastones de la retina, donde actúa directamente sobre canales catiónicos sin que haya de por medio ninguna cinasa, manteniéndolos abiertos en un estado de parcial despolarización. La luz, mediante la acción del fotón, activa la rodopsina (GPCR de la familia A), la cual se encuentra ocupada por el agonista inverso cis-retinal que la mantiene en su conformación inactiva, su acoplamiento y activación de la transducina (subunidad α_t perteneciente a la familia $G_{i/o}$), y activación de una fosfodiesterasa (PDE). En consecuencia, la PDE actuará sobre el GMPc reduciendo su concentración, con lo que el canal catiónico se cierra y la célula se hiperpolariza.

Pero, además, el GMPc puede activar o inhibir formas específicas de cinasas situadas en órganos muy diversos y, a través de la actividad cinasa, modificar el grado de fosforilación de múltiples proteínas con el consiguiente cambio en su función.

El GMPc, al igual que el AMPc, es inactivado por PDE; pero a diferencia de él, es atacado por un mayor número de familias e isoformas de estas enzimas, lo que permite disponer de fármacos inhibidores de la enzima que actúen en sitios más específicos y ejerzan acciones selectivas (p. ej., la inhibición de la PDE5A en el músculo liso del seno cavernoso del pene con sildenafilo; v. cap. 21).

2. Receptores con actividad intrínseca tirosincinasa (RTK) y vías de las MAP cinasas (MAPK)

La importancia de los RTK ha aumentado de forma considerable en los últimos años por dos razones: *a)* la naturaleza de los ligandos endógenos que los activan, como son diversos factores de crecimiento (NGF, BDNF, PDGF, FGF, EGF) y hormonas (insulina); *b)* la naturaleza de la cascada de reacciones que origina hasta activar la vía de señalización de la MAP cinasa o MAPK *(Mitogen-Activated Protein Kinase)*, con profunda influencia sobre un amplio espectro de acciones, como son la regulación de la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la modulación del metabolismo de las células. Para ello, las cinasas han de fosforilar muy diversas proteínas, tanto citoplasmáticas como nucleares. Elemento común de los RTK es el comportarse como receptor de membrana que poseen la actividad catalítica tirosincinasa (fig. 3-1 D).

Al igual que los GPCR antes descritos, los RTK también implican a una proteína G, la *proteína Ras*, que es una molécula pequeña y próxima a la subunidad Gα. Pero a diferencia de los GPCR, los RTK no interaccionan directamente con Ras, sino indirectamente, mediante el ensamblaje intermedio de unas proteínas de adaptación: la GRB2 que contiene dominios SH2 y SH3 (fig. 3-21 A) y la proteína Sos.

Las MAPK constituyen una gran familia de serina/treonina proteincinasas que funcionan como cascadas de señalización capaces de influir sobre el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia en células de mamíferos. En las neuronas posmitóticas del cerebro adulto de mamíferos, las MAPK están densamente expresadas, son altamente sensibles a diversas señales sinápticas e intervienen en la regulación de la plasticidad sináptica dependiente de la transcripción génica. La cascada implica una consecutiva y secuencial activación de proteínas señalizadoras a cuatro niveles: proteínas G pequeñas (Ras y Rac protooncogenes), MAPK cinasa cinasa (Raf o MEKK), MAPK cinasas (MEK) y MAPK (fig. 3-21 B). Las tres últimas están organizadas jerárquicamente en tres módulos obligados por la activación de la actividad proteincinasa. Los iniciales Ras y Rac se localizan en la cara interna de la membrana plasmática y funcionan como interruptores moleculares para transmitir señales extra e intracelulares a sus componentes (MEKK) situados por debajo, en la cascada de señalización. Son activados (paso de GDP a GTP-unido) por una clase de factores intercambiadores de nucleótidos de guanina específicos de Ras (RasGRF, un conjunto específico de neuronas es RasGEF), y son inactivados (paso de GTP- a GDP-unido) por su actividad intrínseca GTPasa y por las proteínas GAP *(GTPase Activating Proteins)*. Una vez activados, Ras y Rac transmiten sus señales a Raf-1 o MEKK, las cuales a su vez activan a las MEK y finalmente a las MAPK.

En la actualidad se conocen tres grandes familias de MAPK. La primera subfamilia es la denominada ERK *(Extracellular Signal-Regulated Kinases)*, la cual contiene muchas isoformas. Las proteínas ERK1/2 son las mejor caracterizadas, y en general son consideradas como prototipo de MAPK. Su activación es mediada por la vía Ras-Raf-MEK1/2, como veremos más adelante. Las dos subfamilias adicionales de MAPK son las c-Jun N-terminal Kinases/Stress-Activated Protein Kinases (JNK/SAPK), y las p38 MAPK, las cuales son activadas por la vía Rac-MEKK-MEK4/7 (JNK) o la vía Rac-MEKK-MEK3/6 (p38). Hay al menos 10 isoformas de JNK en mamíferos codificados por tres genes: *JNK1, JNK2* y *JNK3*. Hay cuatro isoformas de p38: p38α, p38β, p38γ y p38δ. Aunque las tres subfamilias de MAPK son reguladas por fosforilación en treonina y en tirosina, las secuencias de aminoácidos alrededor de los sitios de fosforilación de carácter activador son muy heterogéneas.

Asociación de los RTK a otras vías de señalización. Además de iniciar la vía Ras de señalización y la cascada de la MAP cinasa, los RTK activados pueden provocar, vía dominios SH2, la fosforilación de enzimas pertenecientes a otras vías; por ejemplo, la familia de isoformas de la fosfolipasa C-γ con la consiguiente formación de IP_3 y de diacilglicerol, y sus respectivas consecuencias, o de una fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K).

2.1. Activación de Ras y cascada de cinasas

Todos los RTK poseen un dominio extracelular que contiene el sitio al que se fija el ligando, un solo segmento hidrófobo transmembrana en disposición de hélice α y un dominio citosólico en que se incluye la región que posee actividad tirosincinasa (fig. 3-21 A). Debido a la fijación del ligando, la mayoría de los RTK se dimerizan y la proteincinasa de cada monómero fosforila un conjunto concreto de residuos de tirosina en el dominio citosólico de su pareja dimérica, proceso que se denomina autofosforilación. En el caso de la insulina, su receptor es un tetrámero (v. cap. 54), dos de cuyas subunidades poseen la actividad tirosincinasa. En cualquier caso, las subunidades se unen de forma covalente, pero para que exista autofosforilación es preciso que el ligando se una al receptor. Los residuos de fosfotirosina desempeñan un papel crucial para transferir la señal del ligando hacia las moléculas intracelulares; algunos RTK también pueden fosforilar otras proteínas que forman parte de otras vías de señalización celular.

Los residuos de fosfotirosina de los RTK interactúan con otras proteínas de adaptación, como la GRB2, que contienen dominios SH2, SH3 o PTB (fig. 3-21 A). El dominio SH2 de GRB2 se une específicamente a las fosfotirosinas de los RTK activados. Los dos dominios SH3 de GRB2 se unen después a Sos, factor de intercambio de nucleótidos de guanina, atrayendo de este modo a la proteína inactiva Ras.GDP y activando su función intercambiadora. La unión de Sos a Ras inactiva provoca un profundo cambio conformacional que permite la liberación de GDP y la fijación de GTP, para lo que se requiere la asistencia de otras dos proteínas: la GEF *(Guanine nucleotide-Exchange Factor)* y la GAP *(GTPase-Activated Protein)*. Así es como se activa Ras.

El Ras activado provoca una cascada de cinasas que culmina en la activación de la MAP cinasa, ERK1/2, que se traslada al núcleo donde fosforilará muchas proteínas, incluidos algunos factores de transcripción relacionados con el ciclo celular, como se comentará más adelan-

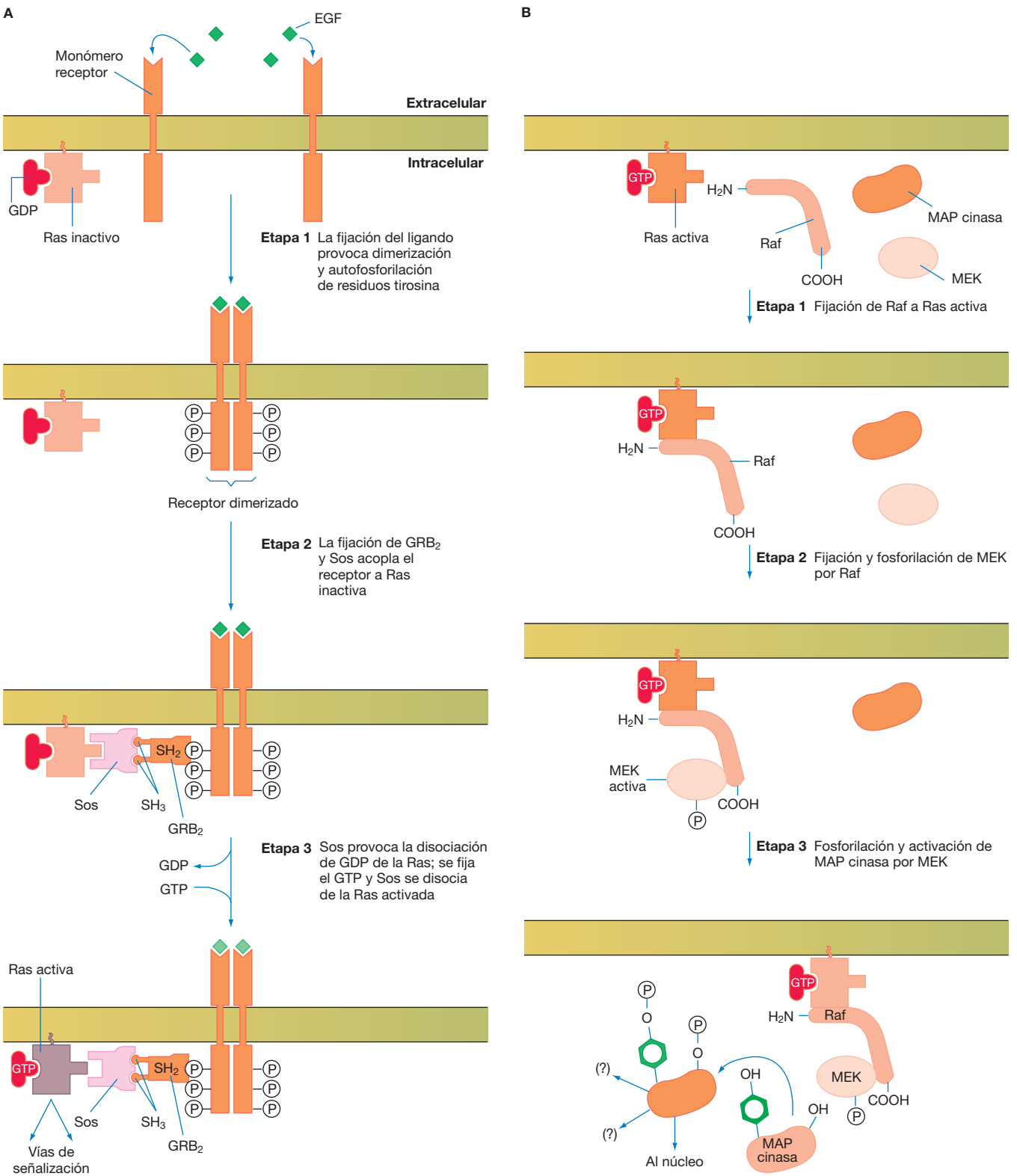


Figura 3-21. Activación de receptores con actividad tirosincinasa intrínseca (RTK). Ejemplo de la acción activadora del factor de crecimiento EGF. *A)* Secuencia de pasos sucesivos hasta alcanzar la activación de la proteína Ras. *B)* Secuencia de activación de la cascada de cinasas, hasta activar la MAP cinasa (MAP: proteína asociada a microtúbulos o proteína activada por mitógenos). (V. la explicación en el texto.)

te. Para ello Ras activo ha de fijarse a Raf (una serina/treonina cinasa); Raf se fija y fosforila a MEK1/2, otra cinasa que fosforila en tirosina y serina, y MEK fosforila y activa a la ERK1/2 (fig. 3-21 B).

2.2. Regulación del ciclo celular por MAP cinasas

Cuando hablamos de ciclo celular en una célula eucariota nos referimos a las fases por las que progresa una célula hasta concluir en su división en dos células. El ciclo celular de las células eucariotas está dividido en cuatro fases (fig. 3-22). La fase G1 (de *Gap or Growth* 1) es el período durante el cual las células se preparan para el proceso de replicación del ADN; por lo tanto, es un período de crecimiento que precede cualquier decisión sobre la división celular. Durante esta fase, la célula integra señales de carácter mitogénico y señales inhibidoras del crecimiento, y toma la decisión de proceder, de parar o de salir del ciclo celular. Go es una forma especializada de G1, que es usada para describir las células que han salido del ciclo celular y llegan a ser quiescentes. Las células altamente diferenciadas se dice que están en fase Go. Un importante punto de control presente durante la fase G1, que en células de mamíferos es conocido como punto de restricción, es el momento en el cual la célula se compromete a la replicación del ADN y la compleción del ciclo celular. Durante la fase G1 tardía, el compromiso para dividirse viene típicamente marcado por la fosforilación de la proteína supresora de tumores codificada por el gen del retinoblastoma (Rb), y la activación del factor de transcripción E2F1. Este factor de transcripción se une a las regiones promotoras de diversos genes que codifican proteínas implicadas en la regulación del ciclo celular, como veremos más adelante (fig. 3-22). La fase S es el período de síntesis de ADN. El proceso de replicación del genoma en su conjunto se completa, resultando en la duplicación del contenido en ADN de la célula. La fase G2 (de *Gap or Growth* 2) es un período durante el cual se expresan los componentes mecánicos que organizarán los cromosomas. Por último, la fase M (de mitosis) comprende un fenómeno citológico exquisitamente complejo que divide con precisión el conjunto duplicado de cromosomas y coordina los pasos de la división celular para producir dos células a partir de una.

Proteínas de ciclo celular. Se incluye aquí a un conjunto de proteínas de importancia crítica en la regulación del ciclo celular dada su capacidad para catalizar o inhibir su progresión.

a) Ciclinas. Proteínas de carácter activador cuya expresión celular aumenta o disminuye en función de la fase de ciclo celular considerada. Las ciclinas son esencialmente subunidades reguladoras de carácter activador para una familia de serina/treonina proteincinasas (cdk) que coordinan el ciclo celular. En general, cada ciclina está presente sólo durante una fracción particular del ciclo e interactúa con una cdk específica. En células eucariotas se han identificado 16 miembros que se clasifican en 11 subfamilias. Las cinco ciclinas principales, las cdk que regulan, y la fase del ciclo celular con la que se asocia su presencia en células que se encuentran proliferando, se muestra en la figura 3-22, y se puede resumir como sigue: ciclina A (cdk2 y fase S; cdk1 y transición G2/M), ciclina B (cdk1 y transición G2/M), ciclina D (cdk4 y cdk6 y fase G1), ciclina E (cdk2 y transición G1/S) y H (cdk7; todas las fases) (fig. 3-22). En resumen, en células eucariotas el ciclo celular y su progresión está controlado a través de la síntesis y destrucción periódica de las ciclinas que se asocian y activan las cinasas dependientes de ciclinas. Sin embargo, no son éstas sus únicas funciones, y así se ha caracterizado la regulación de la transcripción, la reparación del ADN y la apoptosis. Por ejemplo, varios complejos ciclina/cdk que incluyen la ciclina C/cdk8, ciclina T/cdk9 y ciclina H/cdk7, se ha demostrado que son componentes de la maquinaria basal de transcripción.

b) Cinasas dependientes de ciclinas (cdk). Familia de cinasas que fosforilan residuos de serina y treonina, y cuya actividad requiere la unión de una ciclina específica. Su rango de sustratos no se encuentra totalmente establecido, pero la interferencia de su actividad produce un enlentecimiento del ciclo e incluso su parada. Además de la fijación de ciclinas, existen otros mecanismos de regulación que permiten controlar la actividad cinasa cdk durante el ciclo celular, que incluyen la fosforilación de las subunidades catalíticas, cdk, aumentando o disminuyendo la actividad cinasa. Sin embargo, uno de los mecanismos más importantes es la asociación de las cdk con dos familias de proteínas que se exponen a continuación.

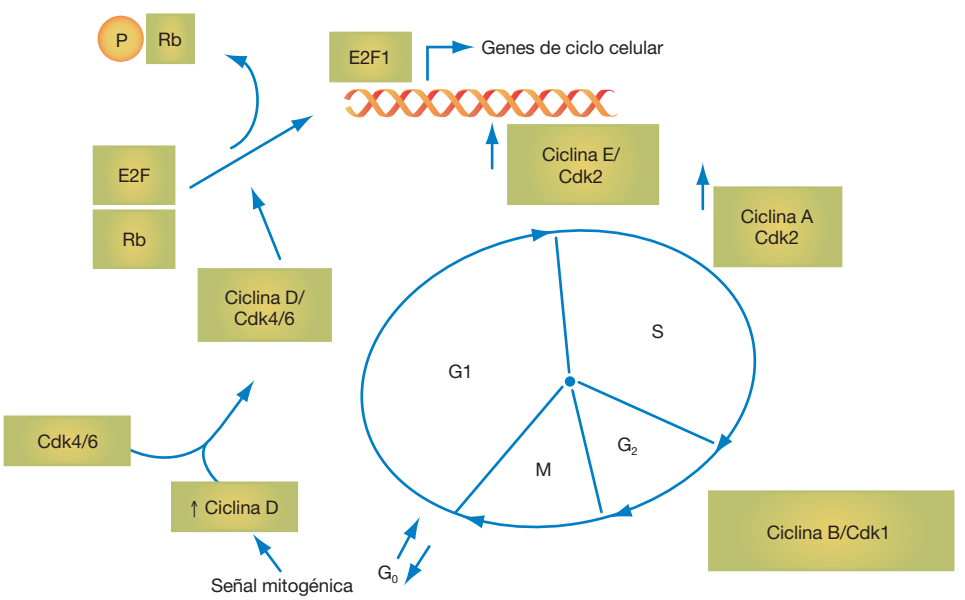


Figura 3-22. Ciclo celular: fases, ciclinas y cdk asociadas.

c) Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (CKI). Proteínas de bajo peso molecular que se agrupan en dos familias y que se caracterizan por bloquear la actividad cinasa ciclina/cdk formando un complejo inactivo y, en ocasiones, actuando como un inhibidor competitivo uniéndose a la cdk en el sitio de unión para la ciclina. Por lo tanto, tienen un papel muy importante en el control del ciclo celular al coordinar señales internas y externas impidiendo la proliferación en varios puntos clave de control *(check point)*. Entre los miembros de la familia Cip/Kip destaca p21, el cual fue identificado como el producto de un gen inducido por p53, proteína supresora de tumores, en respuesta al daño del ADN. De hecho, en células deficientes en p21 se observa su incapacidad para parar el ciclo celular en G1 en respuesta al daño del ADN. De este modo, parece tener un papel crítico inhibiendo la proliferación celular y permitiendo la reparación del ADN. En cualquier caso, los efectos de p21 sobre la actividad cinasa de los complejos ciclina/cdk dependen de la concentración, por el hecho de que esta proteína también funciona facilitando el acoplamiento entre ciclina D y cdk4. A bajas concentraciones, las proteínas de la familia Cip/Kip promueven la actividad cdk4 a través de la estabilización de los complejos ciclina/cdk. Sin embargo, a altas concentraciones inhiben la actividad cdk4.

La otra familia se denomina INK4, y sus miembros interactúan exclusivamente con cdk4 y cdk6. Su fijación a cdk4 o cdk6 impide la asociación con las ciclinas D, y además inhiben la actividad de complejos ciclina D/cdk4 ya asociados.

En la actualidad se dispone de moléculas de síntesis diseñadas como inhibidores selectivos de cdk, como la olomoucina y su análogo la roscovitina que exhiben selectividad por cdk1 y cdk2. Estos inhibidores inducen parada de ciclo celular en G1 y G2 seguida de apoptosis.

Papel de las MAP cinasas en la progresión desde Go a S. Las ciclinas D son las primeras ciclinas en ser inducidas tan pronto como las células en Go son estimuladas para entrar en el ciclo celular. De forma distinta a otras ciclinas, las ciclinas de tipo D no oscilan durante el ciclo celular, más bien sus niveles son controlados por la presencia de factores de crecimiento. Como ya se ha comentado, las ciclinas de tipo D se asocian y activan cdk4 y cdk6. El sustrato primario para las cinasas dependientes de ciclina D es la proteína supresora de tumores retinoblastoma (Rb). La proteína Rb desempeña un papel esencial/crítico en regular la progresión de la fase G1, y es probablemente un componente clave de la red molecular que controla el punto de restricción. Rb se fija y regula la actividad de un gran número de proteínas celulares, que incluyen los miembros de la familia de factores de transcripción E2F. Los factores E2F regulan la expresión de muchos genes que codifican proteínas implicadas en la progresión del ciclo celular y la síntesis de ADN, incluyendo las ciclinas E y A, la dihidrofolato reductasa, la timidina cinasa y la ADN polimerasa α. La fijación de Rb a E2F inhibe la capacidad de activación transcripcional dependiente de E2F. La fosforilación de Rb por las ciclinas D/cdk4 y cdk6 produce la disociación de Rb de E2F y la expresión subsiguiente de los genes regulados por E2F (fig. 3-22), como los mencionados anteriormente.

Como ya se ha comentado, la activación de ERK por factores extracelulares de tipo mitogénico, al principio de la fase G1, promueve la fosforilación de sustratos nucleares importantes en la transcripción génica. Entre los factores implicados se encuentran los factores de transcripción AP-1, los cuales, entre otros, se fijan a elementos de la región promotora del gen que codifica la ciclina D y aumentan su expresión. Además, producen un aumento de la expresión del CKI, p21 que a concentraciones bajas favorece la formación y estabilización del complejo ciclina D/cdk4/6. La fosforilación por este complejo de la proteína de retinoblastoma provoca, como se ha comentado, su disociación del factor de transcripción E2F. E2F puede ahora activar la transcripción de ciclina A y ciclina E en la parte final de la fase G1, contribuyendo a la formación de los complejos requeridos para la entrada y progreso en la fase S. Junto a ello, ERK es capaz de fosforilar la proteína p27, otro miembro de la familia Cip/Kip de CKI, un inhibidor específico del complejo ciclina E/cdk2, y bloquear sus acciones. Por último, las proteínas p38 y JNK (las otras dos subfamilias de MAP cinasas) pueden inhibir el progreso del ciclo celular, ya que las primeras inhiben la fosforilación de AP-1, y las segundas atenúan la transcripción de genes promovida por E2F.

3. Receptores con otras actividades enzimáticas intrínsecas

Existen receptores de membrana que poseen actividad *proteína fosfatasa* en su dominio citosólico. La activación de estos receptores conlleva la eliminación de los grupos fosfato de los residuos fosfotirosina presentes en diversos sustratos proteicos, con lo que modifican su actividad.

Otros receptores de membrana presentan actividad *serina/treonina cinasa;* al ser activados, fosforilan residuos de serina o treonina en su propio dominio citosólico.

4. Receptores asociados a actividad enzimática tirosincinasa

Estos receptores se diferencian de los RTK, antes descritos, en que éstos no poseen la actividad enzimática tirosincinasa en su molécula, sino que se encuentran directamente asociados a otras moléculas citosólicas independientes, que son las tirosincinasas (fig. 3-1 E). Poseen estructura dimérica y, al ser activados, se monomerizan. Esto desencadena la fijación a, y posterior activación de una proteína citosólica con actividad tirosincinasa. La cinasa activada fosforila residuos de tirosina en el propio receptor (porción citoplasmática) que adquiere entonces capacidad para fosforilar a su vez diversos sustratos.

Los ligandos naturales que utilizan este tipo de receptores son diversas citocinas, interferones y factores de crecimiento.

C. CONVERGENCIA DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR ACOPLADAS A RECEPTORES DE MEMBRANA

Las vías de mensajeros intracelulares (AMPc, Ca^{2+}, MAPK) que han sido explicadas como si operaran de manera independiente, en la realidad confluyen formando redes complejas de interacción a múltiples niveles. De hecho, se podría afirmar que una determinada señal extracelular puede suscitar modificaciones en prácticamente cada una de las demás cascadas. Ocurre, sin embargo, que cada célula está dotada de su maquinaria específica, de receptores específicos, de localizaciones subcelulares específicas que le dotan de

una cierta predeterminación para responder a las señales de una manera concreta y propia. No obstante, es preciso reconocer que, con frecuencia, una célula no recibe una sola señal, sino varias al mismo tiempo, y esto es particularmente frecuente en las células que, por su naturaleza, están preparadas para recibir múltiples estímulos de forma simultánea, como es el caso de las neuronas. Por lo tanto, la respuesta de esta célula en un momento dado, es el resultado complejo de las acciones coordinadas de múltiples mensajeros celulares que intervienen, a su vez, en múltiples vías moleculares.

Es didáctico —por real— considerar algunos ejemplos.

Niveles de interacción entre las vías de AMPc y Ca^{2+}. La activación de la vía de AMPc puede ejercer diversos efectos secundarios sobre la vía del Ca^{2+} a distintos niveles por medio de la fosforilación por PKA. Por ejemplo, la fosforilación de algunos canales de Ca^{2+} y del receptor IP_3 modula las concentraciones de calcio intracelular. Y, a su vez, la concentración de calcio alcanzada modula la vía del AMPc mediante cambios en la actividad de isoformas específicas de adenilil ciclasas, como se ha comentado. Un buen ejemplo de lenguaje cruzado entre estas dos vías de señalización es el caso del factor de transcripción CREB, proteína que puede ser fosforilada por diversas cinasas dependientes de segundos mensajeros (fig. 3-20).

Interacción entre las vías de segundos mensajeros y las cascadas de MAPK. Los GPCR son excelentes candidatos para la regulación de la actividad de las MAP cinasas por diversos mecanismos, dadas sus conexiones a múltiples sistemas intracelulares de generación de segundos mensajeros. Las subunidades Gβγ, generadas al activar GPCR acoplados a proteínas $G_{i/o}$, activan la vía de las ERK probablemente por interactuar con las proteínas Ras o Raf. Además, el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular, que puede ser inducido por estímulos y vías tan diversos, provoca la estimulación de la vía ERK tras la fosforilación de una serie de proteínas. Por el contrario, la activación de la vía del AMPc ejerce efectos opuestos: inhibición de la vía de ERK, posiblemente como consecuencia de la fosforilación de Raf por parte de la PKA. La activación de ERK por GPCR, y su translocación al núcleo para activar la expresión de genes específicos puede ser particularmente importante en el desarrollo y mantenimiento de múltiples formas de plasticidad sináptica relacionadas con diversas actividades neuronales normales y patológicas, que incluyen la memoria y la adicción a sustancias de abuso.

D. MECANISMOS DE REGULACIÓN DE RECEPTORES DE MEMBRANA

Puesto que los receptores son los elementos celulares que primero reciben la señal de los ligandos, su presencia y estado de actividad deben estar sometidos a sistemas de regulación que, en cierto modo, protejan a la célula del exceso de señales que pueda recibir, en cantidad o en duración.

1. Receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas (GPCR)

La actividad de un GPCR insertado en la membrana plasmática es el resultado del balance coordinado entre los mecanismos que regulan los procesos de señalización, desensibilización y resensibilización. La desensibilización es la atenuación o desaparición con el tiempo de la respuesta al GPCR al estímulo agonista y representa un importante mecanismo de autorregulación que lo protege contra el exceso de estímulos, sean agudos o crónicos. Existe un proceso de *desensibilización rápida,* que se debe a la fosforilación de la proteína receptora provocada por la activación del propio receptor. Esta fosforilación puede deberse a la activación de:

a) Cinasas específicas cuyo único sustrato es el GPCR activado, y se llaman *cinasas de receptores acoplados a proteínas G* (GRK); es el caso de la *desensibilización homóloga*. Este proceso implicará la intervención de otras proteínas, las β-arrestinas, que interfieren el acoplamiento del receptor con la proteína G y promueven posteriormente el internamiento y endocitosis rápida de los receptores.

b) Cinasas dependientes de segundos mensajeros (p. ej., PKA, PKC) que pueden ser activadas por la estimulación producida por ligandos sobre otros receptores; es la *desensibilización heteróloga,* donde la fosforilación altera la conformación del receptor y su afinidad por la proteína G heterotrimérica.

Las mismas moléculas que contribuyen a la desensibilización homóloga del receptor estimulado por el agonista en el caso de la desensibilización homóloga (GRK y β-arrestinas) son las que inician y regulan los posteriores procesos de endocitosis, tráfico intracelular y resensibilización.

Cuando la activación se prolonga o se repite, aparece un proceso en el que la endocitosis se acompaña de la degradación de las proteínas receptoras e incluso de una reducción en su resíntesis, lo que significa que habrá una reducción en el recuento o número total de moléculas de ese receptor. Esta disminución del número de receptores se denomina «regulación a la baja» *(down-regulation)*.

Se conocen siete familias de GRK que se subdividen en tres subgrupos: el primero está formado por GRK1 y GRK7; el segundo por GRK2 (βARK1) y GRK3 (βARK2), y el tercero por GRK4, GRK5 y GRK6. Las arrestinas forman una familia de proteínas de las que se conocen cuatro miembros que se dividen en dos subgrupos: el primero está formado por la arrestina visual y la de los conos, ambas responsables de los fenómenos correspondientes de desensibilización; el segundo está formado por la β-arrestina 1 y β-arrestina 2, ambas responsables de los procesos no sólo de desensibilización y endocitosis, sino también de importantes procesos que tiene que ver con la ubicación y dirección en que se producen diversas cascadas de señalización, especialmente las relacionadas con MAP cinasas, como se ha comentado en otros apartados.

La activación del GPCR por el ligando origina la fosforilación por parte de la GRK de residuos de serina y treonina presentes en los dominios intracelulares del receptor, y ello va a facilitar la translocación y posterior fijación de las β-arrestinas al receptor (fig. 3-23). Las β-arrestinas, asociándose a la subunidad β_2-adaptina presente en el complejo

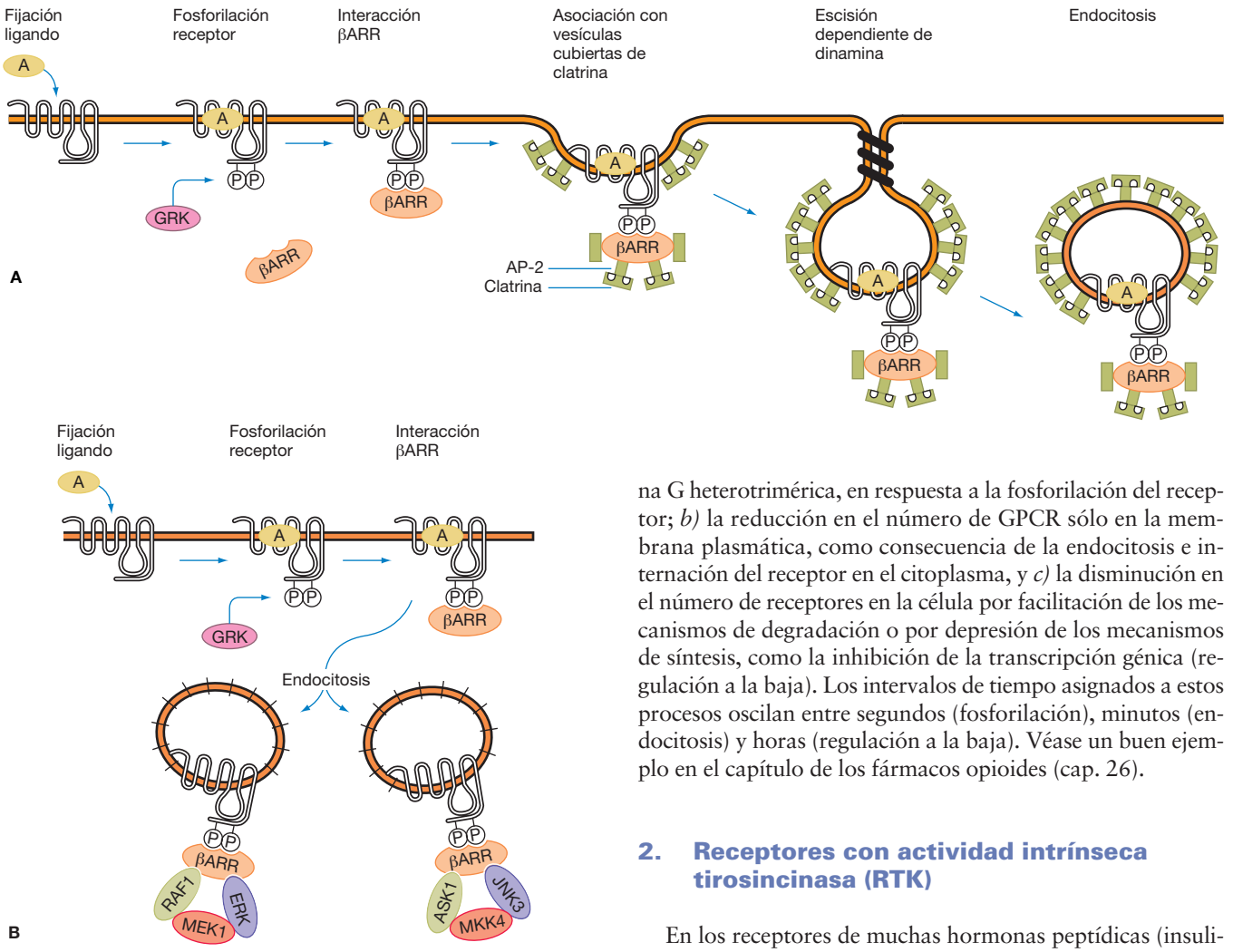


Figura 3-23. *A)* Proceso de desensibilización e internación de un GPCR por acción de las clatrinas. Una vez que el agonista *(A)* se fija al GPCR, las cinasas GRK fosforilan residuos en el tercer bucle intracelular y en la cola carboxilada del GPCR, lo que provoca en reclutamiento de β-arrestinas (βARR). Las β-arrestinas reclutan el complejo de clatrinas y AP-2, el cual ofrece al GPCR para su posterior endocitosis. *B)* La βARR se comporta como un andamio para que el GPCR pueda moverse y actuar sobre nuevas vías de señalización: cascadas de ERK y JNK3. (Modificada de Pierce y Lefkowitz, 2001, con autorización.)

heterotrimérico de adaptación AP-2, hacen que se fijen los GPCR a las vesículas cubiertas de clatrina. Posteriormente, los GPCR incluidos en estas vesículas son internados en la célula donde pueden sufrir procesos contrapuestos: degradación en los lisosomas (reducción a la baja) o su mantenimiento en los endosomas para su posterior reciclamiento y recuperación (resensibilización).

Deben distinguirse, pues, tres situaciones: *a)* el fenómeno estricto de pérdida de respuesta al estímulo (desensibilización) por modificaciones en el acoplamiento del GPCR a la proteína G heterotrimérica, en respuesta a la fosforilación del receptor; *b)* la reducción en el número de GPCR sólo en la membrana plasmática, como consecuencia de la endocitosis e internación del receptor en el citoplasma, y *c)* la disminución en el número de receptores en la célula por facilitación de los mecanismos de degradación o por depresión de los mecanismos de síntesis, como la inhibición de la transcripción génica (regulación a la baja). Los intervalos de tiempo asignados a estos procesos oscilan entre segundos (fosforilación), minutos (endocitosis) y horas (regulación a la baja). Véase un buen ejemplo en el capítulo de los fármacos opioides (cap. 26).

2. Receptores con actividad intrínseca tirosincinasa (RTK)

En los receptores de muchas hormonas peptídicas (insulina, glucagón) o de factores de crecimiento (EGF, BDNF), el mecanismo principal de desensibilización es la regulación a la baja ocasionada por una endocitosis asociada al receptor, iniciada tras la activación del receptor por su ligando. En ausencia de ligando, el receptor es internalizado dentro del proceso normal de recambio del material de la membrana plasmática. Pero cuando el receptor es activado por el ligando, el cambio conformacional que se origina en la cola citoplasmática del receptor facilita el reclutamiento del receptor por parte de las vesículas cubiertas de clatrina y su posterior internalización dentro de la célula para ser degradado en los lisosomas. Cuanto mayor sea la exposición de un receptor a moléculas de su ligando, mayor será la velocidad de la endocitosis y mayor será el tiempo necesario para recuperar el número de receptores.

En el caso de los RTK que fijan factores de crecimiento, cobra especial importancia la cinasa PI-3K en la endocitosis y posterior regulación a la baja. La fosforilación de los residuos de tirosina sirve como sitios de fijación específica para diversas proteínas como son la cinasa PI-3K, la PLC-γ, etc. Pero sólo cuando se suprimen los sitios de fijación a PI-3K se consigue alterar el proceso de internalización de los receptores.

E. ACCIONES RELACIONADAS CON RECEPTORES INTRACELULARES (CITOPLASMÁTICOS Y NUCLEARES)

Varias moléculas lipófilas de pequeño tamaño difunden a través de las membranas celular y nuclear para interactuar directamente con proteínas globulares (receptores citoplasmáticos y nucleares), que actúan como factores de transcripción celulares. Los ligandos naturales que se comportan de este modo son las hormonas de naturaleza esteroidea (estrógenos, gestágenos, andrógenos, gluco y mineralocorticoides), los retinoides (ácido retinoico y otros derivados de la vitamina A), las hormonas tiroideas y la vitamina D con sus metabolitos activos. Todos estos compuestos se fijan y regulan la actividad de miembros específicos de una superfamilia de factores de transcripción, que presentan una marcada homología estructural. Los factores presentan tres dominios (fig. 3-24): *a)* el N-terminal de longitud y secuencia muy diferentes entre los factores, *b)* el de fijación al ADN que se encuentra hacia el centro de la molécula y posee un motivo «en dedo de cinc» y *c)* el segmento C-terminal al que se fija el ligando. La secuencia de ADN a la que se fija el factor de transcripción se llama *elemento de respuesta hormonal*.

En el caso de los receptores estrogénicos y glucocorticoideos, las secuencias consisten en *repeticiones invertidas* de seis pares de bases separadas por otras tres de diverso tipo. Esto significa que los receptores esteroideos se fijan al ADN como homodímeros simétricos. Los receptores homodímeros suelen estar localizados en el citoplasma, anclados con otras proteínas con las que forman complejos agregados. La fijación del ligando (la hormona) a este complejo libera al receptor de su anclaje y le permite trasladarse al núcleo donde se acoplará con sus correspondientes elementos de respuesta hormonal, provocará la hiperacetilación de histonas, facilitará el ensamblaje cooperativo del complejo de iniciación y activará la transcripción.

En el caso de los receptores de la vitamina D_3, la hormona tiroidea y el ácido retinoico, las secuencias de ADN consisten en repeticiones de la misma secuencia que se observa para el receptor estrogénico pero, en este caso, las *repeticiones son directas* y separadas por diverso número de pares de bases (3 a 5). Los receptores se comportan entonces como heterodímeros, con un monómero que es común (RXR) y otro que varía según la hormona (VDR para la vitamina D, RAR para el ácido retinoico, RXR-TR para la hormona tiroidea). Estos monómeros interactúan entre sí de modo que los dos dominios que han de fijarse al ADN están alineados en la misma dirección. Cuando los receptores se fijan a sus sitios de ADN, actúan como activadores o represores de la transcripción. En ausencia de hormona, los receptores dirigen la desacetilación de la histona; en presencia de hormona, el dominio que fija el ligando es profundamente transformado y provoca la hiperacetilación de histonas en los nucleosomas más próximos.

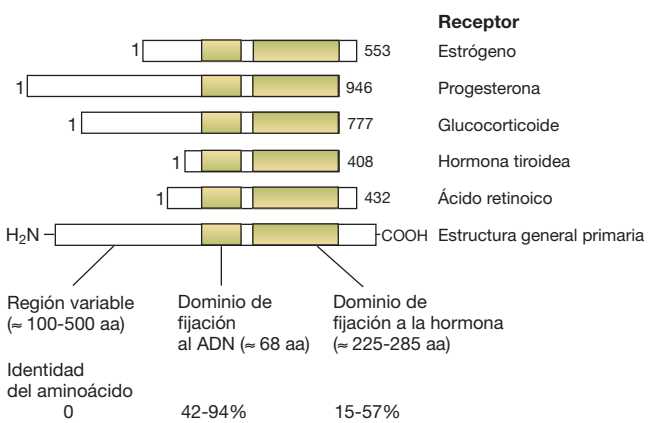


Figura 3-24. Patrón general de los factores de transcripción en la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas.

La acción del receptor (factor de transcripción) puede consistir en promover la transcripción en forma cooperativa con otros factores o en suprimir la acción inhibidora que alguno de estos factores esté ejerciendo. Pero no se debe olvidar que las hormonas también pueden reprimir la expresión de genes, lo que significa que la interacción de la hormona con sus respectivos factores de transcripción conseguirá que éstos actúen inhibitoriamente en ciertos genes. Por último, la actividad de los receptores esteroideos puede ser modulada por procesos de fosforilación derivados de otras vías intracelulares de señalización.

III. ACCIONES RELACIONADAS CON LA INHIBICIÓN DE ENZIMAS

1. Conceptos básicos y su aplicación

La estrategia analizada hasta este punto para comprender las acciones de los fármacos ha sido estudiar las múltiples proteínas receptoras de ligandos endógenos (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, etc.), las cuales constituyen dianas excepcionales para el diseño de fármacos con acción específica y selectiva, tanto de carácter agonista como antagonista. Una segunda estrategia con posibilidades casi ilimitadas de acción, y que ha dado óptimos frutos en la creación de fármacos con excepcionales actividades terapéuticas, es actuar sobre las actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis o en la transformación de mediadores endógenos, bien del propio organismo o de agentes patógenos que lo invaden. En general, la actividad terapéutica observada se corresponde con acciones farmacológicas que son eminentemente de carácter inhibidor.

El fundamento en que se basa la utilización de la inhibición enzimática como mecanismo de acción farmacológica es el hecho de que la inhibición de una enzima, elegida como diana adecuada, provoque el incremento o acumulación del sustrato (o sustratos) y la correspondiente reducción del metabolito (o metabolitos), de forma que uno de estos dos resultados represente la aparición de una respuesta clínicamente útil. Existen diversas maneras de llegar a estos objetivos. Es posible:

a) Inhibir directamente la enzima de una reacción simple por la que el sustrato es metabolizado.

b) Inhibir directamente una enzima dentro de una cadena o vía biosintética más o menos larga, de forma que se limite la producción de uno de sus metabolitos, el cual provoca una respuesta clínicamente perjudicial o bien es esencial para el crecimiento de una línea celular cancerosa o de un agente patógeno.

c) Inhibir la enzima responsable de la síntesis de un cofactor cuya regeneración es indispensable para que se mantenga la cadena de biosíntesis.

d) Inhibir simultáneamente dos o más pasos enzimáticos a lo largo de una vía de biosíntesis.

e) En el caso de que en el curso de una reacción se acumulen sustancias que autoinhiban el avance de una vía biosintética, es posible inhibir enzimas que tuvieran como objetivo metabolizar esas sustancias inhibidoras.

f) Administrar, junto con el fármaco activo y útil, otro que inhiba las enzimas metabolizadoras del primero, potenciando así su acción.

En la tabla 3-6 se exponen algunos fármacos inhibidores enzimáticos que han mostrado plena y contrastada eficacia clínica. La enumeración dista de ser exhaustiva y a lo largo de la lectura de esta obra se ofrecerán numerosos ejemplos que demuestran la frecuencia con que el diseño farmacológico con fines terapéuticos elige este particular mecanismo de acción molecular. Existen, además, múltiples posibilidades abiertas a medida que se van conociendo mejor las bases bioquímicas de las enfermedades y las vías de síntesis de mediadores cuyo exceso constituye un factor patogenético.

Tabla 3-6. Ejemplos de enzimas inhibidas reversible e irreversiblemente por fármacos

Inhibición reversible	
Xantinooxidasa	Alopurinol (cap. 57)
Anhidrasa carbónica	Acetazolamida (cap. 47)
Prostaglandina sintetasa	Indometacina (cap. 23)
ATPasa-Na^+/K^+	Digitálicos (cap. 35)
Enzima convertidora de la angiotensina	Captopril (caps. 22 y 39)
Timidilato sintetasa	5-Fluorouracilo (cap. 59)
ADN y ARN polimerasas	Citarabina (cap. 59)
Dihidrofólico reductasa	Metotrexato (cap. 59)
Acetil colinesterasa	Fisostigmina (cap. 14)
Aromatasa	Aminoglutetimida (cap. 52)
ATPasa-H^+/K^+	Omeprazol (cap. 44)
Plasmina	Ácido tranexámico (cap. 45)
Dopa descarboxilasa	Benserazida, carbidopa (cap. 30)
Inhibición irreversible	
Dihidropteroato sintetasa	Sulfamidas (cap. 65)
Monoaminooxidasas	Tranilcipromina (cap. 32)
MAO B	Selegilina (cap. 30)
Acetil colinesterasa	Organofosforados (cap. 14)
Transpeptidasas (bacterias)	Antibióticos β-lactámicos (cap. 61)
Alanina racemasa	Cicloserina (cap. 66)
GABA transaminasa	Vigabatrina (cap. 29)
β-lactamasa	Ácido clavulánico (cap. 61)
Aromatasa	4-Hidroxiandrostenediona (cap. 51)
Peptidil transferasa	Cloranfenicol (cap. 64)
Ciclooxigenasa	Ácido acetilsalicílico (cap. 23)

Para que un inhibidor enzimático sea un buen fármaco que tenga aceptable utilización clínica ha de elegir bien el ambiente bioquímico en que se mueve la enzima, ha de actuar de modo específico y esta especificidad no debe acompañarse de reacciones adversas. El ambiente bioquímico está determinado por el compartimento subcelular donde se localiza la enzima, por el lugar que ocupa en una cadena determinada de reacciones, y por las peculiaridades de las distintas fuerzas reactivas que entran en juego en dicha cadena. Así, puede ocurrir que el resultado de la inhibición origine una fuerza reactiva que anule las consecuencias de la inhibición o contrarreste la propia acción inhibidora. Asimismo, no siempre es fácil encontrar el inhibidor selectivo porque muchas enzimas que cumplen funciones biológicas muy diferentes y originan productos muy distintos tienen en cambio un notable parecido estructural, lo que hace que un inhibidor pueda inhibir de manera simultánea sistemas biológicos muy diferentes. Esta selectividad alcanza su grado máximo de necesidad cuando se trata de inhibir enzimas de un organismo infectante sin que se vean afectadas las enzimas del organismo infectado.

2. Tipos de inhibición

Los procesos de inhibición enzimática se dividen en dos tipos: reversible e irreversible. Es reversible cuando el inhibidor se fija a la enzima mediante una combinación apropiada de fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, enlaces electrostáticos y fuerzas de atracción hidrófobas. La intensidad de dicha unión está determinada por la constante de equilibrio K_i para la disociación del complejo enzima-inhibidor-sustrato en el caso de los inhibidores clásicos (aunque la situación puede ser más compleja para los inhibidores de asociación lenta y para los inhibidores de asociación lenta y fuerte).

En las reacciones de inhibición irreversible, a partir de una unión inicial del inhibidor (o del sustrato) con la enzima, se forma un enlace covalente entre un grupo funcional situado en la enzima y uno de estos dos: el inhibidor o un residuo reactivo formado a partir del sustrato.

Los inhibidores reversibles pueden ser competitivos, no competitivos, o de tipo mixto, dependiendo de su punto de entrada en el esquema de la reacción enzima-sustrato. La mayoría de los inhibidores reversibles utilizados como fármacos son competitivos, pero constituyen una notable excepción los glucósidos cardiotónicos que inhiben la ATPasa-Na^+/K^+. Una de las razones para que esto suceda es que el diseño de inhibidores se base, en buena parte, en su parecido estructural con el sustrato, por lo que ambos se unen a un mismo sitio de la enzima. Un tipo especial de inhibidor competitivo es el análogo en estado de transición. Se trata de un compuesto estable cuya estructura se parece a la porción del sustrato durante su estado de transición a lo largo de la catálisis enzimática.

Los compuestos que producen inhibición enzimática irreversible se dividen en dos grupos: *a)* los inhibidores dirigidos al sitio activo poseen una función reactiva que, una vez unido el inhibidor a la superficie de la enzima, forma un enlace covalente con un grupo funcional en el sitio activo de la enzima o próximo a él, y *b)* los inhibidores con base en el mecanismo (sustratos «suicidas») no poseen un grupo funcional biológicamente reactivo sino que, al actuar como sustratos, son modifica-

dos inicialmente por la enzima convirtiéndose en una molécula que contiene la función reactiva y ésta forma luego el enlace covalente con el grupo situado en la enzima.

En raras ocasiones se forma un complejo final inerte, en que el residuo del sustrato permanece unido covalentemente a la enzima o bien el inactivador basado en el mecanismo es modificado por la enzima para formar un derivado que no se une de forma covalente, pero sí fuertemente a la enzima.

IV. NUEVOS MECANISMOS DE ACCIÓN MOLECULAR

El conocimiento creciente de las bases genéticas de las enfermedades y la moderna tecnología molecular permiten incorporar nuevos modos de acción, entre los cuales destacan la acción mediante *anticuerpos específicos* y la *terapia génica*.

La elaboración de anticuerpos, policlonales y monoclonales, permite señalar e interferir la acción de moléculas específicas como pueden ser antígenos responsables de reacciones indeseadas o moléculas de superficie que intervienen en la comunicación intercelular. Los anticuerpos monoclonales adoptan dos nomenclaturas: la terminada en *–ximab* corresponde a los anticuerpos quimera, la terminada en *–umab* corresponde a los anticuerpos humanizados. Los anticuerpos policlonales se utilizan para inutilizar clones celulares completos (linfocitos y timocitos; v. cap. 24).

El análisis de las posibilidades que ofrece la terapia génica y de sus implicaciones obliga a abordarla con particular precisión, para lo que se le dedica el último capítulo de esta obra. En cualquier caso, vale la pena subrayar aquí, aunque sin resultados todavía en la práctica clínica, el esfuerzo dedicado a una molécula endógena indispensable en la regulación de la expresión génica y de su inactivación, el ARN. El ARN representa una molécula clave para diseñar estrategias moleculares basadas en la supresión de la expresión de los genes de interés. Las principales metodologías terapéuticas basadas en el papel del ARN derivan de estudios sobre la actividad catalítica de los ribozimas (v. cap. 73), del bloqueo de la translación de ARNm mediante sondas antisentido (v. cap. 73) y del fenómeno recientemente identificado como *ARN de interferencia* (ARNi). Este mecanismo está mediado por ARN interferentes de pequeño tamaño (*small interfering RNAs* [siRNA]) que se unen específicamente a los ARNm diana y producen su destrucción enzimática y la consiguiente reducción de la expresión de la proteína de interés patológico. Su utilización emerge como uno de los instrumentos más poderosos para la inactivación selectiva y específica de la expresión de genes, sobre todo en estudios realizados *in vitro* (cultivo de células). En estos momentos, la utilización de siRNA es considerada como la técnica de referencia para estudiar la función de genes y para desarrollar de forma muy rápida nuevos fármacos basados en la ARNi. Como aproximación terapéutica, la ARNi puede proporcionar soluciones allí donde los fármacos tradicionales han mostrado sus limitaciones (tabla 3-6). La principal ventaja de ARNi sobre la terapia basada en moléculas de síntesis orgánica de bajo peso molecular y en proteínas es que cualquier diana terapéutica puede ser inhibida con siRNA.

Numerosos estudios en modelos animales de enfermedades humanas que son considerados como «*proof-of-concept*» muestran el ámbito de aplicación de la terapéutica con siRNA, desde el tratamiento de enfermedades neurológicas a enfermedades tumorales. En estos momentos se están realizando ensayos clínicos (en fase I y II) con varios candidatos basados en la terapia de ARNi, especialmente frente a enfermedades víricas, como el virus de la gripe, o la inhibición de la angiogénesis en la degeneración macular (v. cap. 39). Sin embargo, el principal reto para un desarrollo con éxito de este tipo de terapia es la identificación de rutas y de estrategias de administración local (directamente en el órgano) o sistémica que puedan trasladarse a la clínica.

En la tabla 3-7 se comparan las características clave de las dos clases principales de fármacos producidos por la industria farmacéutica tradicional (moléculas de síntesis orgánica de bajo peso molecular y las proteínas y anticuerpos) con las propias del abordaje terapéutico basado en ARNi.

BIBLIOGRAFÍA

Ackerman MJ, Clapham DE. Mechanism of disease: ion channels, basic science and clinical disease. N Engl J Med. 1997;336:1575-86.

Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. TiPS Nomenclature Supplement. 12.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2001.

Arikkath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. Curr Opin Neurobiol. 2003;13:298-307.

Tabla 3-7. Modalidades terapéuticas: ventajas e inconvenientes

Moléculas de síntesis orgánica de bajo peso molecular	Proteínas y anticuerpos	ARNi
Antagonismo o agonismo	Antagonismo o agonismo	Antagonismo
Dianas extracelulares e intracelulares	Dianas extracelulares	Todas las dianas
No es posible modular selectiva y potentemente todas las dianas posibles	Muy selectivos y potentes	Muy selectivos y potentes
Proceso lento de obtención de cabezas de serie y optimización	Proceso lento de obtención de cabezas de serie y optimización	Proceso rápido de obtención de cabezas de serie y optimización
Síntesis sencilla	Producción costosa	Síntesis sencilla

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.
Becker CM. Glycine receptors: molecular heterogeneity and implications for disease. The Neuroscientist. 1995;1:130-41.
Bettler B, Mulle C. Review: neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. Neuropharmacology. 1995;34:123-39.
Biggin PC, Roosild T, Choe S. Potassium channel structure: domain by domain. Curr Opin Struct Biol. 2000;10:456-61.
Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DWY. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nature Chemical Biology. 2006;2:711-9.
Cho H, Lee D, Lee SH, Ho WK. Receptor-induced depletion of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits inwardly rectifying K^+ channels in a receptor-specific manner. Proc Natl Acad Sci-USA. 2005;102:4643-8.
Christopoulos A. Allosteric binding sites on cell-surface receptors: novel targets for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:198-210.
Clapham DE, Neer EJ. G protein βγ subunits. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37:167-204.
Conn PJ, Pin J-P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37:205-37.
Craven KB, Zagotta WN. CNG and HCN channels: two peas, one pod. Annu Rev Physiol. 2006;68:375-401.
Exton JH. Phospholipase D: enzymology, mechanisms of regulation and function. Physiol Rev. 1997;77:303-20.
Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland: Sinauer Associates, 1997.
Ferguson SSG. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. Pharmacol Rev. 2001;53:1-24.
Fujita A, Kurachi Y. Molecular aspects of ATP-sensitive K^+ channels in the cardiovascular system and K^+ channel openers. Pharmacol Ther. 2000;85:39-53.
Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure, and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. J Biol Chem. 1994;269:17713-22.
García-Sevilla JA, Pazos A, editores. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003.
Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure and regulation. Physiol Rev. 1997;77:359-96.
Hanoune J, Defer N. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:145-74.
Hilgemann DW. Cytoplasmic ATP-dependent regulation of ion transporters and channels: mechanisms and messengers. Annu Rev Physiol. 1997;59:193-229.
Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37:361-96.
Hook SS, Means AR. Ca^{2+}M-dependent kinases: from structure to function. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:471-505.
Hupfeld CJ, Olefsky JM. Regulation of receptor tyrosine kinase signalling by GRKs and β-arrestin. Annu Rev Physiol. 2007;69:561-77.
Jan LY, Jan YN. Potassium channels and their evolving gates. Nature. 1994;371:119-22.
Kaila K. Ionic basis of $GABA_A$ receptor channel function in the nervous system. Prog Neurobiol. 1994;42:489-537.
Kaup UB. The cyclic nucleotide-gated channels of vertebrate photoreceptors and olfactory epithelium. Trends Neurosci. 1991;14:150-7.
Kenakin T. Efficacy as a vector: the relative prevalence and paucity of inverse agonism. Mol Pharmacol. 2004;65:2-11.
Krishnamurthy P, Schnetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:381-410.
Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double bind, multicenter study. J Am Soc S Nephrol. 2005;16:800-7.
Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular cell biology. 4.ª ed. Nueva York: W.H. Freeman and Co.; 2000.
Mansuy IM, Shenolikar S. Protein serine/threonine phosphatases in neuronal plasticity and disorders of learning and memory. Trends in Neurosciences. 2006;29:679-86.
McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartate acid receptor structure and function. Physiol Rev. 1994;74:723-60.
Means AR, Van Berkum MFA, Bagchi I, Lu KP, Rasmussen CD. Regulatory functions of calmodulin. Pharmacol Ther. 1991;50:255-70.
Miller C. An overview of the potassium channel family. Genome Biology. 2000;1:0004.1-5.
Milligan G, Kostenis E. Heterotrimeric G proteins: a short history. Br J Pharmacol. 2006;147:S46-S55.
Murga C, Mayor F, Jr. Mecanismos de regulación de receptores acoplados a proteínas G. En: García Sevilla JA, editor. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1996.
Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. Annu Rev Physiol. 1997;59:171-91.
Pierce KL, Lefkowitz RJ. Classical and new roles of β-arrestins in the regulation of G-protein-coupled receptors. Nature Rev. 2001;2:727-33.
Preusch PC. Equilibrative and concentrative drug transport mechanisms. En: Atkinson AJ Jr, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. San Diego: Academic Press; 2001. p. 201-22.
Rajendra S, Lynch JW, Schofield PR. The glycine receptor. Pharmacol Therap. 1997;73:121-46.
Rana BK, Shiina T, Insel PA. Genetic variations and polymorphisms of G protein-coupled receptors: functional and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:593-624.
Rogers M, Tang L, Madge DJ, Stevens EB. The role of sodium channels in neuropathic pain. Semin Cell Dev Biol. 2006;17:571-81.
Sah DWY. Therapeutic potential of RNA interference for neurological disorders. Life Sciences. 2006;79:1773-80.
Sandler M, Smith HJ, editors. Design of enzyme inhibitors as drugs. Oxford: Oxford University Press; 1985.
Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1999.
Smith JA, Vanoye CG, Jr AL, Meiler J, Sanders CR. Structural models for the KCNQ1 voltage-gated potassium channel. Biochemistry. 2007 Nov 14.
Snutch TP, Sutton KG, Zamponi GW. Voltage-dependent calcium channels –beyond dihydropyridine antagonists. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:11-6.
Stein WD. Kinetics of the multidrug transporter (P-Glycoprotein) and its reversal. Physiol Rev. 1997;77:545-90.
Thomas WG. Double trouble for type 1 angiotensin receptors in atherosclerosis. N Engl J Med. 2005;352:506-8.
Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. Annu Rev Biochem. 2007;76:387-417.
Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. Cell Prolif. 2003;36:131-49.
Wess J. Allosteric binding sites on muscarinic acetylcholine receptors. Mol Pharmacol. 2005;68:1506-9.
Wilkinson MG, Miller JA. Control of the eukaryotic cell cycle by MAP kinase signaling pathways. FASEB J. 2000;14:2147-57.
Wood JN, Baker M. Voltage-gated sodium channels. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:17-21.
Zahniser NR, Doolen S. Chronic and acute regulation of Na^+/Cl^- dependent neurotransmitter transporters: drugs, substrates, presynaptic receptors, and signaling systems. Pharmac Ther. 2001;92:21-56.

4 Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos

J.A. Armijo

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Relación entre la dosis, la concentración plasmática y el efecto

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos o tóxicos debe alcanzar un intervalo preciso de concentraciones en la *biofase*, es decir, el medio en que interactúa con sus receptores. Por debajo de este intervalo no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; por encima, el efecto puede ser excesivo o es posible que aparezcan otros efectos no deseados.

La concentración de un fármaco que se alcanza en su lugar de acción es la consecuencia de los siguientes procesos (fig. 4-1):

a) Absorción, es decir, la entrada del fármaco en el organismo que incluye los procesos de liberación de su forma farmacéutica, disolución y absorción propiamente dicha.

b) Distribución del fármaco para que llegue del lugar de absorción a la circulación sistémica y desde ella hasta los tejidos. Para que el fármaco alcance desde su lugar de absorción su lugar de acción, debe atravesar diversas membranas para llegar a la sangre y para pasar de ésta al líquido intersticial y, en su caso, al interior de las células e, incluso, de estructuras intracelulares. El paso del fármaco de la sangre a los tejidos depende de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma, ya que sólo el fármaco libre se difunde libremente a los tejidos.

c) Eliminación del fármaco, sea por *metabolismo* principalmente hepático o por *excreción* del fármaco inalterado por la orina, bilis, etc. En algunos casos, este metabolismo puede producir metabolitos activos cuya presencia también deberá tenerse en cuenta.

La intensidad de los procesos de absorción, distribución y eliminación varía con el tiempo; por este motivo, la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece estática, sino que varía. El curso temporal de la cantidad de fármaco que hay en el organismo depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. El de los metabolitos dependerá de los procesos de formación y eliminación (fig. 4-2 A).

En la práctica resulta difícil medir la concentración de los fármacos en su lugar de acción y, puesto que en muchos casos el curso temporal de las concentraciones tisulares depende de las concentraciones plasmáticas, suele utilizarse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas para predecir los efectos. Por ejemplo, tras la administración de un fármaco por vía oral aumenta la concentración plasmática, mientras la absorción predomina sobre la eliminación, alcanza un punto máximo cuando la entrada iguala a la salida y desciende cuando la absorción disminuye por debajo de la eliminación (fig. 4-2 B). En los fármacos en los que el efecto depende directamente de la concentración alcanzada en el lugar de acción y en los que esta concentración en la biofase está en equilibrio con la concentración plasmática, es posible establecer una relación entre el curso temporal de las concen-

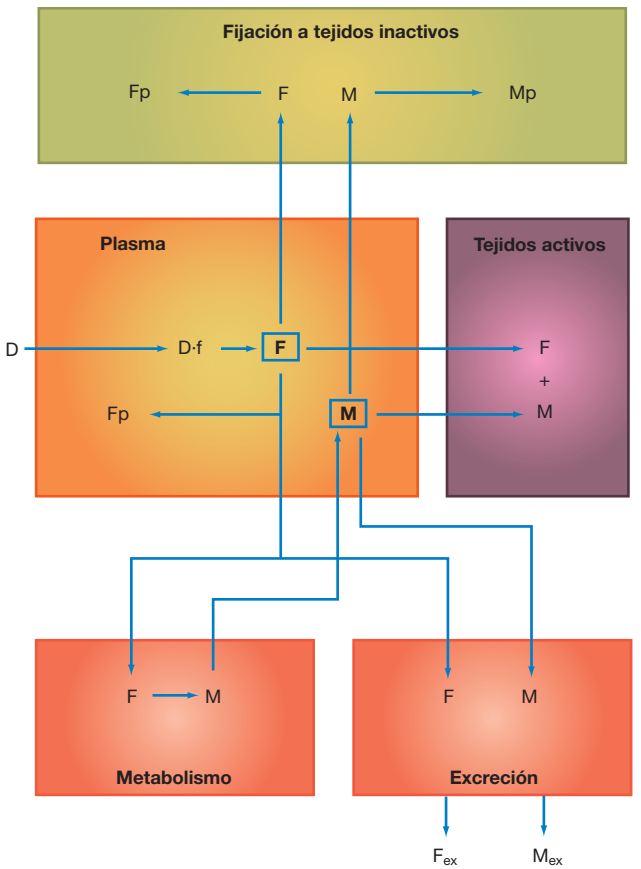


Figura 4-1. Procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación.

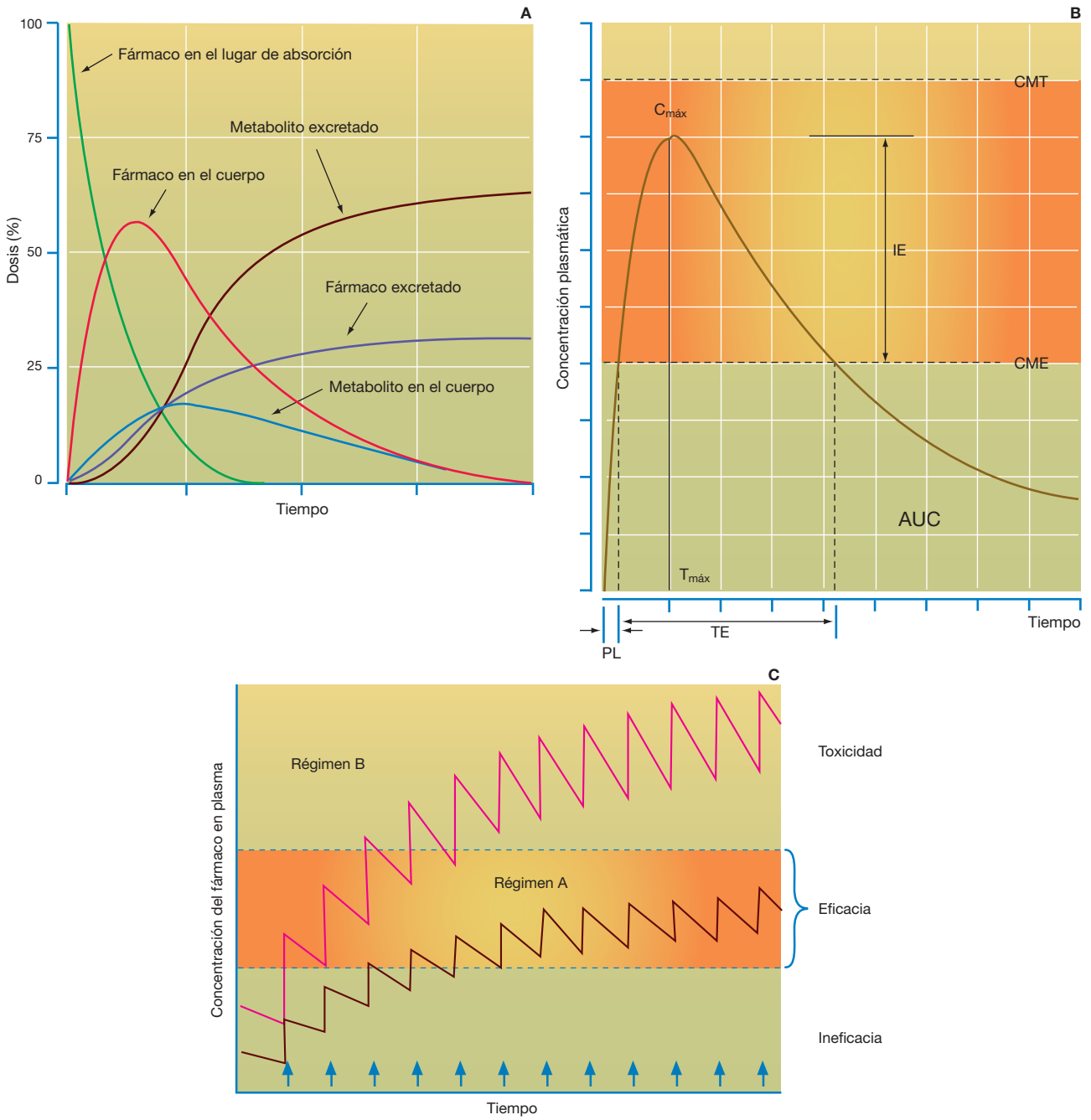


Figura 4-2. *A)* Curso temporal de la cantidad de fármaco en el lugar de absorción, del fármaco y su metabolito en el cuerpo, y del fármaco y su metabolito excretados tras la administración de una dosis por vía extravascular. *B)* Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y relación con sus efectos tras una dosis. *C)* Curso temporal de la concentración plasmática y relación con los efectos tras dosis múltiples. AUC, área bajo la curva; CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica; IE: intensidad del efecto; TE: duración del efecto o tiempo eficaz.

traciones plasmáticas y el de los efectos tras una dosis mediante unos parámetros que conviene definir:

a) Concentración mínima eficaz (CME): aquella por encima de la cual suele observarse el efecto terapéutico. Esta concentración puede variar en intensidad y puede tener un «techo». Por ejemplo, la dosis de 125 mg de ácido acetilsalicílico que se utiliza como antiagregante no alcanza la concentración necesaria para suprimir un dolor de cabeza; a su vez, hay dolores de cabeza que responden a 600 mg de paracetamol y otros que requieren 1 g, y hay otros dolores que no responden al paraceta-

mol y requieren la administración de otros fármacos, como los analgésicos antiinflamatorios o los opiáceos.

b) Concentración mínima tóxica (CMT): aquella por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. El cociente entre la CMT y la CME define el *índice terapéutico* del fármaco: cuanto mayor sea este índice, más fácil será conseguir efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.

c) Período de latencia (PL): tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta el comienzo del efecto farmacológico, es decir, hasta que la concentración plasmática alcanza la CME. Como se comentará más adelante, hay fármacos en los que el efecto puede aparecer más tarde.

d) Intensidad del efecto (IE): para muchos fármacos guarda relación con la concentración máxima que se alcance, pero la concentración en los tejidos puede variar en función de la unión a las proteínas del plasma, el flujo sanguíneo regional o la afinidad del fármaco por un determinado tejido. Además, hay fármacos cuya respuesta es de tipo «todo o nada» y otros en los que, al haberse alcanzado el efecto, máximo, el aumento de las concentraciones plasmáticas no aumenta la intensidad de efecto, sino su duración (v. cap. 6). Si la concentración plasmática supera la CMT, se producirán efectos tóxicos cuya intensidad también dependerá de la concentración máxima alcanzada.

e) Duración de la acción (TE): también llamado tiempo eficaz, es el tiempo transcurrido entre el momento en que se alcanza la CME y el momento en que desciende por debajo de ésta. La duración dependerá de la CME y de la velocidad con la que se elimine el fármaco. Hay dolores en los que basta administrar el paracetamol tres veces al día y otros que requieren administrarlo cada 6 h. A su vez, hay analgésicos antiinflamatorios que deben administrarse cada 6 h y otros que se pueden administar cada 12 h. En algunos casos, la relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos es más compleja. Por ejemplo, hay fármacos, como los que se acumulan en los tejidos y aquellos que tienen acción diferida o irreversible, en los que el efecto se prolongará más allá de sus concentraciones plasmáticas.

Cuando se administran dosis múltiples, la concentración plasmática puede aumentar hasta alcanzar una concentración estable. En este caso, el objetivo farmacocinético es que las concentraciones queden entre la CME y la CMT (fig. 4-2 C).

2. Variabilidad individual

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría de ellos, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos. Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos depende principalmente de factores farmacocinéticos que alteran los procesos de absorción, distribución y eliminación y, por lo tanto, la relación entre la dosis que se administra y las concentraciones plasmáticas que se alcanzan. Además, la variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por lo tanto, la relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos. Los factores más importantes son los siguientes:

a) Factores genéticos y ambientales, como el patrón genético, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar.

b) Factores fisiológicos, como la edad y el embarazo. Son particularmente importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano.

c) Factores patológicos, como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.

d) Factores iatrógenos, es decir, las interacciones entre fármacos administrados de forma simultánea que puedan alterar la respuesta.

3. Concepto de farmacocinética

El conocimiento de los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos, así como de los factores que los alteran es esencial para la adecuada selección del preparado farmacéutico, la vía de administración, la dosis y la pauta de administración más adecuados para conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo en un paciente determinado.

La *farmacocinética* estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La *farmacocinética clínica* se marca como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tiene sobre ellos la presencia de diversos factores fisiológicos, patológicos o iatrógenos. Basándose en estos conocimientos, puede predecirse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y de los efectos, y diseñarse pautas especiales para subgrupos de pacientes, lo que permite individualizar el tratamiento en un paciente determinado en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento.

II. MECANISMOS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Todos los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de membranas biológicas formadas por una doble capa de lípidos en la que se intercalan proteínas. Los lípidos son los principales responsables del paso de los fármacos, pero las proteínas, que intervienen en la mayoría de las funciones de la membrana, desempeñan también un im-

portante papel en los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos; pueden explicar diferencias interindividuales en la respuesta e interacciones entre fármacos, y pueden utilizarse para mejorar la absorción y el acceso a determinados tejidos.

Los lípidos pueden ser fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina o fosfatidiletanolamina), colesterol y glucolípidos, y determinan la estructura básica de la membrana. Los fosfolípidos se orientan espontáneamente de forma perpendicular al plano de la membrana, dejando los grupos polares hacia fuera y las cadenas hidrófobas de ácidos grasos hacia dentro.

Las proteínas son las responsables de la mayoría de las funciones de la membrana. Debido a que su dispersión es irregular, pueden ocupar la parte externa o interna de la membrana, o bien atravesarla. Su región hidrófoba interactúa con la de los lípidos, mientras que la hidrófila está en contacto con el agua fuera o dentro de la membrana. Estas proteínas pueden actuar como ionóforos, que permiten el libre acceso de iones y otras pequeñas moléculas polares, o como canales que, tras un cambio de conformación, se abren o cierran en respuesta a estímulos como los cambios de voltaje, influyendo en la polaridad de la membrana. También pueden comportarse como transportadores activos, como receptores específicos de ligandos endógenos y como enzimas reguladoras que responden a estímulos fisiológicos y farmacológicos.

Los principales mecanismos de transporte se exponen en el capítulo 3, I, A, B, C (v. fig. 3-2). Este transporte puede equilibrar o establecer diferencias de concentración a ambos lados de la membrana. Los fármacos, que en general son moléculas pequeñas, pueden pasar a las membranas por difusión pasiva, difusión facilitada, con la ayuda de un transportador sin gasto de energía y mediante un proceso activo (con gasto de energía) primario o secundario (acoplado al transporte de otra molécula). Las de gran tamaño lo hacen por procesos de pinocitosis y exocitosis. La velocidad de difusión a través de la bicapa lipídica depende del tamaño de la molécula, de su liposolubilidad y de su grado de ionización: las moléculas pequeñas y no polares son las que se difunden con mayor rapidez; las moléculas polares sin carga eléctrica se difunden con rapidez si son pequeñas y con lentitud si son mayores; las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan la barrera lipídica. Las moléculas que pasan mal a través de la bicapa lipídica utilizan proteínas específicas que actúan como canales o como sistemas transportadores: los canales dejan pasar moléculas de un tamaño y una carga determinadas a favor de un gradiente electroquímico; las proteínas transportadoras fijan la molécula y la transfieren a través de la membrana. Cuando este transporte es a favor del gradiente electroquímico, no requiere energía y se denomina difusión facilitada; cuando se realiza contra un gradiente electroquímico, consume energía y se denomina transporte activo.

1. Difusión pasiva

Es el transporte de una molécula a través de la bicapa lipídica a favor de un gradiente de concentración sin la ayuda de ningún transportador. Es el mecanismo de transporte más habitual. La mayoría de los fármacos tiene un tamaño pequeño o mediano (menor de 500-650 Da) que permite su paso a través de las membranas por difusión pasiva a favor de un gradiente de concentración cuando no están ionizados. La velocidad, según la ley de Fick, será tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de concentración, menor sea el tamaño de la molécula y mayor sea su liposolubilidad. A su vez, la liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada no se difunde a través de la membrana, mientras que la forma no ionizada se difundirá hasta que se equilibre la concentración a ambos lados de ésta. La mayoría de los fármacos son electrólitos débiles que están más o

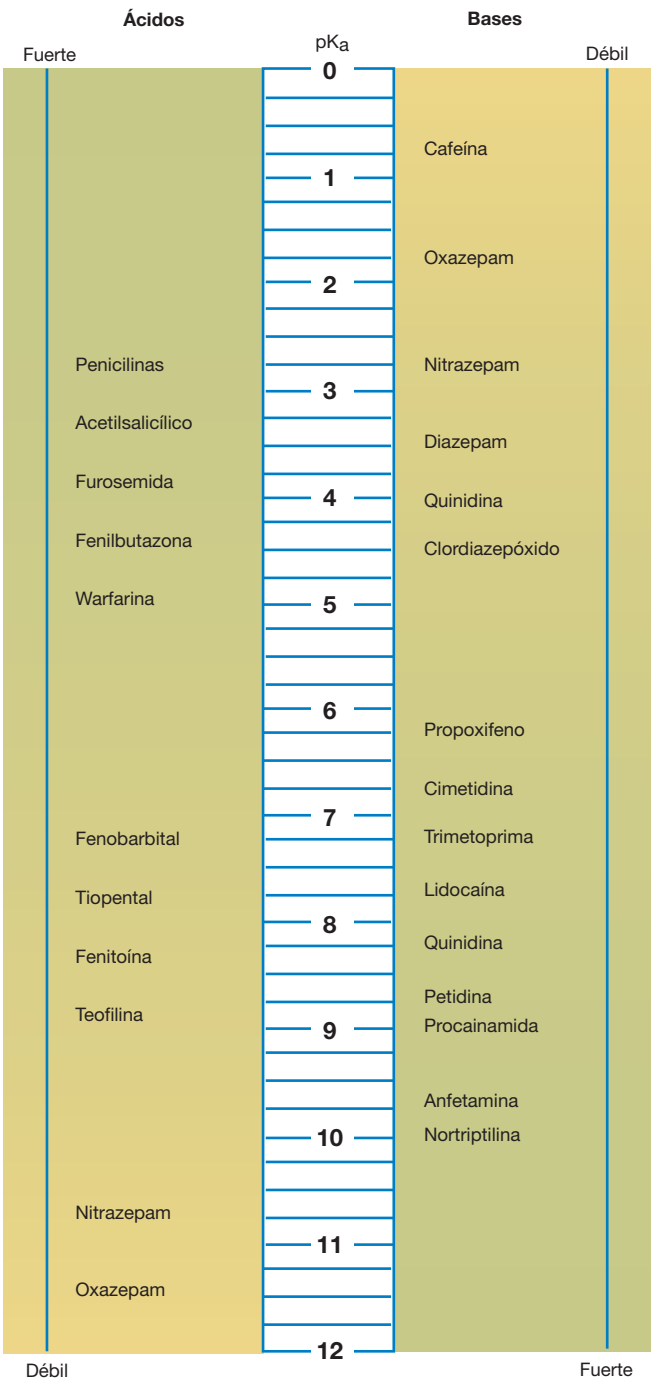


Figura 4-3. pKa de algunos fármacos.

menos ionizados dependiendo de su pK_a (fig. 4-3), es decir, del logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido y del pH del medio según la fórmula de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log ([base]/[ácido])$$

Para ácidos:

$$pH = pK_a + \log ([ionizado]/[no\ ionizado])$$

Para bases:

$$pH = pK_a + \log ([no\ ionizado]/[ionizado])$$

La forma no ionizada se difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará. Cuando la membrana separa dos medios con distinto pH (p. ej., la sangre respecto a la luz intestinal, orina, leche, saliva o líquido prostático), se producirá una acumulación del fármaco en el lado en el que haya un mayor grado de ionización: las bases en el medio ácido y los ácidos en el medio básico. En los procesos de absorción, el fármaco absorbido es retirado constantemente por la sangre, que lo transporta al resto del organismo, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio y el proceso continúa hasta que la absorción es completa.

2. Transporte mediante proteínas de la membrana

Tiene las siguientes características: *a)* la velocidad de paso es, en general, más rápida que la difusión pasiva; *b)* es específico para un tipo de soluto; *c)* es saturable con una cinética tipo Michaelis-Menten; *d)* puede haber diferencias de paso en una y otra dirección de la membrana; *e)* puede ser inhibido de forma competitiva por otros sustratos y de forma no competitiva por inhibidores; *f)* puede ser regulado por el estado de fosforilación, inducción o represión de la proteína transportadora o de su gen, y *g)* depende de la capacidad de cada tejido de expresar la proteína.

a) Transporte sin gasto de energía. Se realiza a favor de un gradiente de concentración. Incluye la difusión facilitada y el transporte mediante un transportador sin gasto de energía, que se diferencian en la especificidad. La *difusión facilitada* se realiza a través de una proteína que forma un canal de forma no selectiva, ya que sólo depende del diámetro del poro y del tamaño de la molécula (p. ej., β-lactámicos y tetraciclinas hidrofílicas). El paso mediante un *transportador* se realiza mediante una proteína que reconoce determinadas moléculas, como son los aminoácidos básicos y dipéptidos, por lo que es un paso más selectivo que la difusión facilitada (p. ej., imipenem y catecolaminas).

b) Transporte con gasto de energía o transporte activo. De esta forma se transportan los fármacos contra un gradiente electroquímico. Requiere consumo de energía procedente del metabolismo celular, por lo que está íntimamente acoplado a una fuente de energía, como la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP). Puede ser inhibida por mecanismos o sustancias que interfieran en la producción de energía (cambios de temperatura, atmósfera anaerobia o inhibidores metabólicos, como el cianuro), por sustancias que interfieran en las proteínas transportadoras (la ouabaína inhibe la ATPasa de la bomba de Na^+) y por la carencia de sustancias necesarias para la síntesis o el funcionamiento de las proteínas transportadoras. El transporte activo de la molécula puede ser primario o secundario al transporte primario de otra molécula. Con frecuencia, el transporte del fármaco se asocia al de iones (como H^+ o Na^+), que pueden ser transportados en la misma dirección (cotransporte) o en dirección contraria (antitransporte) (v. cap. 3, I, B y C). Este tipo de transporte activo de fármacos se ha observado en el túbulo proximal renal, el tubo digestivo, el tracto biliar, el paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) a la sangre y el paso de la sangre a la saliva, así como en las bacterias (p. ej., aminoglucósidos, cicloserina). En la figura 4-4 se indica la localización del transporte de fármacos mediante la glucoproteína P en diversos órganos.

3. Otros sistemas de transporte

La *filtración* a favor de hendiduras intercelulares se observa en la pared de algunos capilares sanguíneos, donde los fármacos pasan del intersticio a los capilares, de los capilares al intersticio o de los capilares al túbulo proximal renal a través de hendiduras existentes entre las células. La velocidad de filtración depende del tamaño de las hendiduras y de las partículas (por ello no pasa el fármaco unido a proteínas), del gradiente de concentración y de las presiones hidrostática, en la parte arterial del capilar, y coloidosmótica, en su parte venosa.

Las macromoléculas se transportan mediante *exocitosis* o *endocitosis*. En la exocitosis las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana expulsando su contenido al exterior. En la endocitosis se forma una invaginación, pequeña en la pinocitosis y grande en la fagocitosis, que engloba las macromoléculas del exterior de la membrana; estas invaginaciones se rompen en el interior de la célula, formando vesículas que contienen las macromoléculas. Inicialmente se consideró un mecanismo inespecífico y no saturable, pero en la actualidad se considera que es con frecuencia específico e intrínseco al mecanismo de acción de las macromoléculas. Por ejemplo, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos se atribuye a que, una vez filtrados, se fijan a receptores que los incorporan a las vacuolas que los introducen en las células del túbulo proximal. La endocitosis se utiliza para hacer llegar a su lugar de acción profármacos, productos de biotecnología, hormonas peptídicas y citocinas, como insulina, hormona del crecimiento, eritropoyetina e interleukinas. En la *transcitosis,* por ejemplo, a través de la barrera hematoencefálica (BHE), el fármaco es

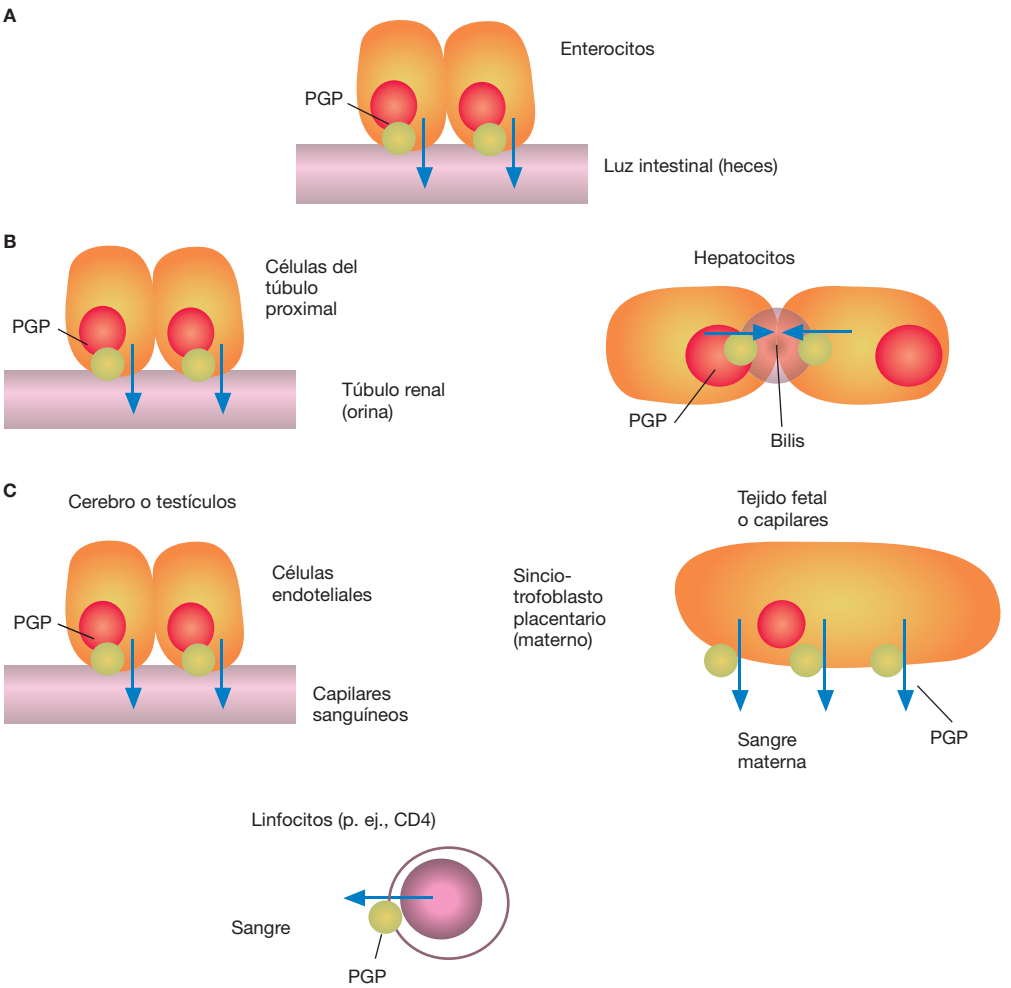


Figura 4-4. Expresión y función de la glucoproteína P (PGP) en diversos tejidos como una proteína de membrana dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) que transporta los fármacos fuera de las células. La glucoproteína P reduce la entrada de los fármacos en el organismo *(A),* aumenta la eliminación de los fármacos a través de los riñones y la bilis *(B)* y reduce el acceso de los fármacos a tejidos como el cerebro, el feto, los testículos o los linfocitos *(C).* (De Fromm, 2004.)

reconocido y captado de la sangre en un lado de la célula endotelial y liberado al SNC en el otro lado de la célula (p. ej., péptido intestinal vasoactivo).

Los *ionóforos* son pequeñas moléculas sintetizadas por microorganismos, que se disuelven en la capa lipídica de la membrana aumentando su permeabilidad. Pueden ser transportadores móviles de iones y formadores de canal. Por ejemplo, la valinomicina y el A 23187 son transportadores móviles que aumentan la permeabilidad de la membrana al K^+ y al Ca^{2+}, respectivamente, mientras que la gramicidina A es un ionóforo formador de canal que facilita el paso de diversos cationes.

Los *liposomas* se utilizan también para favorecer el acceso de fármacos a diversas células. Los liposomas son estructuras sintéticas formadas por una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos que acomodan en su interior fármacos hidrosolubles o liposolubles y macromoléculas (como enzimas, hormonas, antígenos, material genético y otros agentes), que de esta forma consiguen acceder a células con capacidad de atrapar estos liposomas.

4. Proteínas transportadoras en las membranas celulares

Las proteínas de membrana implicadas en el transporte de sustancias endógenas y exógenas han adquirido particular importancia en el análisis de los procesos farmacocinéticos conforme se ha ido conociendo su papel en los procesos de absorción, distribución y excreción (renal y extrarrenal) de los fármacos. Su presencia permite que los fármacos puedan trasladarse de un medio a otro de acuerdo con la dirección del transporte, de modo que en ocasiones el fármaco penetra en la célula, mientras que en otras es expulsado de ésta. Como proteínas que son, su concentración está regulada, por una parte, por la dotación génica del individuo, que condiciona la concentración basal de proteínas transportadoras que dicho individuo posee y, por otra, por la posibilidad de

que su síntesis pueda ser favorecida por otros fármacos o agentes inductores (en un proceso análogo al que se explica en el cap. 5 como inducción de enzimas metabolizadoras), o de que su función pueda verse entorpecida por la presencia de sustratos que compitan o inhiban el mecanismo. Ambos procesos darán origen a un nuevo capítulo de interacción farmacológica (v. cap. 10).

Desde un punto de vista farmacológico, conviene destacar la importancia de dos superfamilias de transportadores de membrana: *a)* la superfamilia ABC *(ATP-Binding Cassette)* de transportadores activos primarios, y *b)* la superfamilia MF *(Major Facilitator)* o transportadores activos secundarios y terciarios (tabla 4-1). La mayoría de los miembros de la superfamilia ABC catalizan el transporte activo asociado a la hidrólisis de ATP (ATPasas; v. cap. 3, I, C, 4), mientras que los de la MF median la difusión facilitada o el transporte activo asociado casi siempre al cotransporte de H^+ o de Na^+.

Dentro de la superfamilia ABC destaca la glucoproteína P (PGP), también llamada ABC-B, codificada por el gen *MDR1*. La glucoproteína P, descrita en el capítulo 3 (I, C, 4), protege al organismo frente a agentes exógenos: reduce su absorción, acelera su eliminación y reduce su acceso a zonas críticas, como el SNC, el feto o los testículos. Se localiza en la membrana apical del endotelio intestinal y devuelve a la luz intestinal los fármacos que se han absorbido. También se localiza en la membrana apical de las células del túbulo proximal renal, y el fármaco procedente de la sangre se expulsa al túbulo renal. De igual forma se localiza en la membrana canalicular de los hepatocitos, donde ayuda a que los fármacos se excreten a la bilis. Por otra parte, se localiza en los pies astrocitarios de la BHE, en la placenta, los testículos y ovarios, formando parte de las barreras que protegen al feto y las células germinales y dificultando el acceso de los fármacos (fig. 4-4). También se localiza en glándulas secretoras, como el páncreas, las suprarrenales o el plexo coroideo. La glucoproteína P también está presente en ciertos tipos celulares a los que dota de resistencia frente a agentes antineoplásicos por facilitar su expulsión. Su sobreexpresión en linfocitos puede explicar algunas resistencias a antirretrovirales, como el indinavir, saquinavir y nelfinavir, que son sustratos de este transportador. La sobreexpresión o la presencia de fármacos inductores de la glucoproteína P aumentan su actividad y reducen las concentraciones de fármacos en el organismo, mientras que la infraexpresión o la presencia de inhibidores (como el dexverapamil y el valspodar) reducen su actividad y aumentan las concentraciones de fármacos en el organismo (v. cap. 10).

Tabla 4-1. Ejemplos de transportadores de membranas

Familia de transportadores	Nomenclatura HUGO	Principales sustratos transportados
Superfamilia ABC		
MDR-1,2	ABCB1,4	Sustratos de la glucoproteína P, cationes orgánicos, sustancias neutras, lípidos
cBAT/BSEP	ABCB11	Ácidos biliares
MRP1,2,3,.., n	ABCC1,..n	Aniones orgánicos, conjugados de glutatión
cMOAT (MRP2)	ABCC2	Aniones
BCRP/MXR	ABCG2	Mitoxantrona, doxorubicina, daunorubicina
Superfamilia MF		
PEPT1,2	SLC15A1,2	Oligopéptidos acoplados a protones
CNT1,2	SLC28A1,2	Nucleósidos acoplados a Na^+
NTCP	SLC10A1,2	Taurocólico acoplado a Na^+
OATP	SLC21A3	Aniones orgánicos poliespecíficos
OAT-K1	SLC21A4	Metotrexato en el riñón
OCT	SLC22A1,2	Cationes orgánicos
RFC	SLC19A1	Fólico reducido

ABC: ATP-*binding cassette;* BAT: *bile acid transporter;* BCRP: *breast cancer resistance protein;* BSEP: *bile salt export pump;* CNT1,2: *concentrative nucleotide transporter;* cMOAT: *canalicular multispecific organic anion transporter;* HUGO: Organización del genoma humano; MDR: *multidrug resistance;* MF: *major facilitator;* MRP: *multidrug resistance-related protein;* MXR: *mitoxantrone-resistance half-transporter;* NTCP: *Na^+/taurocholate cotransporting protein;* OAT-K1: *kidney organic anion transporter;* OATP: *organic anion transporter polypeptide;* OCT: *organic cation transporter;* PEPT: *oligopeptide transporter;* RFC: *reduced folate carrier;* SLC: *solute carrier.*

III. ABSORCIÓN

1. Concepto de absorción

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con la que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. El conocimiento de las características de absorción de un fármaco es necesario para establecer la equivalencia de una formulación farmacéutica y de las versiones genéricas de los fármacos existentes. Además, es útil para seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso, así como para conocer las repercusiones que pueden tener sobre la respuesta la existencia de factores que alteran la velocidad de absorción o la cantidad absorbida.

La absorción de un fármaco, entendida en el sentido estricto del paso de una membrana que separa el exterior del interior del organismo, depende de la permeabilidad de la membrana (P), de la superficie de absorción (Sa) y del gradiente de concentración del fármaco a ambos lados de la membrana (C_1-C_2):

$$\text{Absorción} = P \cdot Sa \cdot (C1 - C2)$$

Por tanto, la absorción propiamente dicha depende de las siguientes características:

a) Características fisicoquímicas del fármaco. Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino que, junto con su pK_a, condicionan el grado de ionización. De estos factores depende el mecanismo por el cual se produce la absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo) y la velocidad a la que se realiza.

b) Características de la preparación farmacéutica. Para que el fármaco se absorba debe estar disuelto. La preparación farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve. Algunas características son: la formulación (solución, polvo, cápsulas o comprimidos), el tamaño de las partículas, la presencia de aditivos y excipientes, y el propio proceso de fabricación.

c) Características del lugar de absorción. Dependen de la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea). En general, la absorción será tanto más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Algunas de estas características son: la superficie y el espesor de la membrana, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración; en la administración oral, el pH del medio y la motilidad gastrointestinal, y en la administración intramuscular o subcutánea, los espacios intercelulares.

Sin embargo, desde el punto de vista de los efectos de los fármacos, es más importante la *biodisponibilidad* entendida como la velocidad y cantidad del fármaco que llega a la circulación sistémica. La absorción propiamente dicha no es más que un elemento de esa biodisponibilidad que depende también de la *eliminación presistémica*.

Por cualquier vía que no sea la intravenosa puede haber absorción incompleta porque parte del fármaco administrado sea eliminado o destruido antes de llegar a la circulación sistémica. Por vía oral, un fármaco puede:

a) Eliminarse por las heces antes de que se complete su absorción, puede ser quelado, degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas, y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal (f_L).

b) Una vez absorbidos, los fármacos pueden ser expulsados de nuevo a la luz intestinal por la glucoproteína P o metabolizarse en el epitelio intestinal (f_I). El 90% del metabolismo intestinal se produce mediante la acción enzimática que utiliza el citocromo P450 en su isoforma CYP3A4 (v. cap. 5, I, 2.2), por lo que tiene una especial importancia en los fármacos que se metabolizan a través de esta enzima. Por ejemplo, en pacientes anhepáticos se ha comprobado que más de la mitad del efecto *primer paso* de la ciclosporina se debe a metabolismo intestinal mediante el CYP3A4. Además, la absorción de los fármacos puede ser reducida por la glucoproteína P (v. cap. 3, I, C, 4) de la membrana luminal del epitelio intestinal que bombea el fármaco fuera de la célula epitelial y lo reenvía a la luz intestinal antes de que pase a la sangre (fig. 4-4). Algunos fármacos con una fracción de absorción menor del 50%, como la ciclosporina, el verapamilo, el saquinavir o la atorvastatina, son sustratos de la glucoproteína P y del CYP3A4, cuyos efectos pueden sumarse para reducir su absorción. Sin embargo, hay otros sustratos de la glucoproteína P, como la metadona o la prednisolona, que se absorben en más del 70%, quizá porque las dosis que se administran saturan esta proteína.

c) Una vez que llegan a la vena porta, pueden ser destruidos en el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica (f_H).

La biodisponibilidad del fármaco, es decir, la fracción del fármaco administrado que llega a la circulación sistémica, será el producto de las tres fracciones (luminal, intestinal y hepática):

$$f = f_L \cdot f_I \cdot f_H$$

Por ejemplo, si la mitad del fármaco se destruye en el intestino, la mitad se metaboliza en el epitelio intestinal y la mitad se metaboliza en el hígado, la biodisponibilidad será de $f = 0{,}5 \cdot 0{,}5 \cdot 0{,}5 = 0{,}125$, es decir, del 12,5% de la dosis administrada.

Se entiende por *primer paso hepático* la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica. La fracción de extracción hepática es la fracción del fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado. Los fármacos con primer paso hepático (tabla 4-2) suelen metabolizarse mediante el CYP3A4 y el CYP2D6, y poseen una fracción de extracción elevada, mayor de 0,7, lo que significa que menos del 30% de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica.

La eliminación presistémica explica la baja biodisponibilidad de algunos fármacos, a pesar de que su absorción gastrointestinal sea completa; por ejemplo, la biodisponibilidad

Tabla 4-2. Ejemplos de fármacos con una fracción de absorción menor de 0,5 por primer paso hepático

Alprenolol	Lorcainida
Amitriptilina	6-Mercaptopurina
Citarabina	Metilfenidato
Clormetiazol	Metoprolol
Clorpromazina	Morfina
Dextropropoxifeno	Nalbufina
Dihidroergotamina	Naloxona
Diltiazem	Naltrexona
Dinitrato de isosorbida	Neostigmina
Doxepina	Nicardipino
Doxorubicina	Nicotina
Encainida	Nifedipino
Escopolamina	Nitroglicerina
Estradiol	Papaverina
5-Fluorouracilo	Pentazocina
Hidralazina	Petidina
Imipramina	Prazosina
Isoprenalina	Propranolol
Ketamina	Testosterona
Labetalol	Verapamilo
Lidocaína	

oral del propranolol y del verapamilo puede ser del 10%, a pesar de que su absorción intestinal es superior al 90%. También explica que la dosis de estos fármacos por vía oral deba ser notablemente mayor que la administrada por vía intravenosa.

2. Vías de administración

2.1. Vías enterales

La absorción del fármaco por *vía oral* depende de forma muy importante de la preparación farmacéutica que condiciona los procesos de disgregación y disolución. La absorción se produce en el estómago, y especialmente en el duodeno, principalmente por difusión pasiva. Aunque teóricamente deben absorberse mejor los ácidos débiles en el estómago y las bases débiles en el intestino delgado, la mayor parte de la absorción tiene lugar en el intestino delgado, ya que la mayor superficie de absorción compensa las diferencias derivadas del grado de ionización. Por lo tanto, el vaciado gástrico (de 2 a 10 h) es un factor decisivo para el comienzo de la absorción de los fármacos y la duración del tránsito por el intestino delgado (unas 3 h) para la cantidad absorbida. En algunos casos puede haber transporte activo e incluso filtración.

Por ejemplo, la metildopa, la levodopa y el baclofeno son análogos de aminoácidos que se absorben mediante el transportador de aminoácidos neutros; algunos amino-β-lactámicos, el captopril y otros inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina se absorben mediante un transportador de oligopéptidos, y el ácido salicílico y la pravastatina mediante un transportador de ácido monocarboxílico. La absorción de la gabapentina a través del sistema de transporte de los L-aminoácidos y del metotrexato a través del transportador de ácido fólico pueden saturarse. El transporte activo se ha utilizado para mejorar la absorción; por ejemplo, el valaciclovir, que es un profármaco del aciclovir que pasa a aciclovir en el epitelio intestinal, es transportado de la luz intestinal a la célula mediante el transportador de oligopéptidos PEPT-1, lo que aumenta la biodisponibilidad 3-5 veces respecto al aciclovir. La misma estrategia se ha utilizado para que se absorba el valganciclovir. Los fármacos pueden absorberse también por filtración a través de poros intercelulares (p. ej., furosemida o atenolol).

La *vía oral* es cómoda, barata y unipersonal, adecuada para el tratamiento crónico. Requiere voluntariedad y capacidad de deglución, y no debe utilizarse cuando el fármaco irrite la mucosa o el paciente esté inconsciente, se haya sometido a una intervención quirúrgica o presente vómitos que contraindiquen esta vía. Los preparados con cubierta entérica evitan la disolución en el estómago y retrasan el comienzo de la absorción, pero no su velocidad. Los preparados de liberación mantenida enlentecen la absorción y permiten reducir las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas o reducir el número de tomas al día para mejorar el cumplimiento terapéutico. Habitualmente están formados por una matriz a la que se une fuertemente el fármaco y de la que se va liberando lentamente conforme se produce la absorción. También hay cápsulas cuya pared deja entrar osmóticamente el agua desde la luz intestinal empujando lentamente el fármaco hacia el exterior a través de un fino orificio (p. ej., de indometazina y β-bloqueantes).

En la *vía sublingual,* el fármaco depositado debajo de la lengua se absorbe por la mucosa sublingual, accediendo por la vena cava a la aurícula derecha. Al evitar su paso intestinal y hepático se consigue un efecto más rápido e intenso que es útil en situaciones agudas, como el tratamiento de una crisis anginosa con nitroglicerina. La vía *transmucosa* utiliza el mismo principio: el fármaco permanece en la boca como un caramelo y se absorbe a través de la mucosa. La *vía rectal* es más incómoda que la vía oral y la absorción puede ser errática, lenta e incompleta. Se utiliza para administrar fármacos que producen irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH ácido del estómago o las enzimas digestivas, tienen un olor o sabor desagradables, o para evitar parcialmente el primer paso hepático. También se utiliza como una alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o quirúrgicos. La absorción rectal de algunos fármacos administrados como supositorios puede ser lenta e irregular, mejorando cuando se administra como solución rectal (p. ej., diazepam), mientras que la absorción rectal de otros fármacos es mejor que la oral (p. ej., metoclopramida o propranolol).

2.2. Vías parenterales

La *vía intravenosa* es de elección en situaciones agudas. Sus ventajas son la rapidez de la acción y la precisión de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan, al no depender de los procesos de absorción ni de los factores que pueden alterarlos. También permite reducir los efectos irritantes y administrar grandes volúmenes. Sus inconvenientes son la dependencia de personal especializado, la posibilidad de reacciones graves (sobre todo cuando la administración es muy rápida y se alcanzan altas concentraciones) y el peligro de embolias e infecciones. La *vía intraarterial* se utiliza para realizar arteriografías y para alcanzar altas concentraciones locales (p. ej., de un fibrinolítico, como la estreptocinasa).

La *vía intramuscular* se emplea para la administración de fármacos que por vía oral se absorben mal o son degradados por vía oral (p. ej., penicilina G). También puede utilizarse para asegurar el cumplimiento terapéutico o como una opción a la vía oral y/o rectal en pacientes quirúrgicos o con vómitos (p. ej., fenobarbital). Los preparados de absorción mantenida *(depot o retard)* liberan el fármaco lentamente, consiguiendo un efecto más prolongado. También puede utilizarse para conseguir un efecto más rápido, ya que la rica vascularización del músculo permite una rápida absorción en 10-30 min, pero en algunos casos la absorción intramuscular es lenta (p. ej., fenobarbital) y algunos fármacos, como la fenitoína, precipitan al pH fisiológico del tejido muscular. La absorción intramuscular puede ser distinta en los músculos glúteos y en el deltoides (p. ej., la lidocaína se

absorbe con mayor rapidez del deltoides) y puede resultar lenta e incompleta cuando hay hipoperfusión (p. ej., la morfina cuando hay insuficiencia cardíaca) o estasis (p. ej., en el embarazo).

En la *vía subcutánea* el flujo sanguíneo es menor que en la vía intramuscular, por lo que la absorción es más lenta. Disminuye cuando hay hipotensión, vasoconstricción por frío o administración simultánea de vasoconstrictores, y aumenta cuando hay vasodilatación producida por el calor o cuando se administran junto con hialuronidasa. Puede estar muy reducida cuando hay hipotensión, como sucede con la morfina subcutánea en el edema agudo de pulmón. Existen preparados de absorción lenta, como las bombas osmóticas comentadas para la vía oral, que pueden implantarse bajo la piel y proporcionar niveles mantenidos durante tiempos muy prolongados (p. ej., de anticonceptivos). También se pueden utilizar bombas de infusión (p. ej., de insulina o morfina), cuya velocidad se puede adaptar a las necesidades del paciente.

2.3. Otras vías

La *vía dérmica* se utiliza en forma de cremas y pomadas para el tratamiento local de afecciones de la piel. Los fármacos liposolubles se difunden bien, pero si el fármaco es hidrosoluble y están afectadas las capas profundas de la piel, llegará mejor por otras vías (v. cap. 71). También se emplea casi siempre en forma de *parches* para la administración sistémica mantenida de fármacos de forma aguda (p. ej., escopolamina) o crónica (p. ej., fentanilo, nitratos, estrógenos y nicotina). La administración cutánea evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas permite terminar rápidamente la absorción del fármaco, reduce la variabilidad interindividual en la absorción, prolonga la duración de la acción y mejora el cumplimiento terapéutico. La absorción cutánea es menor cuando la piel es gruesa o está expuesta a la intemperie. Por la piel se absorben también diversos tóxicos, como solventes orgánicos o preparados organofosforados.

La *vía nasal* es útil para el tratamiento local de la rinitis alérgica y la congestión nasal, pero también se emplea para la administración sistémica de algunos fármacos, como las hormonas peptídicas, el fentanilo o el propranolol.

Las *vías epidural, intratecal* e *intraventricular* se utilizan para hacer llegar al SNC fármacos que atraviesan mal la BHE (p. ej., algunos antibióticos o antineoplásicos) y para conseguir concentraciones elevadas (p. ej., de anestésicos o analgésicos) en áreas localizadas, como las raíces espinales. En la administración epidural se inyecta el fármaco en el espacio epidural que queda entre el ligamento amarillo y la duramadre, de donde se difunde al espacio subaracnoideo, la vaina de las raíces nerviosas y los vasos. En la intratecal se inyecta el fármaco en el espacio subaracnoideo, donde se encuentra el LCR y de donde se difunde al SNC o a los espacios y las vainas de las raíces nerviosas. Por vía intraventricular se consiguen mayores concentraciones cerebrales que por vía intratecal. Aparte de la mayor dificultad técnica, estas vías tienen riesgo de neurotoxicidad e infecciones. A pesar de estos riesgos, se utiliza para la administración de opiáceos y de baclofeno en situaciones especiales.

La *vía inhalatoria* se utiliza principalmente para la administración de fármacos que deban actuar localmente en el tracto respiratorio, como β_2-adrenérgicos, cromoglicato sódico, corticoides o anticolinérgicos inhalatorios (v. cap. 41). El acceso al lugar de acción depende de la técnica utilizada (inhaladores o nebulizadores), del tamaño de las partículas (por encima de 20 μ se deposita en la orofaringe y vías respiratorias altas, y por debajo de 1 μ no se deposita) y de la existencia de obstrucción bronquial que dificulte el acceso del aerosol. Algunos fármacos administrados por esta vía pueden provocar broncoconstricción (p. ej., el cromoglicato o la *N*-acetilcisteína) y el uso de nebulizadores conlleva riesgo de infecciones. La vía inhalatoria se utiliza también para administrar gases (p. ej., oxígeno) y anestésicos volátiles. Por esta vía acceden al organismo tóxicos como el tabaco, líquidos volátiles, contaminantes y alergenos.

Las vías *conjuntival, uretral, vesical* y *vaginal* se utilizan para actuar localmente sobre las respectivas mucosas, y la *vía intraperitoneal* para diálisis en casos de insuficiencia renal e intoxicaciones.

3. Cinética de absorción

La cinética de absorción cuantifica la entrada de fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica. Incluye el estudio de la velocidad de absorción, de la cantidad absorbida y de los factores que la alteran.

3.1. Velocidad de absorción y cantidad absorbida

La *velocidad de absorción*, es decir, el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo, depende de la constante de absorción y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar de absorción. La constante de absorción (K_a) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de 0,03 h^{-1} indica que en 1 h se absorberá aproximadamente el 3% de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse. La semivida de absorción ($t_{1/2a}$) es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que quedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción:

$$t_{1/2a} = 0{,}693/K_a$$

Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción.

Tipos de cinética de absorción. La absorción puede ser de orden 1 (o de primer orden) y de orden 0. En la *absorción de orden 1*, la velocidad de absorción disminuye con la cantidad de fármaco que queda por absorberse y, por lo tanto, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial. Esta curva exponencial puede representarse como una recta si se representan las concentraciones en una escala semilogarítmica, siendo la constante de absorción la pendiente de dicha recta (fig. 4-5). Es característica de la mayoría de las formas farmacéuticas en las que la totalidad de las moléculas administradas están inicialmente disponibles para absorberse, y disminuyen a medida que se van absorbiendo.

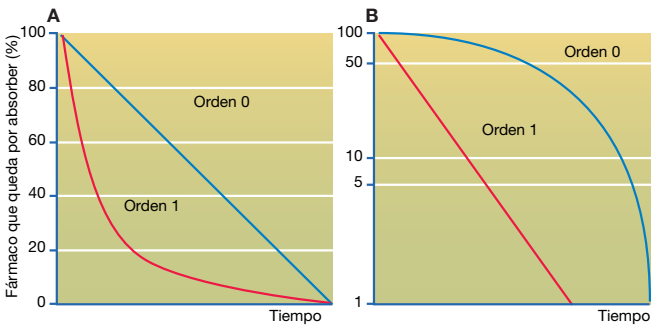


Figura 4-5. Cinética de absorción de orden 1 *(línea roja)* y de orden 0 *(línea azul)* en representación aritmética *(A)* y semilogarítmica *(B)*.

En la *absorción de orden 0*, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo permanece constante durante toda o la mayor parte del proceso de absorción. Es característica de formas de administración como la perfusión intravenosa continua, la administración de gases anestésicos, los preparados de absorción mantenida intramusculares, subcutáneos o dérmicos, y los preparados orales de liberación lenta, en las que el número de moléculas disponibles no disminuye con el tiempo, ya que las moléculas absorbidas son repuestas desde el depósito.

Se considera que la *cantidad absorbida* es igual a la administrada cuando el fármaco se administra por vía intravascular y suele expresarse mediante el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas. Esta área suele calcularse por el método trapezoidal a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas a diferentes tiempos. Por cualquier otra vía es posible que la cantidad absorbida sea inferior a la dosis administrada debido a la preparación farmacéutica y a la eliminación presistémica. La *fracción de absorción biodisponible* (f) es la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica en forma inalterada y se obtiene dividiendo el AUC obtenida tras la administración extravascular (AUC_{ev}) por la obtenida por vía intravenosa (AUC_{iv}), teniendo en cuenta la dosis administrada por cada vía y el aclaramiento (Cl) del individuo:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}/(peso \cdot Cl_{iv})}{D_{ev}/(peso \cdot Cl_{ev})}$$

El AUC depende no sólo de los procesos de absorción, sino también de eliminación. Ahora bien, cuando la eliminación se mantiene constante, las variaciones de AUC reflejan las diferencias en la cantidad absorbida. Cuando la comparación de las áreas se realiza en los mismos pacientes y la dosis por vía extravascular es igual a la intravenosa, la fórmula se simplifica a:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$

Así pues, la cantidad absorbida por vía extravascular será el producto de la dosis administrada por la fracción de absorción correspondiente a la forma farmacéutica y a la vía de administración utilizadas:

$$\text{Cantidad absorbida} = D \cdot f$$

3.2. Concepto de biodisponibilidad

La *biodisponibilidad* de un fármaco indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que llega a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. No sólo depende de los procesos de absorción propiamente dichos, sino también de los procesos de liberación de la forma farmacéutica y de la eliminación presistémica. La biodisponibilidad de un fármaco tiene mayor interés clínico que su absorción propiamente dicha, y es habitual referirse a la «absorción» de un fármaco cuando se describe realmente su biodisponibilidad. La cantidad absorbida suele valorarse mediante el AUC de concentraciones plasmáticas y la f, y la velocidad de absorción por la forma de esa curva expresada por la concentración máxima ($C_{máx}$) y el tiempo en que se alcanza ($t_{máx}$) (fig. 4-6). La biodisponibilidad depende críticamente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizadas, pero puede variar de unos individuos a otros, en especial cuando haya factores que alteren la absorción. La *biodisponibilidad absoluta* se calcula comparando el AUC de una formulación extravascular con el de la vía intravenosa. La *biodisponibilidad relativa* se calcula comparándolo con el de una formulación extravascular de referencia y se aplica para comparar una vía de administración

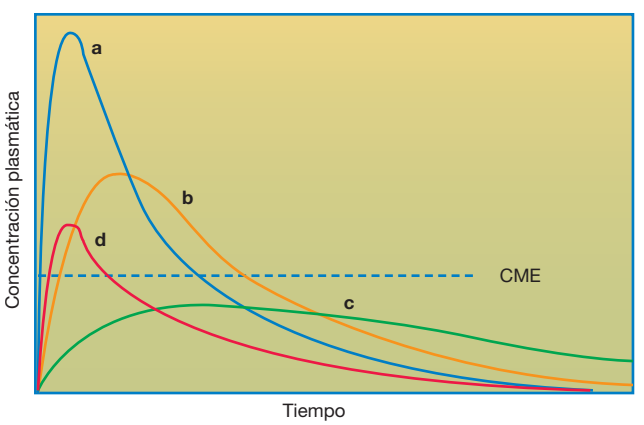


Figura 4-6. Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y la duración de sus efectos. En *a, b* y *c,* la cantidad absorbida es completa y las áreas bajo la curva son iguales, pero la velocidad de absorción es distinta influyendo en el comienzo, intensidad y duración del efecto. En *c,* la absorción es tan lenta que no llega a alcanzarse la concentración mínima eficaz (CME). En *d,* la velocidad de absorción es igual que la de *a,* pero la absorción es incompleta (el área bajo la curva es menor), con respuesta rápida, pero poco intensa y fugaz.

extravascular con una de referencia, una preparación farmacéutica con otra de referencia o un genérico con el fármaco original.

3.3. Bioequivalencia y formulación de genéricos

La bioequivalencia se define como la equivalencia farmacocinética entre dos preparados farmacéuticos, es decir, que tengan una velocidad de absorción y una fracción de absorción lo suficientemente similares como para que pueda asumirse que tendrán la misma eficacia y seguridad. Los estudios de bioequivalencia son un tipo especial de estudios de la biodisponibilidad en los que el objetivo no es demostrar que un factor modifica de forma significativa la absorción del fármaco, sino que la biodisponibilidad es suficientemente similar. Se utilizan para evitar tener que repetir los ensayos clínicos de eficacia y seguridad. Por ejemplo, si dichos ensayos se han hecho con tabletas y se quieren comercializar cápsulas, se verifica que las cápsulas tienen la misma bioequivalencia que las tabletas. También se utilizan para validar un genérico.

Para demostrar la bioequivalencia se administran los dos preparados de forma aleatoria y cruzada a un grupo de sujetos y se comparan el AUC, la $C_{máx}$ y el $t_{máx}$ que deben ser ± 20% del preparado de referencia. En concreto, se calculan los intervalos de confianza del 90%, que deben estar entre 0,8 y 1,25 del preparado de referencia. Las diferencias en la cantidad absorbida producen diferencias en el AUC y la $C_{máx}$, mientras que las diferencias en la velocidad de absorción producen diferencias en la $C_{máx}$ y el $t_{máx}$.

Cuando se comercializa un nuevo fármaco, se repercuten los gastos de investigación del desarrollo de ese fármaco en su coste. Por lo tanto, el coste real y el precio de venta son notablemente mayores que los de fabricación. Durante un tiempo, la patente evita que ese nuevo medicamento sea fabricado por otras compañías. Cuando se acaba la patente, otras compañías pueden fabricar el medicamento con la misma preparación farmacéutica que el original. Estos medicamentos *genéricos* son más baratos porque no necesitan demostrar que el fármaco es eficaz y seguro, pero deben demostrar que son bioequivalentes, es decir, que producen AUC, $C_{máx}$ y $t_{máx}$ estadísticamente similares (± 20%) respecto al fármaco original, o bien que, en pacientes en tratamiento crónico, permiten cambiar de un preparado a otro sin que cambie el grado de estabilidad. Debe tenerse en cuenta que si se cambia de un genérico a otro, la diferencia entre ambos puede ser teóricamente de un 40%. En algunos casos, sobre todo con los preparados de liberación mantenida, es difícil precisar el $t_{máx}$ y sólo pueden compararse la AUC y la $C_{máx}$.

La *bioequivalencia terapéutica* implica una valoración de la eficacia y tolerabilidad. Por ejemplo, si para una amigdalitis estreptocócica se administra habitualmente una dosis de penicilina 10 veces mayor de la necesaria, es posible que una formulación no bioequivalente con la mitad de biodisponibilidad siga siendo eficaz. Por el contrario, en el caso de fármacos con un índice terapéutico pequeño, como la ciclosporina, diferencias de un 20% (y hasta de un 40% si se cambia de un genérico a otro) pueden ser terapéuticamente importantes.

3.4. Factores que alteran la absorción

Las diferencias en la absorción de los fármacos dependen principalmente de la preparación farmacéutica y de la vía de administración (fig. 4-7), pero puede ser alterada por otros factores:

a) Factores fisiológicos. En el recién nacido, en especial en el prematuro, durante el embarazo y en el anciano puede haber alteraciones de la absorción, tanto por vía oral (debido a alteraciones en el pH y en la motilidad intestinal), como por vía intramuscular o subcutánea por alteraciones del flujo sanguíneo (v. cap. 8). La absorción de los fármacos por vía oral puede alterarse en presencia de alimentos o de algún componente concreto de los alimentos, como las grasas. Los *alimentos* sólidos retrasan el paso de los medicamentos del estómago al duodeno y, por lo tanto, el comienzo de su absorción. Además, pueden reducir o aumentar la cantidad absorbida (tabla 4-3); también pueden no alterarla, retrasarla o incluso aumentarla. La importancia de esta influencia es muy variable y con frecuencia clínicamente irrelevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de algunos fármacos, como la isoniazida, la rifampicina, la penicilina o las tetraciclinas, que deben administrarse 2 h antes de las comidas. Por el contrario, la biodisponibilidad del saquinavir y de otros fármacos que son poco solubles o se administran en formulaciones poco solubles mejora cuando se administra con alimentos, ya que aumenta el tiempo en el que pueden disolverse.

b) Factores patológicos. La absorción oral puede alterarse cuando hay vómitos, diarrea y enfermedades digestivas que alteren el vaciado gástrico, el tránsito intestinal o la superficie de absorción. En general disminuye la velocidad o la cantidad absorbida, pero hay enfermedades digestivas que pueden aumentar la absorción de algunos fármacos. Por vía intramuscular y subcutánea son importantes las alteraciones que producen la insuficiencia cardíaca y el choque hemodinámico por reducción del flujo sanguíneo (v. cap. 9).

c) Factores iatrógenos. Hay numerosas interacciones que pueden afectar a la absorción, directamente por formación de precipitados

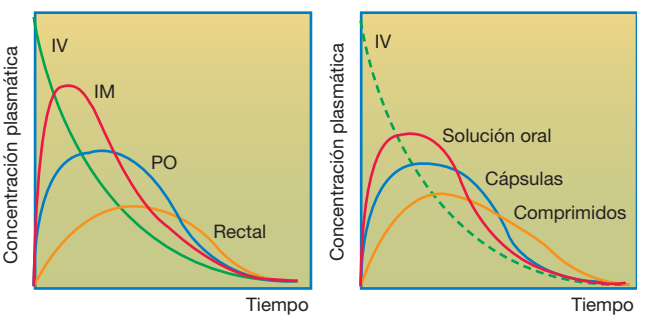


Figura 4-7. Influencia de la vía de administración y de la preparación farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco.

Tabla 4-3. Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad (fracción de absorción) de los fármacos

Disminuye	Aumenta
Acebutolol	Acitretina
Ácido acetilsalicílico	Albendazol
Amoxicilina	Atovacuona
Ampicilina	Bropirimina
Avitriptán	Buflomidil
Bidisomida	Carbamazepina
Bromfenaco	Cefpodoxima proxetil
Capecitabina	Cefuroxima axetil
Carbidopa	Ciclosporina
Cilazapril	Clofamicina
Ciprofloxacino	Clorotiazida
Desmopresina	Diazepam
Endralazina	Dicumarol
Eritromicina base	Dixirazina
Estramustina	Eritromicina estearato
Etambutol	Eritromicina etilsuccinato
Fenoldopam	Espiromicina
Fluorouracilo	Fenitoína
Furosemida	Fenretinida
Hidralazina	Flurbiprofeno
Hidroclorotiazida	Furosemida
Indinavir	Ganciclovir
Isoniazida	Griseofulvina
Itraconazol	Halofantrina
Ketoconazol	Hidralazina
Ketoprofeno	Hidroclorotiazida
Levodopa	Itraconazol
Libenzapril	Labetalol
Mercaptopurina	Litio
Metotrexato	Lovastatina
Muzolimina	Manidipino
Nadolol	Mebendazol
Nicardipina	Mefloquina
Nitrendipino	Menatetrenona
Penicilina V	Metoprolol
Perindopril	Montelukast
Pidotimod	Morfina
Pivampicilina	Nabumetona
Propantelina	Nelfinavir
Propiltiouracilo	Nifedipino
Rifampicina	Nitrofurantoína
Sotalol	Ondansetrón
Tacrina	Pleconaril
Teofilina	Progesterona
Tetraciclina	Propoxifeno
Trazodona	Propranolol
Vinorelbina	Quinidina gluconato
Zalcitabina	Ritipenem acoxil
	Rufinamida
	Saquinavir
	Selegilina
	Terbinafina
	Ticlopidina
	Timegadina
	Triclabendazol
	Troglitazona
	Vanoxerina
	Ziprasidona
	Zuclopentixol

Hay fármacos para los que se ha descrito tanto un aumento como una disminución de la absorción.

que impiden la absorción, o indirectamente por producir cambios en el pH, el vaciado gástrico, el tránsito intestinal o el flujo sanguíneo (v. cap. 10). Por ejemplo, la metoclopramida aumenta la velocidad de absorción del paracetamol al facilitar el vaciado gástrico, y la atropina aumenta la absorción de la digoxina por disminuir el tránsito intestinal. También hay fármacos que modifican la actividad de la glucoproteína P intestinal, como sucede con la amiodarona, la quinidina y el verapamilo, que aumentan las concentraciones séricas de digoxina (que es un sustrato de la glucoproteína P) porque inhiben esta proteína en el intestino (lo que aumenta la absorción), además de en el riñón (lo que reduce la eliminación).

Lo más frecuente es que estos factores reduzcan la velocidad de absorción, disminuyendo la concentración máxima y alargando el tiempo en que ésta se alcanza, lo que puede reducir los efectos de dosis únicas (fig. 4-6 b y c). Sin embargo, cuando se administran dosis múltiples, las alteraciones en la velocidad de absorción no reducen el nivel estable, por lo que no influyen en los efectos de los fármacos con una semivida larga, aunque pueden reducir los efectos de los fármacos con una semivida muy corta en los que el efecto depende del máximo alcanzado. Los factores que reducen la cantidad absorbida también reducen la concentración máxima tras dosis únicas, pero no el tiempo en que se alcanza (fig. 4-6 d); tras dosis múltiples, reducen el nivel estable y, por lo tanto, los efectos (v. cap. 6).

IV. DISTRIBUCIÓN

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que los van a eliminar, y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enfermedades localizadas en áreas especiales, como el SNC, y en la valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia. También es importante para entender el retraso en el comienzo del efecto de algunos fármacos, como la digoxina o la terminación del efecto de otros, como el diazepam y el tiopental. El volumen de distribución condiciona la dosis inicial o de carga que se administra para conseguir con rapidez concentraciones eficaces en situaciones urgentes.

1. Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas

Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a las células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo que el porcentaje de fármaco libre en el plasma fluctúe desde el 100% del atenolol al 0,1% del flurbiprofeno (fig. 4-8). La fijación a la albúmina es la más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 7,4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente, enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen fijarse a la albúmina en el sitio I

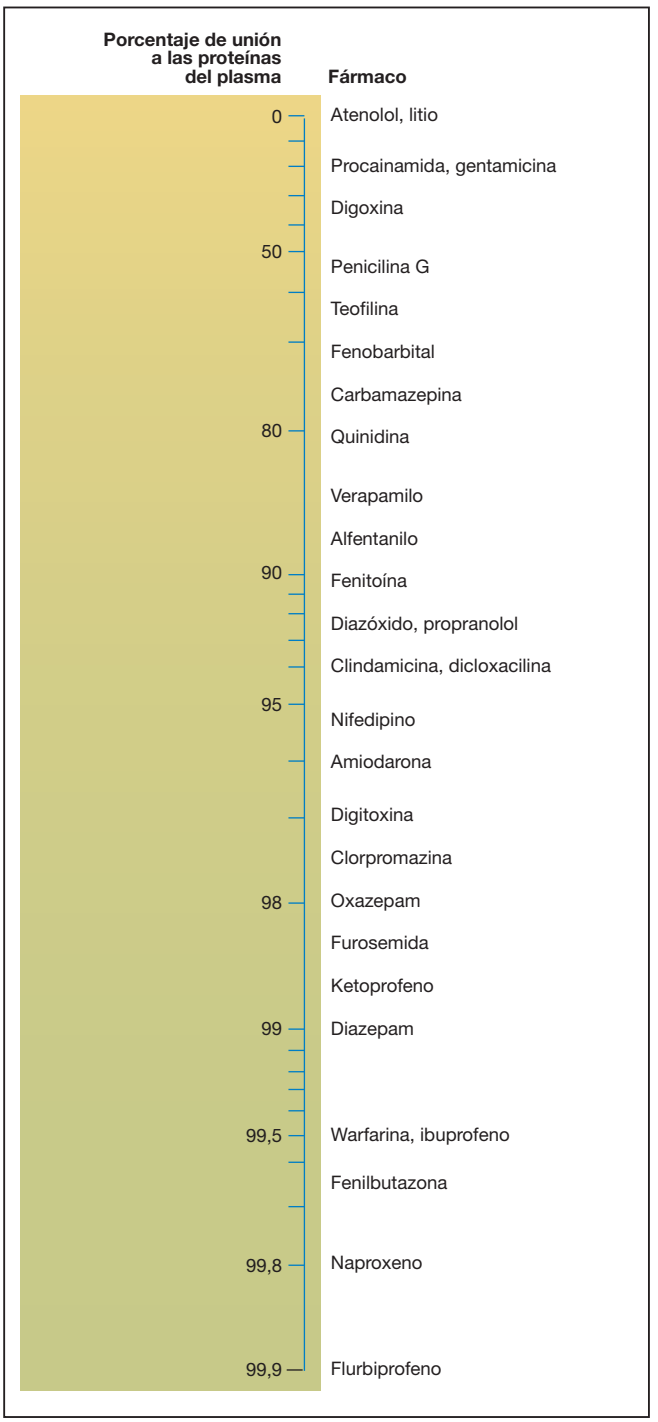


Figura 4-8. Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteínas del plasma.

Tabla 4-4. Sitios de fijación de los fármacos ácidos a la albúmina del plasma

Sitio I (warfarina)	Sitio II (diazepam)
Acenocumarol	Ácido clofíbrico
Ácido nalidíxico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico[a]	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico[a]
Bumetanida	Benzodiazepinas
Clorotiazida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol (1)	Dicumarol (2)
Diflunisal[a]	Diflunisal[a]
Fenilbutazona	Flucloxacilina (2)
Fenitoína	Flurbiprofeno (1)
Flucloxacilina (1)	Glibenclamida[a]
Flurbiprofeno (2)	Ibuprofeno (1)
Furosemida	Indometacina[a]
Glibenclamida[a]	Ketoprofeno[a]
Indometacina[a]	Naproxeno[a]
Ketoprofeno (2)	Probenecida
Naproxeno[a]	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno (2)
Sulfinpirazona	Tolazamida
Tolbutamida[a]	Tolbutamida[a]
Valproato	
Warfarina	
Sitio digitoxina	**Sitio tamoxifeno**
Acetildigitoxina	Clomifeno
Digitoxina	Tamoxifeno (1)

[a] Se unen al sitio I y al sitio II; 1: sitio de unión preferente; 2: sitio de unión secundario.

(tipo warfarina) o II (tipo diazepam) (tabla 4-4). Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la α-glucoproteína, y no es infrecuente que una base débil se una de forma simultánea a varias proteínas (tabla 4-5).

La fijación a proteínas es reversible y sigue la ley de acción de masas. La cantidad de fármaco unido a proteínas depende de la concentración de fármaco libre, de la constante de asociación (K_1/K_2), del número de sitios de fijación libres por mol de proteína y de la concentración molar de proteína.

Habitualmente, el porcentaje de la concentración total del fármaco unido a proteínas permanece constante dentro de un intervalo amplio de concentraciones, pero hay fármacos, como el valproato sódico, que, cuando se utilizan a concentraciones altas, saturan los puntos de fijación, aumentando la proporción de fármaco libre (v. cap. 6, I, 6.1).

2. Distribución en los tejidos

2.1. Distribución regional

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las

Tabla 4-5. Características de algunos fármacos con alta unión a las proteínas del plasma

	Unión a proteínas	Tipo de proteína	Fracción de extracción	Volumen de distribución
Acetilsalicílico[a]	#	I, II	•	11
Amitriptilina	> 90	•	P	1.085
Anfotericina B	96	A, α	G	280
Clindamicina	94	•	•	56
Clofibrato	#	•	P	8
Clorotiazida	95	I	P	—
Clorpromazina	> 95	•	G	1.470
Diazepam[b]	99	II	P	140
Diazóxido	90	•	•	15
Dicloxacilina[a]	94	II	P	14
Dicumarol[b]	99	I, II	•	11
Diflunisal	98	I, II	•	8
Digitoxina	90	d	P	32
Disopiramida	#	A, α	•	182
Doxiciclina	90	•	P	49
Fenilbutazona[a]	#	I	P	12
Fenitoína[b]	90	I	P	56
Flurbiprofeno	100	II, I	•	7
Furosemida	96	I	P	21
Glibenclamida[b]	99	I, II	•	11
Heparina	95	L	•	5
Ibuprofeno	99	II	•	10
Imipramina	> 90	A, α	•	1.470
Indometacina[b]	90	I, II	•	14
Ketoprofeno	92	II	•	8
Lorazepam	93	II	P	105
Naproxeno[a]	98	II, I	•	7
Nortriptilina	95	A, α	•	1.470
Prazosina	93	•	•	35
Propranolol	93	A, α, L	S	196
Sulfisoxazol[a]	90	I	P	25
Tolbutamida[b]	93	I	P	11
Valproato[a]	#	I	P	11
Warfarina[b]	99	I	P	11

[a] Suele ser causa de desplazamiento.
[b] Suele ser objeto de desplazamiento.
Unión a proteínas: #: saturable. Tipo de proteína: A: albúmina; I: sitio I de la albúmina; II: sitio II de la albúmina; d: sitio digitoxina de la albúmina; L: lipoproteína; α: α-glucoproteína.
Fracción de extracción: G, grande (próxima a 1,0) y P, pequeña (próxima a 0,1).

proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar.

Un fármaco muy liposoluble accederá con mayor facilidad a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Incluso puede haber diferencias dentro de un órgano, por ejemplo, entre la corteza y la médula renales, o entre el hueso cortical y el esponjoso. Un fármaco menos liposoluble llegará bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de los sinusoides hepáticos, cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intercelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. La inflamación produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que puede aumentar la concentración alcanzada en algunos tejidos. Cuando la concentración plasmática disminuye, el fármaco pasa de nuevo de los tejidos a los capilares a favor del gradiente de concentración.

Dentro de un órgano, el fármaco puede estar disuelto en el líquido intersticial y en el agua intracelular (cuando accede al interior de la célula) o fijado a diversos componentes, como proteínas o lípidos. La forma del fármaco que accede al líquido intersticial del tejido celular subcutáneo, a las cavidades peritoneal, pleural y articular, a los alvéolos y bronquios es la forma libre, por lo que depende de las variaciones en la unión a proteínas. El acceso al interior de las células y a las estructuras intracelulares se realiza por difusión pasiva, y depende de la liposolubilidad y del grado de ionización que puede variar en circunstancias patológicas (p. ej., la acidosis).

La mayoría de los fármacos tiene la capacidad de fijarse a determinados tejidos, en los que alcanzan concentraciones más elevadas que en el resto del organismo, incluso aunque estén poco irrigados, como sucede con la acumulación de los fármacos liposolubles en la grasa, las tetraciclinas en el hueso o la griseofulvina en la piel. La fijación intensa a ciertos tejidos puede reducir la concentración del fármaco en su lugar de acción; por ejemplo, la acción anestésica del tiopental termina cuando el fármaco deja el SNC para pasar al músculo y la grasa.

La existencia de proteínas transportadoras puede aumentar o limitar el acceso de los fármacos desde el líquido intersticial al interior de la célula. Los transportadores de nucleótidos facilitan la entrada a la célula de antineoplásicos y antirretrovirales, y el de fólico reducido la de metotrexato. Puesto que la resistencia de algunos tumores y agentes infecciosos se debe a la expresión de glucoproteína P que bombea el fármaco fuera de la célula impidiendo su acumulación intracelular, se está ensayando la utilización de inhibidores de la glucoproteína P para reducir la resistencia a los antitumorales. Otra forma de mejorar la respuesta es aumentar la expresión de glucoproteína P en las células hemopoyéticas para protegerlas del efecto de los antineoplásicos. En cuanto a los antiinfecciosos, algunas resistencias a tetraciclinas, quinolonas y macrólidos se deben al aumento en la expresión de diferentes proteínas que bombean el fármaco fuera de la bacteria o de células. Por ejemplo, la resistencia al indinavir y otros anti-VIH puede deberse, más que a mutaciones de las proteasas del virus, a un aumento en la expresión de la glucoproteína P. Además, los transportadores intervienen en el acceso a orgánulos intracelulares; por ejemplo, el transportador mitocondrial de nucleótidos puede introducir la azacitidina en la mitocondria, bloqueando la ADN polimerasa mitocondrial y provocando miopatía mitocondrial.

2.2. Distribución a áreas especiales

El acceso a *áreas especiales* como el SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas, como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan caracte-

rísticas peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de fármacos en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva, por transporte activo o transcitosis. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atrapamiento ya comentado. El concepto de BHE y placentaria deriva no sólo de la dificultad en el paso de los fármacos por la falta de hendiduras intercelulares, sino también de la presencia de procesos de transporte que impiden el acceso del fármaco. Por ejemplo, la glucoproteína P se localiza y forma parte de las barreras hematoencefálica, placentaria, testicular y ovárica.

a) Barrera hematoencefálica (BHE). Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan de forma notable el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares al SNC (fig. 4-9): *a)* las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; *b)* entre una y otra célula existen bandas o *zónulas occludens* que cierran herméticamente el espacio intercelular; *c)* hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; *d)* los pericitos forman una capa discontinua de prolongaciones citoplásmicas que rodean el capilar, y *e)* las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85% de la superficie capilar. Como consecuencia, no hay filtración, por lo que los fármacos sólo pueden pasar por difusión pasiva, transporte activo y transcitosis. Además, los fármacos acceden mal al SNC debido a la presencia de proteínas transportadoras, como la glucoproteína P, que bombean el fármaco hacia la sangre (fig. 4-4). Algunos núcleos cerebrales como la eminencia media, el área postrema, el órgano subfornical, la glándula pineal y el órgano subcomisural carecen de esta BHE, lo que permite un mejor acceso de los fármacos.

La velocidad de paso por difusión pasiva depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, por lo que es alterada por los cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular.

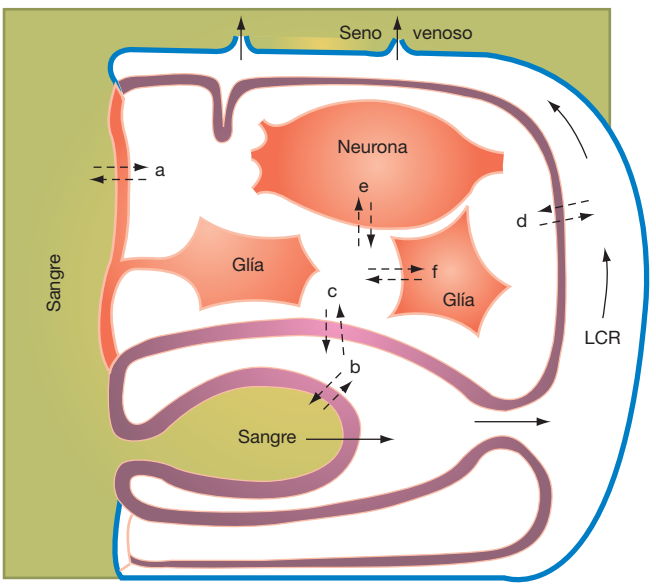


Figura 4-9. Esquema de los compartimentos intracraneales. Las *flechas continuas* indican la dirección del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las *flechas discontinuas* indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (de capilar a espacio intersticial) *(a)*; a través del epitelio de los plexos coroideos *(b)*; a través de la membrana ependimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial *(c)*; a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo *(d)*; a través de la membrana neuronal *(e)*, y a través de la membrana de células gliales *(f)*.

La permeabilidad de la BHE puede alterarse por la isquemia y la anoxia de origen vascular u otras causas, traumatismos, neoplasias, sustancias citolíticas, soluciones hiperosmóticas, infecciones, enfermedades autoinmunes y por pérdida de autorregulación, como la producida en la encefalopatía hipertensiva, la hipertensión intracraneal, los estados de mal convulsivos o la hipercapnia. En algunos casos hay transporte activo (hexosas, grandes aminoácidos neutros, aminoácidos básicos y ácidos monocarboxílicos de cadena corta), que puede saturarse y ser inhibido mediante fármacos. En otros, la célula endotelial puede metabolizar el fármaco (p. ej., la dopa a dopamina). Algunos fármacos atraviesan la BHE como un precursor liposoluble que se transforma en el SNC en el principio activo más hidrófilo (p. ej., la heroína liposoluble se metaboliza a morfina poco liposoluble).

Las células endoteliales expresan concentraciones elevadas de glucoproteína P que bombea el fármaco que ha accedido de la sangre a la célula endotelial de nuevo hacia la sangre, impidiendo su acceso al líquido intersticial cerebral (fig. 4-4). Por ejemplo, el indinavir, el saquinavir y el nelfinavir son sustratos de la glucoproteína P con poco acceso al SNC, y la loperamida, que no suele producir efectos en el SNC, los produce cuando se asocia con quinidina, que inhibe esta glucoproteína.

Los fármacos que llegan hasta el líquido cefalorraquídeo a partir de los capilares de los plexos coroideos o por administración intratecal e intraventricular sólo están separados del SNC por la pía-aracnoides o la membrana ependimaria, por lo que puede considerarse al LCR como una prolongación del espacio intersticial cerebral. Sólo accede el fármaco que no está unido a las proteínas plasmáticas, por lo que la concentración en LCR suele ser similar a la concentración libre en plasma. Sin embargo, la dinámica del LCR puede producir diferencias en la concentración de los fármacos entre la región lumbar y los ventrículos cerebrales o la cisterna magna. La concentración cerebral de los fármacos no siempre es igual a la que alcanzan en el LCR, ya que algunos fármacos, como los antiepilépticos, se fijan al cerebro alcanzando concentraciones varias veces superiores a las del LCR.

La salida de los fármacos y de sus metabolitos del SNC tiene la misma dificultad que su entrada; también se han descrito mecanismos de transporte activo desde el LCR hacia la sangre que pueden ser inhibidos con inhibidores del transporte, como la probenecida. El epitelio del plexo coroideo es también rico en proteínas transportadoras: en su lado

apical, en contacto con el ventrículo, tiene glucoproteína P que impide que el fármaco salga del LCR, mientras que en su lado basal tiene proteína MRP, que impide el acceso de los fármacos de la sangre al LCR.

b) Barrera placentaria. Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas y entrar en los capilares fetales. Los fármacos pasan principalmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco se difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas, sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. Igual que en la BHE, la barrera placentaria es rica en glucoproteína P, que limita el paso de los fármacos de la madre al feto (fig. 4-4). La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor. Las características de la unidad materno-placento-fetal y las consecuencias del paso de los fármacos a través de la placenta se analizan con más detalle en el capítulo 8.

3. Cinética de distribución

3.1. Compartimentos farmacocinéticos

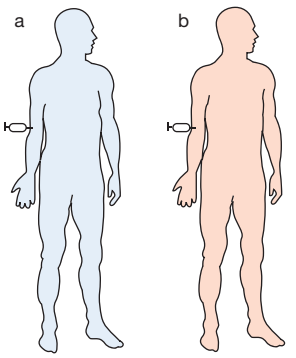
El organismo humano está formado por múltiples compartimentos reales y ficticios. Por una parte, existen compartimentos acuosos, como el agua plasmática, el agua intersticial y el agua intracelular. Y por otra, se dispone de medios no acuosos que pueden actuar como depósitos, como las proteínas plasmáticas y tisulares, los ácidos nucleicos y los lípidos intracelulares. Desde un punto de vista cinético, suelen considerarse tres compartimentos atendiendo a la velocidad con que el fármaco los ocupa y abandona:

a) El *compartimento central* incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como el corazón, el pulmón, el hígado, el riñón, las glándulas endocrinas y el SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).

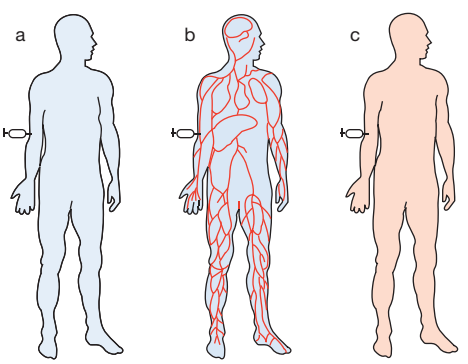
b) El *compartimento periférico superficial* está formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.

c) El *compartimento periférico profundo* incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une con mayor fuerza y de los que, por lo tanto, se libera con mayor lentitud.

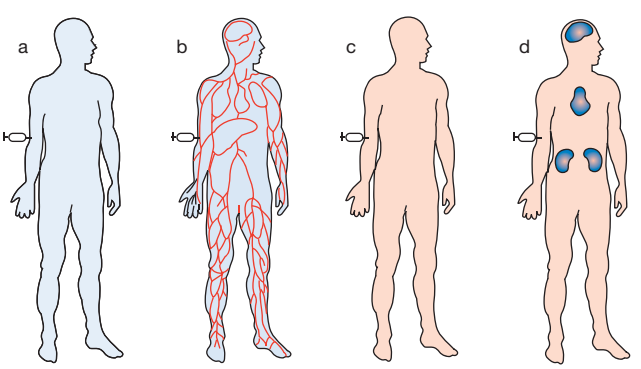
La distribución de un fármaco se considera *monocompartimental* cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se



Modelo monocompartimental



Modelo bicompartimental



Modelo tricompartimental

Figura 4-10. Modelos compartimentales. *Modelo monocompartimental:* antes de la administración *(a)* y después de la administración *(b),* la distribución es rápida y uniforme. *Modelo bicompartimental:* antes de la administración *(a)*; inmediatamente después *(b),* el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y luego *(c)* se equilibra con el resto del organismo. *Modelo tricompartimental:* antes de la administración *(a)*; inmediatamente después *(b),* el fármaco difunde a los órganos bien irrigados; luego *(c)* se equilibra con el resto del organismo, y la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente *(d).*

comporta como un único compartimento central. En el modelo de distribución *bicompartimental*, los fármacos administrados por vía intravenosa se difunden con rapidez al compartimento central y con más lentitud al compartimento periférico. Los fármacos con distribución *tricompartimental* se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud (figs. 4-10 y 4-11). La mayoría de los fármacos se adapta a un modelo bicompartimental, pero en algunos la distribución a los tejidos es tan pequeña que sólo se aprecia por vía intravenosa y no por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente como si fueran monocompartimentales (p. ej., aminoglucósidos o teofilina).

En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos. En el modelo bicompartimental también se observa este paralelismo cuando el efecto es consecuencia de su acción en el compartimento central; de hecho, el efecto de una inyección rápida de diazepam, tiopental o lidocaína desaparece con rapidez porque la distribución del fármaco al compartimento periférico hace descender rápidamente la concentración en el compartimento central. Sin embargo, cuando el efecto se produce en el compartimento periférico hay disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales y las todavía bajas concentraciones tisulares, y vuelven a ser paralelos cuando se alcanza el equilibrio entre ambos compartimentos, es decir, en la fase posdistributiva, lo que explica el retraso a la hora de observar los efectos terapéuticos de la digoxina (fig. 4-12 A). El caso de la teofilina es peculiar, ya que la broncodilatación se produce en el compartimento periférico, mientras que los efectos tóxicos (parada cardiorrespiratoria) se producen en el central (SNC y corazón), por lo que

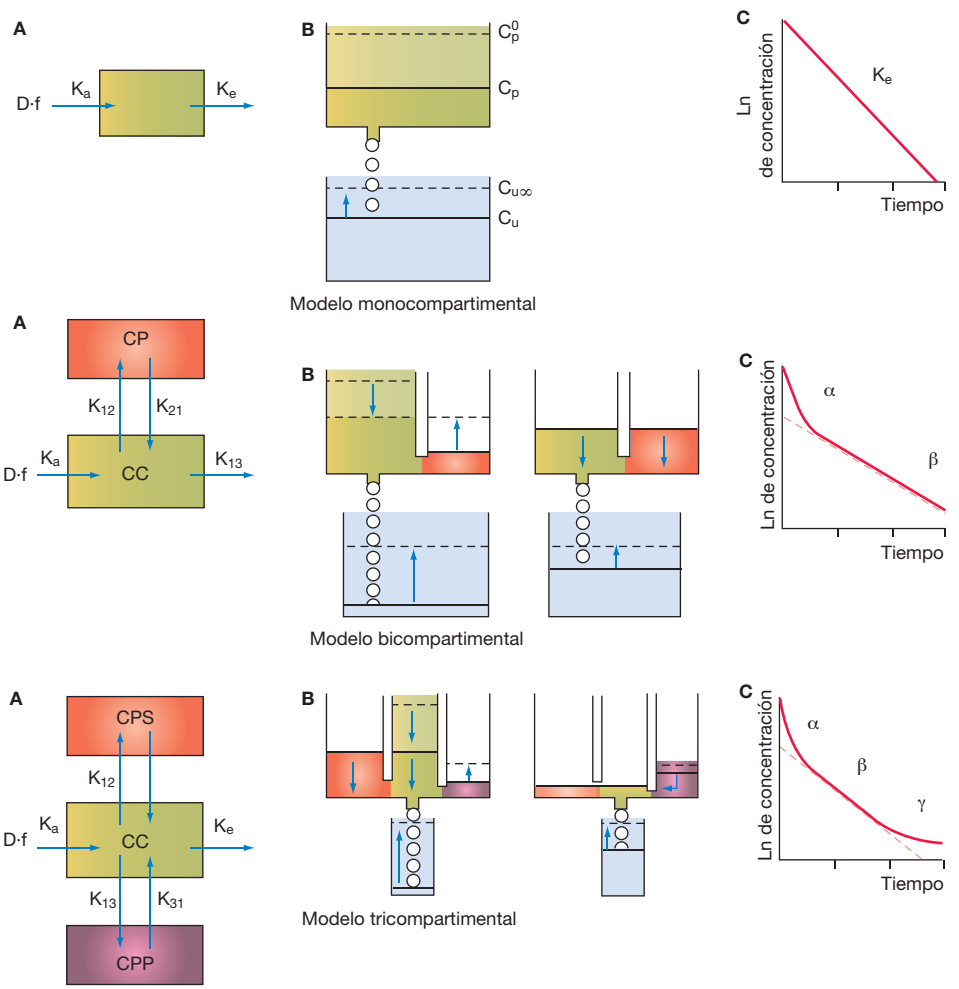


Figura 4-11. Modelos compartimentales. *A)* Características del modelo y constantes farmacocinéticas que intervienen. *B)* Esquema de un modelo físico aplicable a los modelos compartimentales, donde puede observarse el retraso en el acceso al compartimento periférico en el modelo bicompartimental, y en el acceso y el retorno al compartimento periférico profundo en el modelo tricompartimental. *C)* Curso temporal de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa: puede verse el carácter monoexponencial, biexponencial y triexponencial para los modelos mono, bi y tricompartimental, respectivamente.

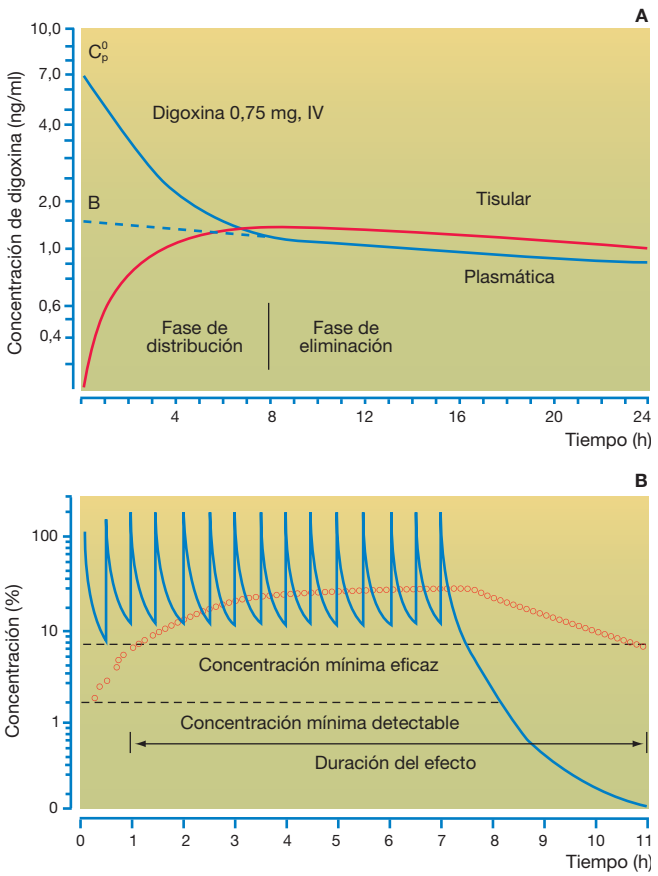


Figura 4-12. Disociación entre concentraciones plasmáticas y tisulares. *A)* Tras una inyección intravenosa de un fármaco bicompartimental hay una disociación durante la fase distributiva entre las concentraciones plasmáticas y las tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimento periférico). *B)* Tras dosis múltiples de un fármaco tricompartimental hay una disociación entre el momento en que se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas y tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimento periférico profundo); tras la supresión, desaparece el fármaco del plasma mucho antes que de los tejidos; *línea continua:* concentración plasmática; *línea discontinua:* concentración tisular.

siempre debe administrarse lentamente para evitarlos. En el modelo tricompartimental, cuando el efecto tiene lugar en el compartimento periférico profundo, el efecto máximo tardará en aparecer y desaparecerá también más tarde de lo que sugieren las concentraciones plasmáticas, como sucede con el diazepam cuando se administra a altas dosis en el tratamiento del tétanos (fig. 4-12 B).

3.2. Volumen aparente de distribución

Si el organismo estuviera organizado como un compartimento único en cuya agua se distribuye el fármaco de manera uniforme, se podría calcular dicho volumen dividiendo la cantidad administrada entre la concentración alcanzada en plasma, que sería la misma que en el resto del organismo. Pero, en realidad, el fármaco que hay en el organismo no sólo está disuelto en el agua corporal, sino que puede estar unido a las proteínas del plasma y a los tejidos. Por lo tanto, el volumen de distribución (V_d) no es un volumen real, sino un volumen aparente que relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Dicho de otra forma, el volumen aparente de distribución de un fármaco es el volumen en el que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada. Este volumen aparente dependerá del volumen real en el que se distribuya el fármaco, de su unión a las proteínas del plasma y de su unión a los tejidos (fig. 4-13).

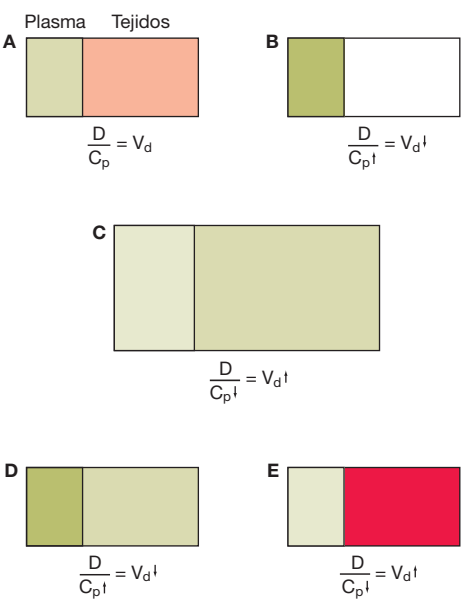


Figura 4-13. Influencia del volumen real, la unión a proteínas y la unión a los tejidos sobre la concentración plasmática total y sobre el volumen aparente de distribución. El volumen real de un fármaco que no se une a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos y se distribuye por todo el agua corporal *(A)* es mayor que el de un fármaco confinado al compartimento vascular *(B);* al aumentar el tamaño del individuo aumenta el volumen de distribución real y disminuye la concentración plasmática *(C);* cuando el fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas, aumenta la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es pequeño *(D);* cuando el fármaco se une mucho a los tejidos, disminuye la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es grande *(E).* Obsérvese que si el fármaco se uniese mucho a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, su volumen de distribución se parecería al volumen real de *A.*

El *volumen real* en el que se distribuyen los fármacos depende de: *a)* sus características fisicoquímicas que condicionan su paso a través de las membranas y, por lo tanto, que queden confinados al plasma (unos 3 L en el adulto), que lleguen también al espacio intersticial (unos 12 L), o que accedan además al agua intracelular (unos 40 L); *b)* el peso del individuo; de aquí la conveniencia de expresar la dosis en dosis/kg en lugar de en dosis total, y *c)* la proporción de agua por kilogramo de peso, que en el recién nacido es del 85% y en el adulto es del 65% , lo que determina que en algunos casos sea mejor expresar la dosis por unidad de superficie corporal que por unidad de peso.

Por otra parte, la *unión a las proteínas del plasma* aumenta la concentración plasmática total del fármaco, la que se mide habitualmente, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen menor del real. Por ejemplo, un fármaco con un volumen de distribución real de unos 40 L (0,6 L/kg) que se una fuertemente a las proteínas plasmáticas dará la impresión de distribuirse en tan sólo 7 L (0,1 L/kg).

Por el contrario, la *unión a los tejidos* producirá bajas concentraciones en plasma, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen mayor del real. Por ejemplo, el gran volumen de distribución de la digoxina de unos 400 L (6 L/kg) (fig. 4-14) se debe a su fuerte fijación a los tejidos (fig. 4-13). Cuando el fármaco se une de forma simultánea a las proteínas del plasma y a los tejidos, habrá una influencia contrapuesta, de forma que el volumen de distribución de un fármaco puede ser similar al volumen real (unos 0,5 L/kg) tanto porque no se fije ni a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos, como sucede con la etosuximida, como porque se una fuertemente a ambas, como sucede con la fenitoína (fig. 4-14).

En los fármacos con distribución monocompartimental se considera un único volumen aparente de distribución (V_d) que se obtiene dividiendo la cantidad absorbida (D · f) por la concentración en el tiempo cero (C_p^0).

$$V_d = \frac{D \cdot f}{C_p^0}$$

El volumen aparente de distribución se utiliza para calcular la dosis inicial que debe administrarse para alcanzar con rapidez niveles eficaces en situaciones urgentes (v. cap. 6).

Cuando la distribución es bicompartimental existe un volumen aparente de distribución del compartimento central y un volumen total o volumen en equilibrio. El *volumen central* (Vc) se calcula, como en el modelo monocompartimental, a partir de la concentración inicial:

$$V_c = (D \cdot f)/C_p^0$$

El *volumen en equilibrio* (V_{ss}) depende del volumen sanguíneo (V_s), del volumen tisular (V_t) y de la fracción libre sanguínea (Fl_S) y tisular (Fl_t):

Volumen aparente de distribución

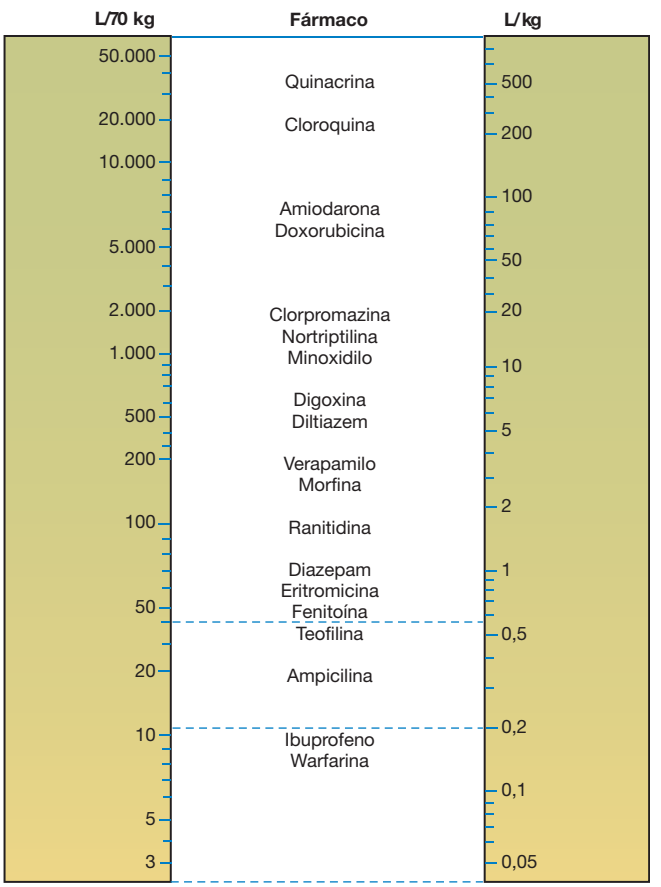


Figura 4-14. Volumen aparente de distribución de algunos fármacos. Con *líneas discontinuas* se indica el volumen real del plasma (unos 3 L), el líquido intersticial (unos 12 L) y el agua intracelular (unos 40 L). Obsérvese que el volumen de distribución de algunos fármacos es mucho mayor que el real debido a su fuerte fijación a los tejidos.

$$V_{ss} = V_s + (V_t \cdot \frac{Fl_S}{Fl_t})$$

Con frecuencia se utiliza en su lugar el volumen de distribución durante la fase β, que se calcula dividiendo la dosis por la ordenada en el origen de la fase β. Por ejemplo, en la figura 4-12 puede verse que tras 0,75 mg de digoxina se alcanza una C_p^0 de 7 ng/mL. Si dividimos 750 µg de digoxina por 7 ng/mL, obtenemos un V_c de unos 107 L. Si prolongamos la fase β, corta la ordenada en 1,4 ng/mL. Si dividimos 750 µg por 1,4 nos sale un V_β de 536 L. También puede calcularse a partir del aclaramiento (Cl) o del AUC, y la constante de disposición β que se comenta posteriormente:

$$V_\beta = \frac{Cl}{\beta} = \frac{D \cdot f}{AUC \cdot \beta}$$

El volumen central se utiliza para calcular la dosis inicial en los fármacos que actúan en el compartimento central (p. ej., tiopental, diaze-

pam o lidocaína), mientras que el volumen en equilibrio se utiliza para calcular la dosis inicial de los fármacos que actúan en el compartimento periférico (p. ej., digoxina, fenitoína o teofilina).

3.3. Factores que alteran la distribución

Los factores que alteran el volumen de distribución influyen sobre la concentración máxima que se alcanza tras una dosis única o una dosis inicial, por lo que ésta deberá aumentarse cuando haya factores que aumenten el volumen de distribución y reducirse cuando lo disminuyan. Por el contrario, los cambios en el volumen de distribución no afectan al nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples ni, por lo tanto, las dosis de mantenimiento (v. cap. 6). Los factores que alteran el volumen de distribución pueden ser fisiológicos, patológicos e iatrógenos (v. caps. 8-10).

a) Factores que alteran el volumen real. Las variaciones de peso influyen en el volumen de distribución total, pero no alteran el volumen por kilogramo. Los edemas y los derrames pleurales y ascíticos aumentan el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y reducen el de los liposolubles. Por el contrario, la obesidad reduce el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y aumenta el de los liposolubles. La insuficiencia cardíaca reduce el fármaco que llega a los tejidos y, por lo tanto, el volumen de distribución de los fármacos tanto hidrosolubles como liposolubles. La acidosis aumenta el acceso al SNC y al interior de las células de los ácidos débiles (lo que aumenta su volumen de distribución) y reduce el de las bases débiles. Diversas circunstancias patológicas pueden alterar el acceso de los fármacos a áreas concretas, como sucede cuando hay inflamación de las meninges, en un absceso, en la artrosis u osteomielitis y en la enfermedad renal.

b) Factores que alteran la unión a las proteínas plasmáticas. Diversos factores fisiológicos (recién nacido o anciano), patológicos (hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia) y numerosas interacciones pueden alterar la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, pero no todos afectan por igual las diversas proteínas (tabla 4-6). Por ejemplo, en la uremia suele estar reducida la albúmina, pero puede estar aumentada la α-glucoproteína. Además, puede estar alterada la capacidad funcional de la proteína, como sucede en la uremia, en la que disminuye la capacidad de la albúmina para fijar los fármacos. Para que la influencia de estos factores sea relevante se precisa que:

Tabla 4-6. Factores fisiológicos y patológicos que alteran las proteínas plasmáticas

Disminuyen	Aumentan
Albúmina	
Abscesos hepáticos	Ejercicio
Cirrosis hepática	¿Enfermedades neurológicas?
Cirugía	Esquizofrenia
Edad (neonato o anciano)	Hipotiroidismo
Embarazo	Neurosis
Enfermedades gastrointestinales	Paranoia
	Psicosis
	Tumores benignos
Fibrosis quística	
Histoplasmosis	
Insuficiencia renal	
Lepra	
Malnutrición grave	
Mieloma múltiple	
Neoplasias malignas	
Neumonía bacteriana	
Pancreatitis aguda	
Quemaduras	
Síndrome nefrótico	
Traumatismos	
α-glucoproteína	
Anticonceptivos orales	Artritis reumatoide
Feto	Cirugía
Síndrome nefrótico	Edad (anciano)
	Enfermedad celíaca
	Enfermedad de Crohn
	Estrés
	Infarto de miocardio
	Insuficiencia renal
	Traumatismos
Lipoproteínas	
¿Enfermedad hepática?	Diabetes
Hipertiroidismo	¿Enfermedad hepática?
Traumatismos	Hipotiroidismo
	Síndrome nefrótico

α) El factor afecte a la proteína a la que se fija el fármaco. Por ejemplo, en la uremia está reducida la unión de los fármacos que se fijan a la albúmina, pero no la de los fármacos que se fijan a la α-glucoproteína.

β) El factor afecte al mismo lugar de fijación. Por ejemplo, el valproato desplaza a la fenitoína porque ambos se unen al sitio I, pero no al diazepam que se une al sitio II. Cuando dos fármacos se fijan al mismo lugar de la albúmina, se comportará como desplazante no el que tenga una mayor afinidad, sino el que tenga mayor producto de concentración libre por la afinidad. Por ello, suele comportarse como desplazante el valproato cuya concentración plasmática es de 50 a 100 mg/L, mientras que es desplazada la fenitoína, cuyas concentraciones son de 10 a 20 mg/L (tabla 4-5). También explica por qué las sulfamidas con baja afinidad desplazan a la bilirrubina con alta afinidad por el sitio I de la albúmina.

γ) La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas sea mayor del 80%. Debe tenerse en cuenta que la cantidad de un fármaco (que no se una a los tejidos) que hay en el plasma respecto al total varía desde el 7% si no se une en absoluto a las proteínas del plasma hasta un 26% si se une en el 80%, un 42% si se une en el 90% y un 88% si se une en el 99%. De igual forma, debe tenerse en cuenta que si la unión a las proteínas del plasma disminuye del 50 al 0% (es decir, que la concentración libre aumenta del 50 al 100%), sólo aumenta la concentración libre en los tejidos de 1 a 1,06, mientras que si la unión a las proteínas del plasma disminuye del 99 al 98% (es decir, que la concentración libre aumenta del 1 al 2%), la concentración libre en los tejidos aumenta de 1 a 1,8.

δ) El volumen de distribución del fármaco sea pequeño (menor de 0,15 L/kg).

Las consecuencias de una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sobre el volumen de distribución dependerá de su fijación a los tejidos: no cambia cuando se une poco a los tejidos y el volumen de distribución del fármaco es pequeño (< 0,15 L/kg) y aumenta cuando es grande (> 1,5 L/kg) y no disminuye de forma simultánea la unión a los tejidos (v. ecuación de V_{ss}). Las consecuencias sobre el aclaramiento y las concentraciones total y libre dependen del tipo de eliminación y se comentan en el apartado sobre factores que alteran la eliminación.

c) Factores que alteran la unión a los tejidos. Cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, la disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sin cambios en su fijación tisular aumenta el volumen de distribución (como ya se ha comentado), pero cuando disminuye de forma simultánea la fijación a las proteínas del plasma y a los tejidos, puede no haber variación en el volumen de distribución.

V. ELIMINACIÓN

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la metabolización y la excreción. Los fármacos liposolubles, aunque se filtren por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse (principalmente en el hígado) a metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis. La mayoría de los fármacos se eliminan, en mayor o menor proporción, por ambos mecanismos. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar la influencia de los factores que pueden alterarlas.

La cantidad de fármaco que se elimina en la unidad de tiempo, expresada por el aclaramiento, condiciona el nivel estable que se alcanza cuando se administran dosis múltiples y la dosis de mantenimiento que debe administrarse para mantener ese nivel; los factores que alteran el aclaramiento son la principal causa de la variabilidad individual en el nivel estable y, por tanto, en la respuesta a un fármaco, por lo que requieren ajustar la dosis de mantenimiento. Además, la velocidad con la que se elimina un fármaco, expresada por la semivida de eliminación, condiciona el tiempo que tarda en alcanzarse y en desaparecer el efecto, y la fluctuación de las concentraciones plasmáticas cuando se administran dosis múltiples y, por lo tanto, el número de tomas diarias que deben administrarse para evitar unas fluctuaciones excesivas (v. cap. 6).

1. Metabolismo

La mayoría de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a metabolitos que pueden ser activos o inactivos. La velocidad con la que se metaboliza cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, patológicos e iatrogénicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros. De hecho, las diferencias en el metabolismo de los fármacos es el factor que más contribuye a que dosis iguales den lugar a concentraciones plasmáticas distintas en diferentes individuos. Los procesos metabólicos y los principales factores que los alteran se explican en el capítulo siguiente.

2. Excreción

Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, por el sudor, la saliva, la leche y los epitelios descamados. La excreción tiene interés como uno de los mecanismos por el cual los fármacos y sus metabolitos se eliminan del organismo (excreción renal y biliar) y también por la posibilidad de tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción (p. ej., infecciones urinarias). Indirectamente, tiene interés para valorar el riesgo que pueda suponer la excreción por la leche para el lactante y para estudiar la cinética mediante las determinaciones salivales de algunos fármacos, como antiepilépticos, antipirina o teofilina.

2.1. Excreción renal

Es la vía más importante de excreción de los fármacos, y es particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se elimine por el riñón. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular. Con frecuencia no se conoce el mecanismo exacto por el cual se elimina un fármaco por el riñón. Cuando el aclaramiento renal del fármaco es similar al de creatinina (unos 120 mL/min), se asume que se elimina por filtración; si es mayor, por filtración y secreción tubular y, si es menor, por filtración, pero con reabsorción tubular. La suma de la filtración renal y de la secreción tubular, expresada mediante el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico, es de 25 mL/min en el niño de 1,5 meses y de 650 mL/min en el adulto.

La *filtración glomerular* se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. La filtración glomerular, expresada por el aclaramiento de inulina, es de 10 mL/min en el niño de 1,5 meses y de 130 mL/min en el adulto.

La *secreción tubular* puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (p. ej., penicilina, probenecida, salicilatos, ácido úrico), que pueden competir entre sí, y otro para cationes orgánicos que compiten igualmente entre sí. Las células suelen tener una carga negativa que hace que los cationes orgánicos accedan a ella desde la sangre por difusión pasiva y tiendan a acumularse en la célula del túbulo renal. Para eliminarlos a la luz del túbulo existen la glucoproteína P (fig. 4-4), el transportador de guanidio y el transportador de trietilamonio, que se localizan en la membrana apical de las células del túbulo renal y bombean los fármacos de la célula a la luz

del túbulo. Con los aniones orgánicos sucede lo contrario, para que accedan de la sangre a la célula se requiere un transporte activo en la membrana basal en el que interviene el ácido α-cetoglutárico. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración.

La *reabsorción tubular* se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles como las anfetaminas o la quinidina (fig. 4-3). La relación entre concentración urinaria (C_u) y plasmática (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbalch a partir del pH plasmático (pH_p) y urinario (pH_u) y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(pH_u - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

y para bases:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_u)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

La reabsorción tubular puede llevarse a cabo también por transporte activo, ya que los mecanismos de transporte son bidireccionales. Por ejemplo, en el caso del ácido úrico, su secreción activa es inhibida por los salicilatos a dosis bajas, mientras que su reabsorción activa es inhibida por los salicilatos a dosis altas.

2.2. Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática

Excreción biliar. Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa, con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. En la membrana apical o canalicular del hepatocito hay glucoproteína P (fig. 4-4), que elimina cationes orgánicos, y proteínas MRP2 que eliminan aniones orgánicos del hepatocito a la bilis, mientras que en la membrana basal hay proteínas MRP1 que eliminan aniones orgánicos del hepatocito a la sangre. Se eliminan principalmente por la bilis (tabla 4-7):

a) Sustancias con elevado peso molecular (al menos 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar.

b) Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).

c) Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas).

d) Algunos compuestos organometálicos.

Tabla 4-7. Ejemplos de fármacos con excreción biliar significante

Acebutolol	Digitoxina	Nafcilina
Ampicilina	Digoxina	Pivampicilina
Carbenoxolona	Doxiciclina	Practolol
Cefamandol	Estradiol	Rifampicina
Cefoperazona	5-Fluorouracilo	Terbutalina
Cloranfenicol	Hidrocortisona	Testosterona
Clortetraciclina	Indometacina	Vincristina
Desmetilclortetraciclina	Metronidazol	

La excreción biliar de algunos fármacos, como ampicilina y rifampicina, puede ser útil en infecciones del tracto biliar, y la de digoxina y oxazepam compensa en parte la disminución de la excreción renal en enfermos renales.

Excreción intestinal. Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en las que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. Además, existen abundantes sistemas de transporte (glucoproteína P, MRP) capaces de facilitar y favorecer la excreción.

Circulación enterohepática. Los fármacos eliminados inalterados a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias tienen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa el descenso de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. Desde el punto de vista de la farmacocinética, la circulación enterohepática se considera parte de la distribución y no de la eliminación. En caso de intoxicación puede acelerarse la eliminación de los fármacos con circulación enterohepática, administrando carbón activado por vía oral, con el fin de atrapar en la luz intestinal el fármaco que pase a ella con la bilis o desde la sangre y eliminarlo con las heces.

2.3. Otras vías de excreción

La *excreción a la leche* puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas (v. cap. 8). Los fármacos pasan a la leche principalmente por difusión pasiva, por lo que el cociente leche/plasma será

tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. La relación entre las concentraciones en la leche (C_l) y en el plasma (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbalch a partir del pH de la leche (pH_l) y del plasma (pH_p), y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$C_l/C_p = \frac{1 + 10^{(pH_l - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

Y para bases:

$$C_l/C_p = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_l)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

Dado que el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, el cociente leche/plasma será mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos.

La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche, y algunos fármacos pasan a la leche mediante transporte activo.

La *excreción salival* es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar de una forma no invasiva la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirven para valorar la función hepática. También permite controlar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina o la teofilina.

No obstante, debe tenerse en cuenta que hay fármacos —que pasan a la saliva por transporte activo— en los que la concentración salival es mayor que la plasmática (p. ej., el litio) y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH salival (p. ej., el fenobarbital). Además, la concentración salival de los fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de obtención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.

La eliminación por *diálisis peritoneal* y *hemodiálisis* es importante para ajustar la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales sometidos a diálisis, así como para acelerar la eliminación de algunos fármacos en caso de intoxicación. Las características de la eliminación por diálisis se comentan en el capítulo 9.

3. Cinética de eliminación

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo. La cinética de eliminación se expresa mediante dos parámetros farmacocinéticos: el aclaramiento y la semivida de eliminación.

3.1. Constante y semivida de eliminación

La *constante de eliminación* (K_e) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del plasma de una forma global, es decir, incluyendo los distintos mecanismos como la excreción renal o excreción biliar comentadas en este capítulo y el metabolismo que se comenta en el siguiente capítulo. Se puede expresar como la proporción entre la cantidad de fármaco que se elimina en la unidad de tiempo y la cantidad total de fármaco que hay en el organismo:

$$K_e = \frac{\text{Cantidad de fármaco eliminada en la unidad de tiempo}}{\text{Cantidad total que hay en el organismo}} = \frac{Cl \cdot Cp}{Vd \cdot Cp}$$

Por ejemplo, una K_e de 0,02 h^{-1} indica que aproximadamente el 2% de las moléculas de un fármaco que hay en el organismo se eliminan en 1 h, mientras que si la constante de eliminación es de 0,20 h^{-1} indica que se elimina aproximadamente el 20%.

La *semivida de eliminación* ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad, y es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0{,}693/K_e$$

Así pues, cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco mayor será la constante de eliminación y más pequeña será su semivida de eliminación.

3.2. Tipos de cinética de eliminación

La cinética de eliminación puede ser de orden 1 y de orden 0:

a) Cinética de eliminación de orden 1 (o de primer orden). La velocidad de eliminación (o disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo) depende de la cantidad de fármaco que hay en el organismo y es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son elevadas que cuando son bajas. Dado que las moléculas del fármaco están en solución (y, por lo tanto, disponibles para la eliminación), la mayoría de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo, y la secreción activa cuando no está saturada) son de orden 1. En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación aritmética y rectilíneo en una representación semilogarítmica. La constante de eliminación es la pendiente de ese proceso exponencial y de esa recta (fig. 4-15).

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-K_e \cdot t} \text{ y } \ln C_p - \ln C_p^0 = -Ke \cdot t$$

Y puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualesquiera:

$$K_e = \frac{\ln C_{p1} - \ln C_{p2}}{t_2 - t_1}$$

b) Cinética de eliminación de orden 0. El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por metabolismo o por excreción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos. En la cinética de orden 0, el descenso de las concentraciones plasmáticas es lineal en una representación aritmética y se mantendrá hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la de saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1 (fig. 4-15). En este tipo de cinética mixta, denominada de Michaelis-Menten, que se comenta con más detalle en el capítulo 6, el descenso de las concentraciones plasmáticas con el tiempo depende de la dosis máxima del proceso ($D_{máx}$ o $V_{máx}$) y de la constante de metabolismo o concentración para la que el proceso se encuentra saturado en un 50% (K_m):

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{máx} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

3.3. Constantes de disposición

En el *modelo monocompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa depende de la constante de eliminación (fig. 4-11).

En el *modelo bicompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa depende tanto de los procesos de distribución como de eliminación que se consideran conjuntamente como procesos de disposición. Este descenso es biexponencial con dos constantes de disposición α y β, que dependen de los procesos de distribución del compartimento central al periférico (K_{12}), de retorno del compartimento periférico al central (K_{21}) y de eliminación (K_e). La caída rápida α depende principalmente del paso de los fármacos del compartimento central al periférico (fase distributiva), pero también del retorno y de la constante de eliminación. La caída lenta β se inicia cuando se ha establecido el equilibrio entre el compartimento central y el periférico (fase posdistributiva), y depende principalmente de los procesos de eliminación (aunque también intervienen el paso de los fármacos a los tejidos y su retorno), cumpliéndose que:

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_e$$

La constante de disposición β y su inversa, la semivida de eliminación β, desempeñan el papel de K_e en el modelo monocompartimental, rigiendo el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable o en desaparecer los efectos (fig. 4-11). Como ya se ha descrito en el apartado sobre modelos compartimentales, puede haber una disociación entre concentraciones y efectos durante la fase α cuando el lugar de acción se encuentra en el compartimento periférico.

En el *modelo tricompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas es de tipo triexponencial, es decir, además de las fases de disposición α y β hay una tercera fase de disposición ultralenta (denominada γ), que depende principalmente del retorno del compartimento periférico profundo al central. Esta intensa fijación tisular es la responsable de que, cuando se inicia el tratamiento, se alcance el efecto máximo más tarde que el nivel estable y que, cuando se suprime, dure el efecto más que las concentraciones plasmáticas (fig. 4-12 B).

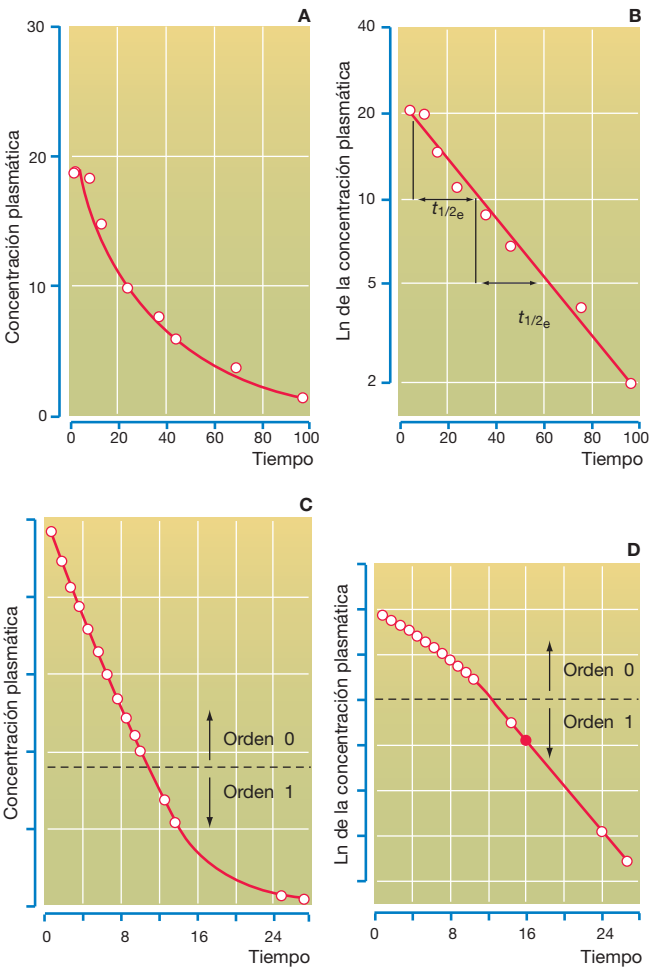


Figura 4-15. Cinética de eliminación de orden 1 (*A* y *B*) y de orden 0 (*C* y *D*) en representación aritmética (*A* y *C*) y semilogarítmica (*B* y *D*). La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$), es decir, el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad, permanece constante en la cinética de orden 1, pero varía con el tiempo en la orden 0. Obsérvese que la cinética de orden 0 pasa a orden 1 cuando la concentración plasmática baja por debajo de la de saturación del mecanismo de eliminación.

3.4. Aclaramiento

El aclaramiento (Cl) de un fármaco por un órgano indica la capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la

unidad de tiempo. Habitualmente no es posible calcular el aclaramiento de cada uno de los órganos que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo, por lo que es más práctico estimar el aclaramiento corporal total (Cl). Para ello, se tiene en cuenta que la velocidad de eliminación es igual al aclaramiento por la concentración plasmática y que la cantidad total eliminada del fármaco deberá ser igual a la velocidad de eliminación por el tiempo:

$$\text{Cantidad eliminada} = Cl \cdot C_p \cdot t$$

Si sustituimos la cantidad eliminada por la cantidad absorbida ($D \cdot f$) y la concentración por el tiempo por el AUC de concentraciones plasmáticas tendremos que:

$$Cl = \frac{D \cdot f}{AUC}$$

El aclaramiento es un parámetro no compartimental, es decir, independiente del comportamiento monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental del fármaco.

a) Aclaramiento hepático (Cl_H). Depende del flujo sanguíneo hepático (Q_H), de la fracción libre del fármaco en sangre (Fl_s) y de la capacidad metabólica del hepatocito o aclaramiento intrínseco (Cl_i):

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot Fl_s \cdot Cl_i}{Q_H + (Fl_s \cdot Cl_i)}$$

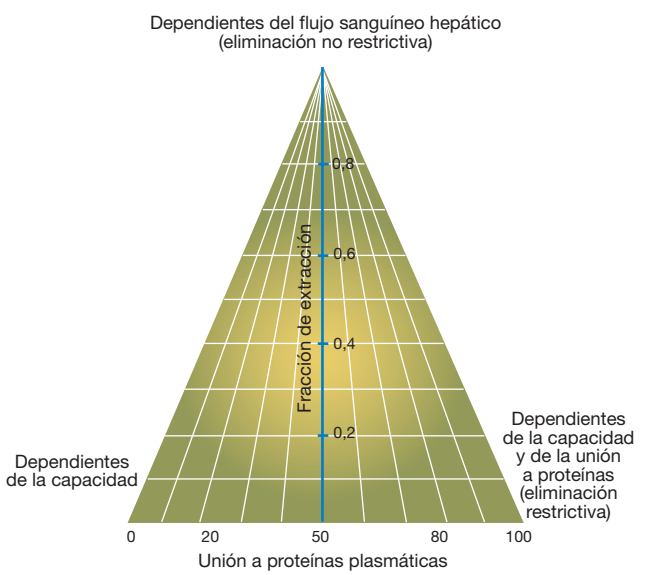


Figura 4-16. Clasificación de los fármacos en función de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas plasmáticas. Las características de los tres grupos que se describen en el texto son aplicables a los fármacos que se eliminan exclusivamente por metabolismo hepático y quedan próximos a los vértices del triángulo.

Tabla 4-8. Ejemplos de fármacos cuyo metabolismo depende del flujo sanguíneo hepático, de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas del plasma

Fármaco	Fracción de extracción hepática	Unión a proteínas del plasma
Dependientes del flujo sanguíneo hepático		
Clormetiazol	0,90	64
Labetalol	0,70	50
Lidocaína	0,70	45-80
Pentazocina	0,80	60-70
Petidina	0,50	65-75
Propranolol	0,64	93
Dependientes de la capacidad metabólica		
Amilobarbital	0,03	61
Antipirina	0,07	10
Cloranfenicol	0,28	60-80
Paracetamol	0,43	< 5
Teofilina	0,09	50-60
Tiopental	0,28	72-86
Dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas		
Clindamicina	0,23	93
Clorpromazina	0,22	98
Diazepam	0,03	98
Digitoxina	0,005	97
Fenitoína	0,03	90
Quinidina	0,27	82-9
Tolbutamida	0,02	95
Warfarina	0,003	99

En función de su fracción de extracción hepática y de su unión a las proteínas plasmáticas, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (fig. 4-16 y tabla 4-8):

α) Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático. Tienen una alta fracción de extracción hepática, superior a 0,8, por lo que debido a que el aclaramiento intrínseco es mucho mayor que el flujo sanguíneo hepático, se cumple que:

$$Cl_H \approx Q_H$$

De modo que su aclaramiento hepático depende críticamente del flujo sanguíneo hepático, y es relativamente independiente de los cambios en la capacidad metabólica y en la unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de *eliminación no restrictiva*. Debe tenerse en cuenta que aunque sólo el fármaco libre pasa al hepatocito, el tiempo que tarda en liberarse el nuevo fármaco desde las proteínas del plasma es de unos pocos milisegundos, reponiendo continuamente el fármaco que se va metabolizando.

β) Fármacos dependientes de la capacidad metabólica. Tienen una pobre unión a las proteínas del plasma (inferior al 20%) y una baja fracción de extracción (inferior a 0,2), por lo que al ser el aclaramiento intrínseco mucho menor que el flujo sanguíneo hepático, se cumple que:

$$Cl_H \approx Cl_i$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero es relativamente independiente de los

Tabla 4-9. Ejemplos de fármacos con fracción de extracción hepática o renal baja, intermedia y alta

Baja (< 0,3)	Intermedia (de 0,3 a 0,7)	Alta (> 0,7)
Hepática		
Ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	Alprenolol
Ácido valproico	Ciclosporina	Cocaína
Carbamazepina	Codeína	Lidocaína
Diazepam	Nifedipino	Morfina
Fenitoína	Nortriptilina	Nicotina
Fenobarbital	Ondansetrón	Nitroglicerina
Ibuprofeno	Quinidina	Pentazocina
Indometacina		Petidina
Naproxeno		Propoxifeno
Nitrazepam		Propranolol
Paroxetina		Verapamilo
Procainamida		
Teofilina		
Warfarina		
Renal		
Amoxicilina	Amilorida	Glucurónidos (muchos)
Atenolol	Bencilpenicilina	Hipuratos
Cefazolina	Cefalotina	Metformina
Ciprofloxacino	Cimetidina	Penicilinas (algunas)
Digoxina	Ciprofloxacino	Sulfatos (muchos)
Furosemida	Ranitidina	
Gentamicina		
Litio		
Metotrexato		
Tetraciclina		

cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la unión a las proteínas plasmáticas.

γ) Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a las proteínas plasmáticas. Tienen una baja fracción de extracción y una alta unión a proteínas (superior al 80%), por lo que:

$$Cl_H = Fl_s \cdot Cl_i$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende de los cambios en la capacidad metabólica y de la mayor o menor unión a las proteínas plasmáticas, por lo que se les denomina de *eliminación restrictiva.*

b) Aclaramiento renal (Cl_R). Se calcula a partir de la orina recogida durante un período mayor de cinco semividas de eliminación del fármaco, dividiendo la cantidad de fármaco eliminada por la orina (concentración del fármaco en la orina por el volumen de orina) por la concentración plasmática media durante ese período (C_p) y por el tiempo durante el que se ha recogido la orina (t):

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p \cdot t}$$

A su vez, la concentración plasmática media durante ese período se calcula dividiendo el AUC entre el tiempo de recogida de la orina, por lo que:

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{AUC}$$

La cantidad de fármaco eliminada en la orina es la suma de la cantidad filtrada, más la cantidad segregada menos la cantidad reabsorbida.

$$Cl_R = (1 - F_{reabsorbido})\ (F_{filtrado} + F_{segregado})$$

La cantidad filtrada depende de la unión a proteínas, pero la secreción tubular activa no. Por ello, al igual que en el aclaramiento hepático, los fármacos con una alta fracción de extracción renal son relativamente insensibles a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas, es decir, tienen eliminación no restrictiva, mientras que los que se eliminan sólo por filtración dependen de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, es decir, tienen eliminación restrictiva (tabla 4-9).

Si conocemos el aclaramiento total del fármaco y su aclaramiento renal, podemos valorar la importancia del aclaramiento extrarrenal restando ambos:

$$Cl_{extrarrenal} = Cl_{total} - Cl_R$$

Y dado que la mayoría de los fármacos se elimina por metabolismo y excreción renal, el aclaramiento extrarrenal nos permite estimar de forma indirecta el aclaramiento hepático:

$$Cl_H = Cl_{total} - Cl_R$$

3.5. Relación entre constante de eliminación, aclaramiento y volumen de distribución

La constante de eliminación puede considerarse la resultante secundaria de dos procesos primarios e independientes: la capacidad de eliminación del organismo, expresada por el aclaramiento, y la distribución del fármaco expresada por su volumen aparente de distribución:

$$K_e = Cl/V_d$$

Y también:

$$t_{1/2e} = 0{,}693 \cdot V_d/Cl$$

Por lo tanto, la constante de eliminación de un fármaco aumenta con el aclaramiento y disminuye con el volumen de distribución, y sucede lo contrario con la semivida de eliminación (tabla 4-10).

Si se conoce la constante de eliminación y el volumen aparente de distribución de un fármaco, puede calcularse su aclaramiento:

$$Cl = K_e \cdot V_d$$

Y en el modelo bicompartimental:

$$Cl = K_e \cdot V_c$$

Y también:

$$Cl = \beta \cdot V_{ss}$$

Tabla 4-10. Relación entre aclaramiento, volumen de distribución, constante de eliminación y semivida de eliminación

Aclaramiento	Fármaco distribuido en: Agua plasmática (3 L)	Agua extracelular (12 L)	Agua corporal total (40 L)
Reabsorción parcial (p. ej., 30 mL/min)	0,01 min^{-1} (69 min)	0,0025 min^{-1} (277 min)	0,00073 min^{-1} (947 min)
Filtración glomerular (130 mL/min)	0,043 min^{-1} (16 min)	0,011 min^{-1} (64 min)	0,0032 min^{-1} (219 min)
Secreción tubular (p. ej., 650 mL/min)	0,22 min^{-1} (3 min)	0,054 min^{-1} (13 min)	0,016 min^{-1} (44 min)

Las cifras son los valores de K_e. Los valores entre paréntesis corresponden a la semivida de eliminación.

Tabla 4-11. Factores que alteran la eliminación de los fármacos

1. **Características individuales**
   - Dotación genética
   - Sexo
   - Edad
     - Recién nacido prematuro y a término
     - Niño
     - Anciano
   - Hábitos dietéticos
   - Otros hábitos
     - Ejercicio físico
     - Ingesta de alcohol
     - Hábito de fumar
   - Embarazo
2. **Factores ambientales**
   - Ritmos circadianos
   - Exposición ambiental
3. **Factores patológicos**
   - Obesidad
   - Enfermedad renal
   - Enfermedad hepática
   - Insuficiencia cardíaca
   - Enfermedad tiroidea
   - Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva
4. **Interacciones**
   - Inducción enzimática
   - Inhibición enzimática
   - Competición por el transporte activo renal
   - Cambios del pH urinario

Sin embargo, no debe confundirse esta relación matemática con una relación de causalidad, ya que no es el aclaramiento el que depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución, sino la constante de eliminación la que depende del aclaramiento y del volumen de distribución.

3.6. Factores que alteran la eliminación

En la tabla 4-11 se resumen los factores individuales, ambientales, patológicos e iatrogénicos que pueden influir sobre la eliminación de los fármacos, que se comentan con más detalle en los capítulos 8, 9 y 10.

Los factores que reducen la función renal y/o hepática, sea por inmadurez, involución, enfermedad o interacciones, reducen el aclaramiento de los fármacos, lo que hace que se alcancen niveles estables más elevados que pueden ser tóxicos. Para evitarlo, deberán utilizarse dosis de mantenimiento menores y/o intervalos de administración más prolongados.

La influencia de estos factores sobre la constante de eliminación depende de que afecten o no de forma simultánea al volumen de distribución: si no lo alteran, la reducción del aclaramiento se acompaña de una disminución proporcional de la constante de eliminación, pero si alteran el volumen de distribución, los cambios en la semivida de eliminación serán la resultante de los cambios en el aclaramiento y en el volumen de distribución. Por ejemplo, en la insuficiencia renal moderada, en la que no varía el volumen de distribución de la digoxina, la disminución del aclaramiento renal de digoxina se acompaña de un alargamiento de su semivida de eliminación. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca, en la que están reducidos el aclaramiento y el volumen de distribución, la disminución del aclaramiento se acompaña de tan sólo un ligero aumento de la semivida de eliminación (p. ej., de la lidocaína o la procainamida).

Una reducción en la unión a proteínas repercutirá en el aclaramiento de un fármaco y, por lo tanto, en sus concentraciones plasmáticas en función de sus características de distribución y eliminación:

a) Consecuencias sobre el aclaramiento y la concentración plasmática total: no cambian si la fracción de extracción es alta (eliminación no restrictiva). Cuando es baja, aumenta el aclaramiento y disminuye la concentración total del fármaco en plasma (eliminación restrictiva).

b) Consecuencias sobre el aclaramiento libre, la concentración plasmática libre y los efectos: sólo son relevantes cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 80%) y tiene un volumen de distribución pequeño (< 0,15 L/kg), ya que cuando es grande (> 1,5 L/kg), los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas influyen poco en su concentración tisular. En los fármacos con baja fracción de extracción (tabla 4-5) se observa un efecto mayor tras dosis únicas, mientras que en los fármacos con una alta fracción de extracción se observa un efecto mayor tras la administración de dosis múltiples por vía intravenosa.

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con baja fracción de extracción, como fenitoína, tolbutamida o warfarina, la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas produce un aumento inicial de la concentración libre (lo que puede originar efectos secundarios transitorios), que vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio (fig. 4-17), por lo que no es preciso reducir la dosis de mantenimiento. Sin embargo, cuando el factor que reduce la unión a proteínas de un fármaco con baja fracción de extracción inhibe al mismo tiempo su metabolismo (p. ej., en la interacción del valproato o la fenilbutazona con la fenitoína o la warfarina), se produce un aumento estable de la concentración libre similar a la descrita en la figura 4-17 para los fármacos con eliminación no restrictiva que puede producir toxicidad.

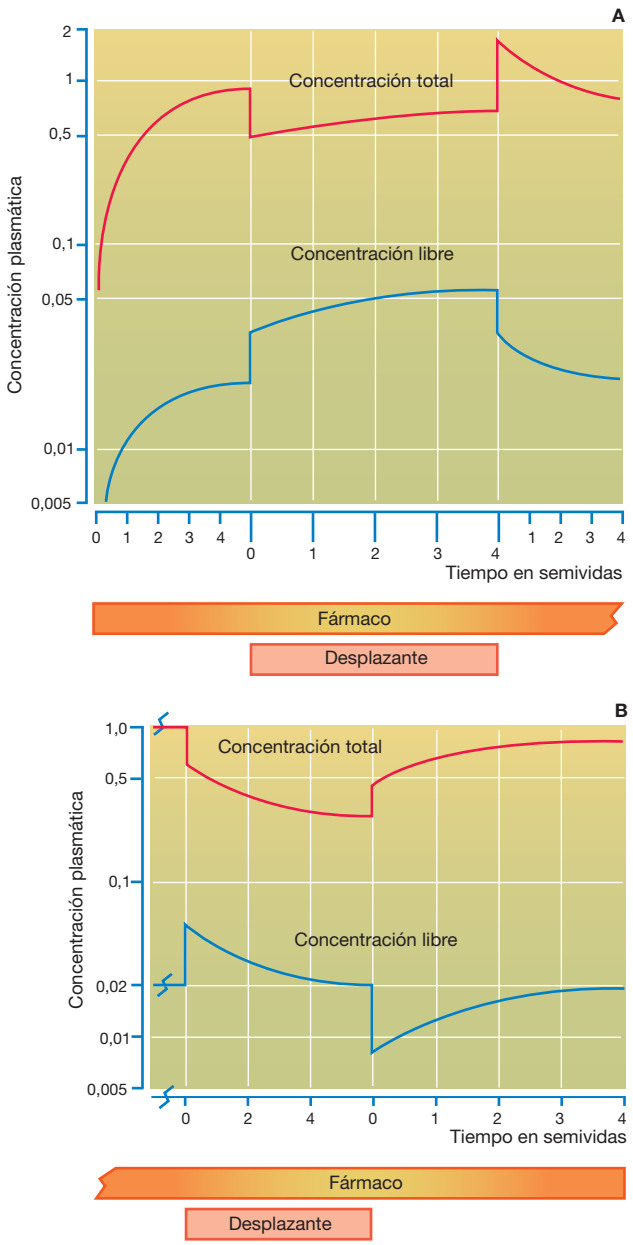


Figura 4-17. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas totales y libres de un fármaco con una alta fracción de extracción *(A)* y una baja fracción de extracción *(B)*, administrados en infusión continua, bajo la acción de un agente que los desplaza de su unión a las proteínas plasmáticas. Obsérvese que en el de baja fracción de extracción, la concentración libre aumenta inicialmente, pero vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio, mientras que en el de alta fracción de extracción permanece elevada.

Asimismo, una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas puede aumentar el volumen de distribución y, por lo tanto, reducir la constante de eliminación, aunque no haya cambios en el aclaramiento del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

De Boer AG, Van der Sandt ICJ, Gaillard PJ. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:629-56.

Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? Clin Pharmacokinet. 2002;41:235-53.

Fromm MF. Importance of p-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci. 2004;25(8):423-9.

Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1991;20:253-62.

Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1991;20:429-46.

Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications. 6.ª ed. Washington: American Pharmacists Association; 2004.

Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetics and clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2002;41:751-90.

Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3.ª ed. Filadelfia: Lea and Febiger; 1995.

Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:285-307.

Siegal T, Zylber-Katz E. Strategies for increasing drug delivery to the brain: focus on brain lymphoma. Clin Pharmacokinet. 2002;41:171-86.

Tanigawara Y. Role of p-glycoprotein in drug disposition. Ther Drug Monit. 2000;22:137-40.

Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. Clin Pharmacokinet. 2002;41:81-92.

Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Wada DR, Drover DR, Lemmens HJM. Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. Clin Pharmacokinet. 1998;35:1-7.

Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clin Pharmacokinet. 2002; 41:662-80.

Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and p-glycoprotein. Clin Pharmacokinet. 2001; 40:159-68.

5 Metabolismo de los fármacos

C. del Arco y J. Flórez

I. MECANISMOS GENERALES

1. Concepto y características generales

Cuando los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias. Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se localizan fundamentalmente en el hígado, aunque también se encuentran en menor proporción en otros órganos, como el riñón, el pulmón, el intestino, las glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal (mediante acción bacteriana). Existe una minoría de fármacos que no experimenta transformación alguna y se excreta sin modificar.

Los fármacos no innovan el material enzimático de un organismo, sino que son transformados por sistemas enzimáticos ya existentes que metabolizan compuestos endógenos. En este sentido, resulta muy ilustrativo analizar de forma comparativa la capacidad metabolizante de compuestos exógenos a partir de los organismos más sencillos e inferiores, y estudiar su evolución de acuerdo con las necesidades nutritivas y con la exigencia de enfrentarse con los productos del ambiente, en principio adversos. En lo que a los fármacos se refiere, es fácil comprobar su capacidad para modificar la síntesis de algunas de las enzimas e, incluso, para «desreprimir» o generar algunos de los sistemas relacionados con el proceso de metabolización.

Las reacciones que intervienen en el proceso de metabolización son múltiples y diversas, y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases (tabla 5-1). Las reacciones de *fase I* o de funcionalización consisten en reacciones de *oxidación* y *reducción,* que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de *hidrólisis,* que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen en general un aumento en la polaridad de la molécula y determinan algunos o varios de estos resultados: *a)* inactivación; *b)* conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina *profármaco; c)* conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original, y *d)* conversión de un producto activo en otro activo, pero cuya actividad resulta tóxica. Los productos que se generan en las reacciones de la fase I suelen ser metabolitos intermedios reactivos y/o especies que contienen oxígeno activo, que pueden causar daño celular. Las reacciones de la fase II suelen convertir los metabolitos intermedios procedentes de la fase I en productos finales que son fácilmente eliminados del organismo. Estas reacciones de la *fase II* son reacciones de *conjugación,* en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar el fármaco (p. ej., formación de nucleósidos y nucleótidos).

En la fase I, por lo tanto, se introducen grupos –OH, $–NH_2$ –COOH, que permiten después las reacciones de conjugación, de las que resultan ácidos y bases orgánicos fuertes. En definitiva, los productos resultantes tienden a ser com-

Tabla 5-1. Clasificación de las reacciones metabólicas

Reacciones de fase I (reacciones de funcionalización)
Oxidación (sistema microsómico hepático)
Oxidación alifática
Hidroxilación aromática
N-desalquilación
O-desalquilación
S-desalquilación
Epoxidación
Desaminación oxidativa
Formación de sulfóxidos
Desulfuración
N-oxidación y N-hidroxilación
Oxidación (mecanismos no microsómicos)
Oxidaciones de alcohol y aldehídos
Oxidación de purinas
Desaminación oxidativa (monoaminooxidasa y diaminooxidasa)
Reducción
Azorreducción y nitrorreducción
Hidrólisis
Hidrólisis de ésteres y amidas
Hidrólisis de enlaces peptídicos
Hidratación de epóxidos
Reacciones de fase II (reacciones de conjugación)
Glucuronidación
Acetilación
Conjugación con glutatión
Conjugación con sulfato
N, O y S-metilación
Transulfuración

puestos polares, hidrosolubles y, por lo tanto, más fácilmente expulsables por la orina y por la bilis. Los tipos de reacciones correspondientes a ambas fases se indican en la tabla 5-1 y sus mecanismos se detallan más adelante. Las reacciones de oxidación se producen preferentemente en la fracción microsómica del hígado y de otros tejidos y en menor grado en la mitocondrial, las de reducción en la fracción microsómica, las de hidrólisis en el plasma y en diversos tejidos, y las de conjugación en el hígado y otros tejidos. Aunque ambas fases tienen características diferentes, es fundamental que estén acopladas entre sí, evitando la presencia de metabolitos intermedios, de modo que el proceso de metabolización se corresponda realmente con un proceso de destoxificación. El esquema de ambas fases se indica en la figura 5-1.

Una molécula determinada puede ser transformada de forma simultánea en varias zonas o bien experimentar diversas transformaciones en sucesivos pasos a través del hígado. Como resultado, es frecuente que un fármaco origine un número elevado de metabolitos; unos pueden ser inactivos, otros activos desde un punto de vista terapéutico, y otros activos desde un punto de vista tóxico (carcinógeno, teratógeno o simplemente tóxico). La variedad de metabolitos y la concentración de cada uno de ellos dependerán de la dotación enzimática de cada individuo.

De lo expuesto se desprende que los procesos de metabolización, junto con los de excreción, tienden a reducir la concentración del fármaco en el plasma y en la biofase, de manera que sus respectivas constantes contribuyen a definir la constante de eliminación (K_e). Como se ve en el capítulo 4, esta constante influye de manera decisiva en las concentraciones plasmáticas alcanzables en estado de equilibrio, pero dado que la biotransformación está sometida a una gran variación individual, es ella la que más contribuye a que dosis iguales consigan concentraciones plasmáticas distintas en individuos diferentes. Como proteínas que son, las enzimas metabolizadoras de fármacos pueden ver modificada su presencia y su actividad en razón de las variantes alélicas de sus correspondientes genes presentes en los diversos individuos. Ésta es la base del *polimorfismo genético*, cuyas consecuencias en las acciones de los fármacos se conocen cada vez mejor (v. cap. 8, V, 1).

2. Sistema oxidativo del microsoma hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta

2.1. Funcionamiento

Este sistema es, con mucho, el más utilizado en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar como por el número de fármacos que lo utilizan. El sistema se encuentra en la fracción microsómica del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el retículo endoplásmico liso; por lo tanto, para llegar hasta estas membranas e interactuar con los elementos que en ellas asientan, los fármacos deben tener cierto grado de lipofilia.

Las enzimas que intervienen son las monooxigenasas citocromo P450 (CYP), que se encuentran adosadas a la estructura membranosa del retículo. Utilizan una molécula de O_2, pero sólo emplearán un átomo para la oxidación del sustrato (por ello se denominan *monooxigenasas*), mientras que el otro será reducido para formar agua (por ello se designan *oxidasas mixtas*), merced a la presencia de un donante externo de electrones.

Las actividades del sistema monooxigenasa requieren la integridad de un flujo de electrones que es canalizado por la flavoproteína *NADPH-citocromo P450-reductasa* desde el NADPH hasta un complejo formado por el sustrato o fármaco unido a una hemoproteína denominada *citocromo P450*, del que se conocen múltiples variantes (v. más adelante). El proceso de oxidación se resume en la siguiente reacción:

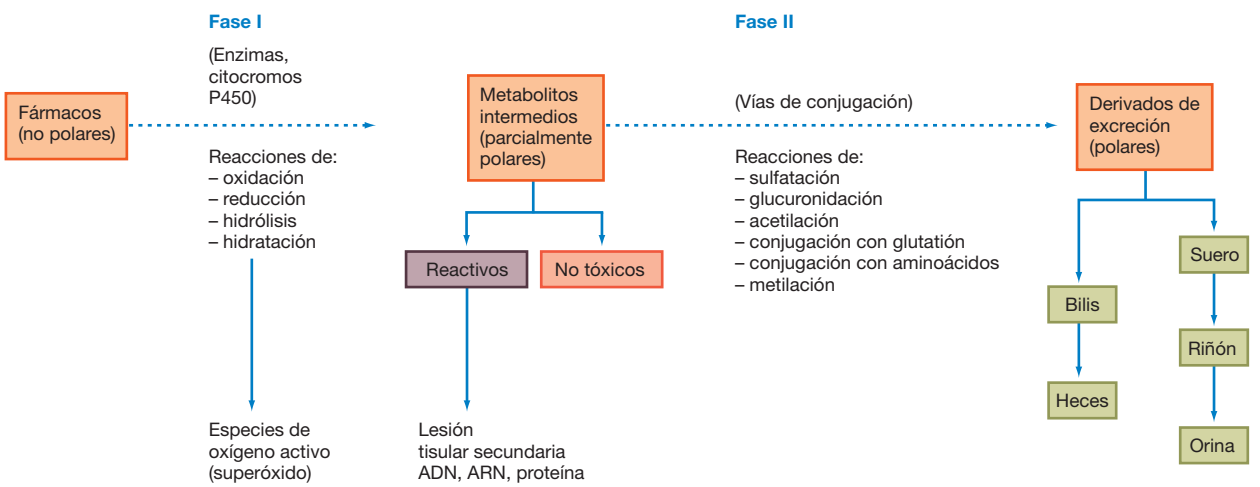


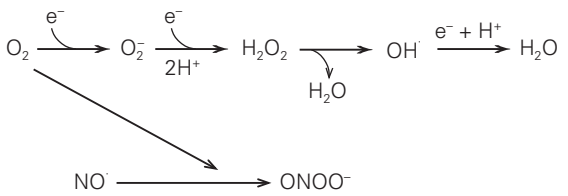
Figura 5-1. Fases del metabolismo de los fármacos.

$$\text{Fármaco} + \text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fármaco oxidado} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$$

La necesidad de NADPH como fuente de energía y de electrones exige que haya una estrecha asociación, dentro del retículo endoplásmico de la célula, entre los CYP y la NADPH-CYP-reductasa. En la figura 5-2 se ilustra el flujo de electrones en el sistema, hasta conseguir la oxidación del fármaco y la recuperación del CYP. En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la *NADH-citocromo b_5-reductasa* que transfiere el NADH al citocromo b_5.

Es importante resaltar que en este proceso de oxidación por el CYP está implicado también el proceso de formación de *radicales libres*.

Este término hace referencia a cualquier átomo o molécula que contiene uno o más pares de electrones desapareados. Algunas especies con oxígeno reactivo (ROS) son radicales libres, como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el óxido nítrico (N_2O) y el radical hidroxilo (·OH). El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) también es un reactivo importante, pero no es un radical libre. Las ROS se forman continuamente en la cadena respiratoria en la mitocondria, bien a través de la vía de la ciclooxigenasa, bien mediante enzimas celulares, como la xantinooxidasa, NADPH-oxidasa y citocromooxidasa. De este modo, a partir del oxígeno molecular la secuencia de reacciones es la siguiente:



La importancia del óxido nítrico en esta vía de oxidación se debe a su capacidad para reaccionar con el superóxido y formar peroxinitrilo, que es un radical libre.

Es cierto que los tejidos suelen tener mecanismos de defensa que les protegen de la acción tóxica de estos oxirradicales, como por ejemplo, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Sin embargo, si alguno de estos sistemas enzimáticos está sobresaturado, se acumularán los oxirradicales en los tejidos y los lesionarán.

2.2. Los citocromos P450

Las reacciones correspondientes a la fase I de metabolización, como se ha comentado, son catalizadas por multitud de enzimas, pero las más importantes son las monooxigenasas CYP, hemoproteínas que, al combinarse con el monóxido de carbono en su estado reducido, forma un complejo que absorbe luz a 450 nm. Se conocen alrededor de 200 CYP dife-

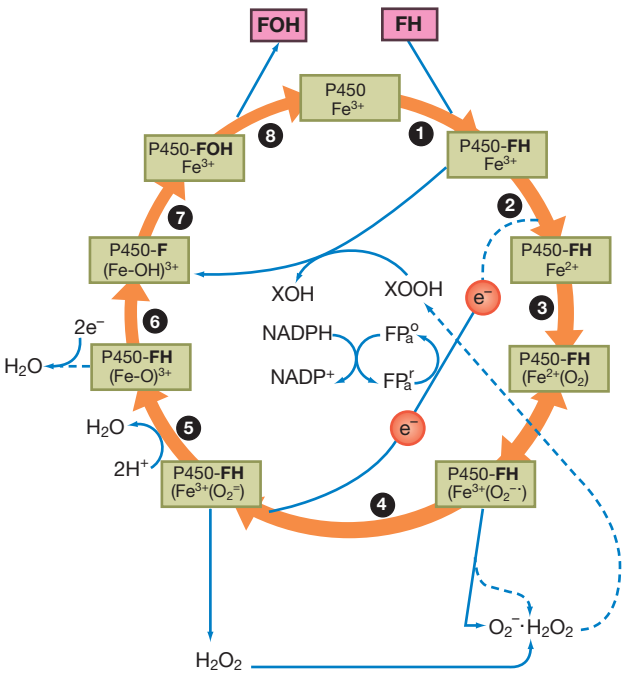


Figura 5-2. Esquema del mecanismo de acción del citocromo P450. El fármaco en forma reducida se une, en primer lugar, al citocromo P450 oxidado (Fe^{3+}); posteriormente, el citocromo P450 es reducido por la reductasa a citocromo P450-Fe^{2+}, y el complejo fármaco-citocromo P450 reducido interactúa con el O_2 molecular para formar un complejo terciario, el oxicitocromo P450 (O_2-P450-Fe^{2+}-FH); este complejo puede disociarse, dando lugar a un anión peróxido (O_2^-), regenerándose la hemoproteína férrica, citocromo P450-Fe^{3+}-FH. Además, el complejo recibe un segundo electrón para formar sucesivamente otros complejos, de modo que en definitiva un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo y el otro reacciona con dos protones para formar H_2O; el sustrato oxidado queda liberado y el citocromo P450 se regenera en forma férrica.

rentes, de los cuales alrededor de 50 están presentes en la especie humana (se han secuenciado 49 genes y 15 seudogenes). Se considera que todas estas formas de CYP provienen de un gen ancestral muy conservado, de más de 3.000 millones de años. Casi todos los tejidos de mamíferos, especialmente el hígado y el intestino delgado, poseen uno o más de estos citocromos que se localizan en varias organelas, aunque principalmente lo hacen en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias. Aunque algunas de las formas de CYP son específicas de un determinado sustrato, la mayoría de ellas, y en particular las del retículo citoplásmico, catalizan gran número de reacciones metabólicas a la vez. Asimismo, un mismo sustrato puede ser metabolizado por más una de estas formas.

Obviamente, los CYP participan en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como los esteroides, los eicosanoides, los ácidos grasos, los hidroperóxidos lipídicos, los retinoides y la acetona. Su importancia aumenta si se considera que estas enzimas son las causantes del 90% de las transformaciones que experimentan los fármacos en su metabolismo y que la mayoría de los más de 250.000 productos químicos ambientales son sustratos potenciales de las enzimas CYP: fármacos, disolventes orgánicos, pesticidas, tintes, hidrocarburos, alcoholes, antioxidantes, sustancias carcinógenas y multitud de sustancias naturales, como los alcaloides. Estas monooxigenasas representan, pues, una primera línea de defensa contra las sustancias xenobióticas, potencialmente tóxicas, que, al incrementar su hidrofilia, facilitan su excreción, como ya se ha comentado. En ocasiones, sin embargo, los metabolitos producidos en las vías metabólicas en que participan los CYP tienen mayor toxicidad, incluida la carcinógena, por lo que habrá que considerar la *potencia relativa* de su poder destoxificador frente a su capacidad de generar compuestos tóxicos, potencia que será un factor determinante de su potencial toxicidad.

Se agrupan en familias y subfamilias dependiendo de la analogía en su secuencia de aminoácidos, de tal manera que los CYP que presentan una analogía en el 40% de sus secuencias forman una familia, y cuando la analogía es superior al 55%, forman una subfamilia. Se nombran con el prefijo CYP, seguido del número que designa a la familia, una letra mayúscula que indica la subfamilia y un número que marca la forma individual. Así, CYP2D6 representa a la forma individual 6 de la subfamilia D, de la familia 2. Se conocen, al menos, 74 familias CYP. En la especie humana están descritas 18 familias, 42 subfamilias y más de 50 genes individuales. Los genes se designan con la misma nomenclatura que los citocromos, pero con letra *cursiva,* por ejemplo, *CYP2D6*. En la actualidad existe una base de datos construida recientemente y disponible en la red (Cytochrome P450 database; en: http://cpd.ibmh.msk.su).

Los CYP conocidos hasta el momento se dividen en cuatro clases dependiendo de cómo se liberan en el sitio catalítico los electrones procedentes de NADPH. Los de la clase I requieren tanto de NADPH reductasa como de la redoxina Fe-azufre como donadores de electrones. Las proteínas de la clase II necesitan únicamente P450 reductasa conteniendo FAD/FMN para la transferencia de electrones y las enzimas de la clase III son autosuficientes y no precisan de ningún dador de electrones. Por último, los CYP de la clase IV reciben los electrones directamente de NADPH.

El hígado contiene una gran cantidad de CYP450 localizados principalmente en el retículo endoplásmico. También existen CYP en la mucosa intestinal, riñón, pulmón, cerebro y piel, pero la mucosa intestinal es la que probablemente contribuye en mayor medida al metabolismo extrahepático de los fármacos.

La mayoría de las biotransformaciones de las sustancias xenobióticas se llevan a cabo por enzimas pertenecientes a las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Desde el punto de vista del metabolismo de los fármacos, los CYP3A4/5 metabolizan aproximadamente el 36% de todos los fármacos metabolizados por P450, seguidos de CYP2D6 (19%), CYP2C8/9 (16%), CYP1A2 (11%), CYP2C19 (8%), CYP2E1 (4%), CYP2A6 (3%) y CYP2B6 (3%) (tabla 5-2). Existen variantes alélicas de algunos de estos genes correspondientes a los CYP; las principales se exponen en el capítulo 8 (I, 1.1).

Aunque algunas de las formas del CYP son específicas de un determinado sustrato, la inmensa mayoría de ellas cataliza gran número de reacciones metabólicas a la vez; asimismo, un único sustrato puede ser metabolizado por más de una de estas formas. Este hecho es de capital importancia, puesto que la administración conjunta de dos fármacos que sean metabolizados por una misma forma CYP puede dar lugar a interacciones farmacológicas de cierta consideración (tabla 5-2 y v. cap. 11).

CYP3A4. Es la isozima CYP más abundante en la especie humana, responsable del metabolismo de más del 60% de los fármacos. Alrededor del 30% de la proteína CYP hepática y del 70% de la intestinal es CYP3A4. Actúa sobre el metabolismo de fármacos (psicotropos, antiarrítmicos, antagonistas del calcio, opioides, antihistamínicos, benzodiazepinas, antirretrovirales, inmunosupresores, antimicrobianos, antiulcerosos y anticonvulsivos) y de productos endógenos esteroideos (cortisol, testosterona, 17-estradiol, progesterona). La variabilidad interindividual en actividad CYP3A4 puede oscilar entre cinco y 20 veces debido a causas tanto genéticas como ambientales. En ella interviene también la presencia de productos inductores e inhibidores (tabla 5-2). A pesar de esta variabilidad interindividual, la actividad CYP3A4 muestra una distribución unimodal en la especie humana, lo que descarta la presencia de polimorfismos genéticos.

CYP2D6. Destaca por su marcado polimorfismo, habiéndose detectado hasta 70 variantes alélicas: funcionales, no funcionales, o de reducida funcionalidad. Son sustratos prototipo el dextrometorfano, el metoprolol, la debrosoquina y otros fármacos lipófilos, como algunos analgésicos, antiinflamatorios, antiarrítmicos y antidepresivos (tabla 5-2). En función de la funcionalidad global del CYP2D6, los individuos se clasifican en metabolizadores activos o pobres, y esto repercute ampliamente sobre la acción terapéutica o tóxica del fármaco, así como sobre las interacciones con fármacos capaces de inducir o inhibir el CYP.

CYP2C9. Es la principal enzima CYP2C de la especie humana. Metaboliza productos endógenos (ácido araquidónico) y muchos fármacos importantes: fenitoína, el anticoagulante warfarina, losartán, los hipoglucemiantes tolbutamida y glipizida (tabla 5-2), los antiinflamatorios ibuprofeno y diclofenaco. Muestra también polimorfismo genético que puede repercutir gravemente en la actividad de los hipoglucemiantes y de la warfarina.

Tabla 5-2. Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isozimas citocromo P450 (CYP) en la especie humana

Isozima CYP	Fármaco sustrato	Fármaco inductor	Fármaco inhibidor
CYP1A2	Amitriptilina, ATC, cafeína, clomipramina, clozapina, desipramina, diazepam, estradiol, eritromicina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, naproxeno, paracetamol, ropivacaína, tacrina, teofilina, zileutón	Fenitoína, fenobarbital, hidrocarburos aromáticos policíclicos, tabaco (humo), omeprazol, rifampicina	Cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, enoxacino, eritromicina, fluvoxamina, isoniazida, ketoconazol, omeprazol, paroxetina, quinolonas
CYP2B6	Artemisinina, benzfetamina, bupropión, ciclofosfamida, ifosfamida, ketamina, metadona, nevirapina, tamoxifeno, seligilina	Artemisinina, fenobarbital, rifampicina	Orfenadrina, tiotepa
CYP2C8	ATC, carbamazepina, diazepam, paclitaxel	Fenobarbital, rifampicina	Cimetidina, etopósido, nicardipino, tamoxifeno, verapamilo
CYP2C9/C10	Celecoxib, diclofenaco, fenitoína, fenobarbital, flurbiprofeno, losartán, naproxeno, piroxicam, tetrahidrocannabinol, tolbutamida, torasemida, *(S)*-warfarina	Rifampicina	Amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, fluvoxamina, sulfafenazona, zafirlukast
CYP2C19	Amitriptilina, ATC, citalopram, diazepam, fenitoína, fenobarbital, hexobarbital, imipramina, lansoprazol, mefobarbital, omeprazol, pentamidina, proguanilo, propranolol, topiramato	Artemisinina, rifampicina	Fluconazol, fluvoxamina, omeprazol, sufafenazol, tenipósido, topiramato, tranilcipromina
CYP2D6	Amitriptilina, bisoprolol, captopril, citalopram, clomipramina, clorpromazina, clozapina, codeína, debrisoquina, desipramina, dextrometorfano, dolansetrón, donepezilo, doxepina, encainida, esparteína, flecainida, flufenazina, fluoxetina, haloperidol, hidrocodona, imipramina, maprotilina, metadona, metanfetamina, metoprolol, mexiletina, mibefradil, morfina, nortriptilina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perfenazina, petidina, propafenona, propranolol, risperidona, tamoxifeno, timolol, tioridazina, tramadol, trazodona, venlafaxina	No se conocen hasta ahora	Amiodarona, celecoxib, cimetidina, clomipramina, desipramina, flufenazina, fluoxetina, haloperidol, metadona, mibefradil, paroxetina, propafenona, quinidina, ritonavir, sertralina, tioridazina
CYP2E1	Alcanos halogenados, alcoholes, anilina, benceno, cafeína, clorzoxazona, dapsona, enflurano, isoflurano, nitrosaminas, paracetamol, teofilina	Alcohol (crónico). Benzenos, isoniazida	Alcohol (agudo), disulfiram
CYP3A4	Alfentanilo, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amlodipino, amprenavir, astemizol, atorvastatina, benzfetamina, budesonida, busulfán, cannabinoides, carbamazepina, celecoxib, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clozapina, codeína, cortisol, ciclofosfamida, ciclosporina A, dapsona, delavirdina, dexametasona, dextrometorfano, doxazepam, digitoxina, diltiazem, disopiramida, docetaxel, donepezilo, doxorubicina, dronabinol, eritromicina, etinilestradiol, etopósido, etosuximida, felodipino, fentanilo, fexofenadina, flutamida, granisetrón, haloperidol, hidrocortisona, ifosfamida, imipramina, indinavir, isradipino, ketoconazol, lansoprazol, lidocaína, loratadina, losartán, lovastatina, metadona, mibefradil, miconazol, midazolam, navelbina, nelfinavir, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldepino, omeprazol, ondansetrón, paclitaxel, paracetamol, pravastatina, prednisona, propafenona, quinidina, quinina, retinoico (ácido), rifampicina, ritonavir, ropivacaína, saquinavir, sertralina, sufentanilo, tacrólimo, tamoxifeno, temazepam, tenopósido, teofilina, terfenadina, testosterona, THC, triazolam, troleandomicina, verapamilo, vimblastina, vincristina, *(R)* warfarina	Carbamazepina, dexametasona, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, glutetimida, mevirapina, primidona, raíz de San Juan, rifabituna, rifampicina, sulfinpirazona, troglitazona, troleandomicina	Amiodarona, amprenavir, cannabinoides, cimetidina, claritromicina, clotrimazol, ciclosporina, delavirdina, diltiazem, eritromicina, etinilestradiol, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, mibefradil, miconazol, nelfinavir, nicardipino, norfloxacino, propofol, quinina, ritonavir, saquinavir, sertralina, troleandomicina, verapamilo, zafirlukast
CYP3A5	Cafeína, diltiazem, midazolam	Dexametasona	Troleandomicina
CYP3A7		Se desconocen hasta ahora	Se desconocen hasta ahora

ATC: antidepresivos tricíclicos.
Modificada de Kashuba et al., 2006.

CYP1A2. Es responsable de los efectos secundarios de los hidrocarburos aromáticos, así como de otras sustancias tóxicas y cancerígenas. Se encuentra fundamentalmente en el hígado y entre sus sustratos, además de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, se encuentran las aminas aromáticas. Participa en el metabolismo de diversos fármacos, como paracetamol, cafeína y teofilina, y clozapina, entre otros. La mayoría de estos fármacos son también sustratos de otras formas CYP, por lo que sus vías metabólicas son complejas, dándose una gran producción de metabolitos a través de vías metabólicas alternativas. La carcinogénesis química provocada por la acción de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas y algunos compuestos nitroaromáticos se debe a la participación en su metabolismo de esta forma CYP.

CYP2C19. Metaboliza diversos productos terapéuticos como son los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), imipramina, propranolol, diazepam, etc. Algunos de los metabolitos son activos. Presenta polimorfismo genético. Se conocen 11 alelos de los que al menos 8 codifican enzimas con menor o nula actividad. Por eso hay metabolizadores normales y metabolizadores pobres (mayormente asiáticos). Su actividad puede ser inducida o inhibida de forma que siga el patrón de dosis génica.

CYP2E1. Está implicado en la biotransformación de la acetona, del etanol y anestésicos volátiles como halotano, enflurano, isoflurano y seroflurano (tabla 5-2). Son también sustratos el paracetamol y varias nitrosoaminas. Se conoce que con el paracetamol (que también se metaboliza mediante el CYP3A4) forma una quinoneimida reactiva que es capaz de unirse a proteínas renales y hepáticas, y provocar necrosis. Los valores de CYP2E1 se inducen por el propio etanol y la acetona, así como por pirazol e isoniazida, pero también pueden aumentar su actividad catalítica ciertos estados patológicos, como la diabetes y la desnutrición.

2.3. Regulación de la expresión de citocromos P450

Puesto que existen múltiples formas de CYP, existen también mecanismos muy diversos de regulación de su expresión. El más común actúa en la transcripción de la proteína. Algunas formas se expresan en el individuo de manera constitucional, pero otras lo hacen de acuerdo con el sexo o el tejido en que se encuentran, o según la fase de desarrollo, y finalmente la transcripción de algunos puede ser provocada por otras sustancias químicas (fármacos, hormonas o productos ambientales). Por todos estos motivos, existe una enorme variación interindividual en el modo e intensidad con que tanto los sustratos endógenos como los xenobióticos son metabolizados. Los cambios de actividad transcripcional que experimentan ciertos citocromos durante el desarrollo, en función del sexo o por causa de inducción, tendrán una repercusión clínica evidente, que es analizada en los capítulos 8, 9 y 10.

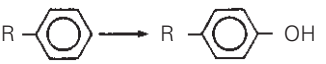
2.4. Reacciones oxidativas

Son muy variadas y pueden afectar a diversos radicales.

a) Hidroxilación de cadenas laterales alifáticas; el producto formado es un alcohol que posteriormente podrá convertirse en aldehído:

$$R—CH_2—CH_3 \rightarrow R—CHOH—CH_3$$

b) Hidroxilación de un anillo aromático:



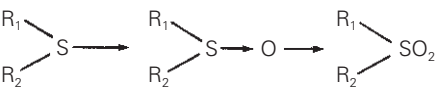
c) Desalquilación oxidativa de grupos alquilos asociados a grupos N, O y S; se suprimen radicales alquilo, que se convierten en sus respectivos aldehídos:

$$R—NH—CH_3 \rightarrow R—NH_2 + HCHO$$
$$R—O—C_2H_5 \rightarrow R—OH + CH_3—CHO$$
$$R—S—CH_3 \rightarrow R—SH + HCHO$$

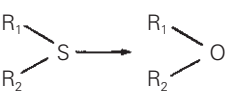
d) Desaminación oxidativa: el O sustituye a un grupo $—NH_2$; no debe confundirse con la monoaminación oxidativa, que es una oxidación mitocondrial.

$$R—CH_2—\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}—NH_2 \rightarrow R—CH_2—CO—CH_3 + NH_3$$

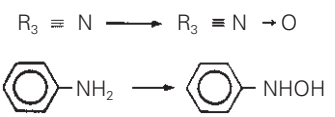
e) Formación de sulfóxidos: introducción de O en un radical tioéter:



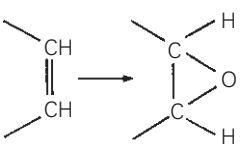
f) Desulfuración: sustitución de S por O:



g) Oxidación e hidroxilación de aminas:



h) Epoxidación: adición enzimática de oxígeno a través de un doble enlace. Probablemente es el método inicial del ataque oxidativo sobre un sistema aromático, ya que el epóxido (cuya existencia puede ser brevísima) puede ser convertido en fenol, en un dihidrodiol o ser conjugado con glutatión:



3. Oxidaciones extramicrosomales

Se producen intracelularmente, por lo general en las mitocondrias.

a) Alcohol y aldehído deshidrogenasas: son enzimas poco específicas que oxidan diversos alcoholes y aldehídos, por ejemplo, el alcohol etílico o los aldehídos formados tras la acción de la mono-

aminooxidasa sobre las aminas biógenas (v. fig. 16-4). Su coenzima es la NAD.

$$R—CH_2OH \rightarrow R—COOH$$

b) Oxidación de purinas: a este grupo pertenecen la xantinooxidasa y otras oxidasas que oxidan purinas metiladas.

c) Monoaminooxidasas (MAO): son flavoproteínas mitocondriales entre las que destacan las que oxidan la noradrenalina, 5-hidroxitriptamina y otras aminas biógenas (v. figs. 16-4 y 20-4).

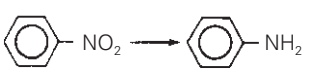
$$R—CH_2—NH_2 \rightarrow R—CHO + NH_3$$

d) Deshalogenación.

4. Reducciones

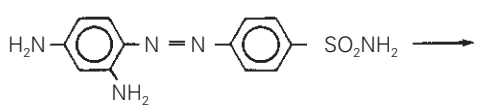
Se llevan a cabo en la fracción microsómica hepática, en otros tejidos y en las bacterias intestinales.

a) La nitrorreducción en el hígado puede realizarse mediante, por lo menos, cuatro procesos enzimáticos: CYP reductasa, NADPH-citocromo C reductasa, xantinooxidasa y una reductasa no identificada. La reacción puede tener lugar en otros tejidos y en bacterias intestinales. Ejemplos: cloranfenicol, niridazol, nitrobenceno:

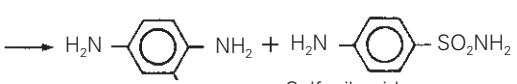


Nitrobenceno Anilina

b) La azorreducción actúa sobre diversos colorantes azoicos, entre los que destaca, por su importancia histórica, el prontosil; su transformación por azorreducción produjo la sulfanilamida, primera sulfamida:



Prontosil rojo



Sulfanilamida

La azorreducción se puede realizar en el microsoma hepático, con intervención del CYP o sin ella, en otros tejidos y en las bacterias intestinales.

c) Algunos aldehídos son reducidos a alcoholes por alcohol deshidrogenasas: hidrato de cloral → tricloro-etanol.

5. Hidrólisis

Las reacciones de hidrólisis son producidas por hidrolasas que se encuentran ampliamente distribuidas en el plasma y los tejidos. Según el carácter del enlace hidrolizado pueden ser: *a) esterasas* (enlace éster); *b) amidasas* (enlace amido); *c) glucosidasas* (enlace glucosídico), o *d) peptidasas* (enlace peptídico: aminopeptidasa o carboxipeptidasas). La riqueza de distribución de algunas de estas enzimas influye en la rápida inactivación de los compuestos que posean estos enlaces; por ejemplo, la acetilcolina, péptidos con función autacoide (quininas) o con otra función (met-encefalina).

6. Reacciones de conjugación

Las enzimas que participan en la fase II del metabolismo de los fármacos son las responsables de la inactivación de los metabolitos activos o inactivos formados en la fase I, produciendo sustancias que pueden ser eliminadas fácilmente del organismo. Aunque las reacciones de la fase II son básicamente reacciones de destoxicación, en ocasiones el compuesto conjugado puede ser activo (p. ej., la morfina-6-glucurónido) o tóxico.

Las reacciones de conjugación más habituales son las realizadas por las siguientes enzimas: glucuronil transferasas, N-acetil transferasas, metiltransferasas, sulfotransferasas, y glutatión transferasas.

6.1. Glucuronidación

La fracción soluble del hígado contiene enzimas que catalizan la síntesis del ácido uridindifosfato glucurónico (UDPGA) a partir de la glucosa:

$$\text{Glucosa-1-P} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDPG} + \text{P-P}$$
$$\text{UDPG} + 2\text{NADP}^+ + H_2O \rightarrow \text{UDPGA} + 2\text{NADH} + 2H^+$$

El UDPGA sirve como donador del ácido glucurónico para varios aceptores, ya que se combina con el fármaco o con el metabolito. Las enzimas de este proceso se denominan *UDP-glucuronil transferasas* (UGT) y se encuentran en los microsomas del hígado y de otros tejidos:

$$\text{UDPGA} + R—OH \xrightarrow{\text{UGT}} \text{UDP} + R—O—\text{glucurónido}$$

La transferencia enzimática de la molécula de carbohidrato del UDPGA puede ocurrir con aquellos compuestos que contengan en su estructura grupos —OH, —NH_2, —COOH y —SH. Si el fármaco o su metabolito posee un grupo alcohólico (fenólico o alifático), se formará un glucurónido hemiacetal, y si posee un grupo carboxílico, el enlace será éster. Puede conjugarse también con aminas aromáticas y grupos sulfhidrilo; en todas estas reacciones hay un ataque nucleófilo por el átomo rico en electrones (oxígeno, nitrógeno o azufre) sobre el C-1 del ácido glucurónico del UDPGA. Los fármacos participan de los mismos mecanismos de glucuronidación que los sustratos fisiológicos (p. ej., esteroides, bilirrubina [UGT1A1] o tiroxina).

La capacidad para glucuronizar una gran cantidad de sustancias estructuralmente diferentes se debe, en parte, a la existencia de distintas formas de UGT que son reguladas, como ocurre con los CYP, de forma independiente. Las UGT forman una superfamilia genética que comprende al menos tres familias

diferentes, ya que entre ellas hay más del 50% de divergencia en sus secuencias de aminoácidos: UGT1A, UGT2A y UGT2B.

De ambas familias genéticas derivan más de 40 subfamilias, de las cuales 14 se localizan en el hígado humano. El sistema de nomenclatura es análogo al de los CYP, dividiendo las familias en subfamilias y formas individuales. Para poder conocer y evaluar la especificidad y diversidad de las UGT se dispone de una base de datos sobre las diferentes formas y los más de 350 sustratos que catalizan estas familias de enzimas, que está disponible en la red (www.annualreviews.org). La mayoría de las transferasas cataliza un amplio espectro de sustratos y varias son específicas para algunos de ellos.

Al igual que ocurre con los CYP, existe una superposición en la especificidad de sustratos catalizados por estas enzimas, de modo que una UGT metaboliza varios sustratos diferentes y un mismo sustrato puede ser metabolizado por más de una UGT. Aunque la glucuronidación tiene lugar preferentemente en el hígado, algunas isoformas de UGT se expresan abundantemente en órganos extrahepáticos (estómago, intestino delgado, colon, riñón, próstata). Así UGT1A1 se expresa altamente en el intestino delgado, UGT2B7 en el hígado y el riñón de forma similar, y en parte en el intestino delgado, mientras que UGT 1A7, 1A8 y 1A10 lo hacen exclusivamente en órganos extrahepáticos. Existe una gran variabilidad interindividual en la expresión de una isozima, que puede ser de hasta 30 veces. Las UGT se expresan también de forma polimorfa y pueden ser sometidas a procesos de inducción e inhibición, como ocurre con los citocromos.

En la tabla 5-3 se indican los principales fármacos que en la especie humana son glucuronizados intensamente. Los compuestos lipofílicos que se introducen en el organismo a través de la dieta se absorben y difunden a los diferentes tejidos; la crítica localización de las UGT hace que éstas puedan tener un doble papel en los procesos de absorción: por una parte, el material digestivo puede ser transformado en glucurónidos solubles en agua y permanecer en la luz intestinal y, por otra, pueden ser reabsorbidos y transportados al riñón para su excreción o llegar al conducto biliar para su eliminación.

Tabla 5-3. Ejemplos de algunos de los fármacos en que se lleva a cabo el proceso de glucuronidación en la especie humana

Fármaco	Glucurónido
Ácido clofíbrico	Acilglucurónido
Ácido salicílico	Glucurónido fenólico
	Acilglucurónido
Alclofenaco	Acilglucurónido
Alprenolol	Hidroxiglucurónido
Amitriptilina	N-glucurónido
Cloranfenicol	Hidroxiglucurónido
Codeína	Hidroxiglucurónido
Diflunisal	Acilglucurónido
Fenoprofeno	Acilglucurónido
Ketoprofeno	Acilglucurónido
Ketorolaco	Acilglucurónido
Ketotifeno	N-glucurónido
Lamotrigina	N-glucurónido
Lorazepam	Hidroxiglucurónido
Morfina	Glucurónido fenólico
	Hidroxiglucurónido
Naloxona	Glucurónido fenólico
S-naproxeno	Acilglucurónido
Oxazepam	Hidroxiglucurónido
Oxprenolol	Hidroxiglucurónido
Paracetamol	Glucurónido fenólico
Probenecid	Acilglucurónido
Propofol	Glucurónido fenólico
Temazepam	Hidroxiglucurónido
Valproato	Acilglucurónido
Zidovudina	Hidroxiglucurónido

6.2 Acilación

Consiste en la incorporación de un radical acilo (a menudo, acetilo) a los radicales amino o carboxilo de los fármacos, por la influencia de aciltransferasas y la intervención de derivados de la coenzima A (CoA-SH).

a) Acetilación de aminas a partir del acetil-S-CoA (para aminas alifáticas y aromáticas, sulfamidas, hidrazinas e hidrazidas):

$$CH_3CO\text{-}S\text{-}CoA + R\text{-}NH_2 \xrightarrow{\text{N-acetil transferasa}} \rightarrow CoA\text{-}SH + R\text{-}NH\text{-}COCH_3$$

El proceso requiere la acetilación previa de la N-acetil transferasa.

b) Acilación de ácidos carboxílicos:

$$CoA\text{-}SH + R\text{-}COOH \xrightarrow{\text{Enzima activadora}} R\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + H_2O$$

$$R\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + H_2NCH_2COOH \xrightarrow{\text{Acil transferasa}} \rightarrow CoA\text{-}SH + R\text{-}CO\text{-}HNCH_2COOH$$

Las N-acetil transferasas se encuentran en muchos tejidos: hígado (tanto hepatocitos como células reticuloendoteliales), células de mucosas (p. ej., gastrointestinal), uréter, vejiga y pulmón.

En la especie humana se conocen dos formas distintas de esta enzima, denominadas NAT1 y NAT2, con una especificidad diferente en los sustratos que metabolizan. NAT1 acetila el ácido p-aminobenzoico y el ácido 7-aminosalicílico, mientras que la NAT2 es específica para la isoniazida y sulfametazina, entre otros. Ambas formas son enzimas polimórficas que dan origen a los grupos de acetiladores rápidos y lentos con gran importancia en el metabolismo de muchos fármacos de uso frecuente (v. cap. 8).

6.3. Conjugación con glutatión

La mayor parte del tripéptido glutatión (glutamil-cisteinil-glicina) intracelular existe en la forma tiol (GSH). El GSH es un fuerte nucleófilo que inactiva fármacos electrófilos y carcinógenos mediante la formación de conjugados catalizados

por las glutatión transferasas (GST). Existen muchas formas de GST que se encuentran localizadas principalmente en el citosol, aunque algunas se hallan en las mitocondrias.

Las GST de mamíferos se dividen fundamentalmente en cinco clases: alfa, mu, pi, theta y sigma. Las formas individuales de estas enzimas están formadas por subunidades que pueden ser idénticas o diferentes, originando por lo tanto formas homodímeras o heterodímeras. Cada subunidad tiene actividad catalítica que es independiente de otras subunidades, si bien los monómeros en estado disociado carecen de actividad alguna. Su nomenclatura consiste en anteponer a las letras GST una letra minúscula que indica la especie a la que pertenece la enzima (h se corresponde con humano) y posponer una letra mayúscula correspondiente a la clase que pertenece (A, M, P, T o Z). Esto va seguido de un número ordinal que se corresponde con la subfamilia; se termina con una letra minúscula correspondiente a la variante alélica de que se trate (existen variantes alélicas dentro de cada subfamilia). Por ejemplo, en la forma hGSTM1a, la «a» se refiere a la forma homodímera en la cual ambas subunidades provienen de la variante alélica a de la clase mu de la subfamilia 1.

La regulación de la expresión de las GST es diferente para cada tejido y tipo de células. Las enzimas de la clase theta predominan en el hígado y riñón, y en mucha menor medida en el pulmón. El hígado contiene concentraciones muy elevadas de las enzimas de la clase alfa y muy pequeñas de las de la clase pi, mientras que en el intestino la situación es la contraria, abundan las de clase pi, pero hay muy pocas alfa.

Cada una de las GST es activa para un espectro diferente de sustancias electrófilas y las distintas isozimas desempeñan un papel diferente en la destoxificación de carcinógenos y contaminantes ambientales. Aunque la actividad funcional de las GST es la destoxificación de xenobióticos, incluidos los fármacos y productos cancerígenos, en ocasiones provocan la producción de metabolitos activos capaces de reaccionar con el ADN e iniciar la carcinogénesis. Estas enzimas son también inducibles por diferentes sustancias xenobióticas.

6.4. Conjugación con radicales sulfato

La conjugación con sulfato es una vía importante de la biotransformación de grupos fenólico y de grupos hidroxiloalifáticos, así como de ciertos neurotransmisores, ácidos biliares e hidroxilaminas orgánicas. Las enzimas responsables de la conjugación con sulfato son las sulfotransferasas. La reacción se lleva a cabo en el hígado y requiere una activación previa del SO_4^{2-}:

$$2\ ATP + SO_4^{2-} \rightarrow 3'\text{-fosfoadenosil-}5'\text{-fosfosulfato} + \\ + ADP + P{-}P$$

$$R{-}OH + FAFS \rightarrow R.OSO_3^- + FAF$$

Las sulfotransferasas (SULT) incluyen enzimas que catalizan la sulfatación de los xenobióticos con carácter fenólico, así como catecolaminas, estrógenos y esteroides. Las SULT tienen el mismo tipo de nomenclatura que los CYP, y se dividen en familias y subfamilias según la similitud entre sus secuencias de aminoácidos. Las SULT conocidas en mamíferos están clasificadas en cinco familias distintas. Las enzimas incluidas en las familias SULT1 y SULT2 transfieren el grupo sulfato al radical hidroxilo de los fenoles y alcoholes, respectivamente. Una forma SULT puede participar en el metabolismo de varios sustratos distintos, pero la mayoría de ellas muestran preferencia por algún tipo de sustrato en especial. Una de las formas más importantes es la SULT1A3, responsable de la sulfatación de las catecolaminas.

6.5. Metilación

Consiste en la adición de radicales metilo a moléculas farmacológicas, mediante la intervención de las metiltransferasas (MT) que se encuentran en muchos tejidos: hígado, glándulas suprarrenales, cerebro, etc. El grupo metilo ha de ser previamente activado en forma de S-adenosilmetionina (S-AM).

$$\text{Metionina} + ATP \rightarrow \text{S-adenosilmetionina} + P\text{-}Pi + Pi$$

Al ceder el grupo metilo, la S-AM se convierte en sulfoadenosilhomocisteína, que se hidroliza en adenosilcisteína y homocisteína.

Hasta la fecha se conocen más de 100 metiltransferasas diferentes. Estas enzimas participan en la metilación de moléculas pequeñas, como fármacos, neurotransmisores y hormonas, así como también de macromoléculas, como proteínas, ADN y ARN. Su clasificación se hace sobre la base del tipo de metilación que llevan a cabo, ya sea O-metilación, S-metilación o N-metilación, de manera que cada grupo de enzimas se define según sea el tipo de sustrato que acepta el grupo metilo.

O-metiltransferasas (COMT). La COMT fue la primera MT que se caracterizó bioquímicamente. Desempeña un papel importante en la biotransformación de compuestos que llevan en su molécula el grupo catecol y fenol, ya sean endógenos, como las catecolaminas y estrógenos, o exógenos, como el antihipertensivo metildopa. Aunque originariamente se describió como una enzima citosólica, hoy se sabe que existe una forma COMT unida a la membrana. Parece que un mismo gen, con dos sitios de transcripción, codifica ambas formas. La forma citosólica se expresa fundamentalmente en el hígado y el riñón, mientras que la que está unida a la membrana se encuentra principalmente en el cerebro.

S-metiltransferasas. Esta metilación es una vía importante de la biotransformación de la mayoría de los compuestos que contienen azufre en su molécula. Es el caso de la tiopurina metiltransferasa (TMPT) que cataliza los citostáticos 6-mercaptopurina, azatioprina y 6-tioguanina, y de la tiol metiltransferasa (TMT). Al menos, se conocen tres S-metiltransferasas diferentes. Se han descrito polimorfismos de la TMPT.

N-metiltransferasas. La N-metilación es una vía común del metabolismo de la mayoría de los neurotransmisores y hormonas. Así, la feniletanolamina N-metiltransferasa cataliza la N-metilación de noradrenalina a adrenalina, enzima que se encuentra fundamentalmente en la médula suprarrenal y en unos pocos núcleos del SNC. Otras N-metiltransferasas también catalizan sustancias endógenas, como la histamina N-metiltransferasa (HNMT), una amina citosólica que participa en la metilación de compuestos heterocíclicos relacionados estructuralmente con la histamina. Otra enzima de este tipo, la nicotinamida N-metiltransferasa (NNMT), cataliza la metilación de nicotinamida y compuestos piridínicos. Es una enzima citosólica que se encuentra en el hígado humano y participa en el metabolismo del ácido nicotínico. La importancia de este proceso no lo es tanto por el metabolismo de este ácido, sino por el hecho de que el ácido nicotínico se convierte *in vivo* en nicotinamida, necesaria para la formación del dinucleótido ni-

cotinamida-adenina, por lo que esta NMT contribuye potencialmente a la regulación de aquellas reacciones que dependen de NAD; esto significa que la importancia funcional de esta enzima va más allá de su participación en el metabolismo de sustancias xenobióticas.

6.6. Conjugación con ribósidos y ribósido-fosfatos

Se forman ribonucleósidos y ribonucleótidos con fármacos análogos de las purinas y pirimidinas. La reacción es indispensable para que el compuesto adquiera actividad biológica.

6.7. Otras conjugaciones

La glucosidación consiste en la conjugación con glucosa. La glicocola forma conjugados con ácidos aromáticos para formar ácidos hipúricos, previa formación de aril-CoA; otros donadores son el radical glutamil y la ornitina.

II. FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

1. Concepto

De los cuatro procesos cinéticos, es la biotransformación la que se encuentra sometida en mayor medida a la acción modificadora de factores muy diversos: *a)* temporales, como la edad; *b)* genéticos, como el sexo y el control genético de la dotación enzimática; *c)* fisiológicos, como el embarazo; *d)* ambientales, en función de la exposición a contaminantes ambientales; *e)* dietéticos, en función del tipo de dieta consumida y de los contaminantes alimentarios; *f)* estados patológicos, como la insuficiencia hepática, y *g)* interacciones con otros fármacos capaces de modificar el metabolismo.

Así se explica que sean los procesos de biotransformación los principales responsables de las variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas tras una misma dosis y de las variaciones en el curso del tratamiento en un mismo paciente.

La influencia de la edad, el sexo, los factores genéticos y la dieta sobre la metabolización de los fármacos se analizan ampliamente en el capítulo 8, y la influencia de los procesos patológicos en el capítulo 9.

2. Estimulación del metabolismo de los fármacos: inducción enzimática

2.1. Concepto y mecanismos generales

En el curso de la evolución, las especies animales, incluida la humana, que han estado expuestas a múltiples agentes químicos extraños a ellas (xenobióticos), han desarrollado la capacidad de transformarlos en productos más hidrosolubles para facilitar su eliminación del organismo mediante la actividad de las diversas enzimas biotransformantes. Muchas de estas enzimas se encuentran habitualmente en concentraciones celulares muy bajas, pero su concentración puede aumentar de manera sustancial en respuesta a xenobióticos específicos, incluidos los fármacos, los productos ambientales con capacidad contaminante, los agentes cancerígenos, etc. Esta estimulación específica de la concentración de enzima se denomina inducción enzimática y se debe mayoritariamente, aunque no siempre, a un incremento de la síntesis de enzima como consecuencia de la activación de la transcripción nuclear. Esta inducción enzimática ocurre de forma muy destacada en el hígado, como es natural, pero también se produce en otros órganos relacionados con la excreción, como son el pulmón, el riñón, la piel o el epitelio intestinal.

Si bien todas las enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos son susceptibles de ser inducidas, las más estudiadas y conocidas son las CYP, las UGT y las GST.

La mayoría de los inductores (especialmente los de tipo hidrocarburos aromáticos, barbitúricos y etanol) son capaces de estimular su propio metabolismo (lo que puede originar fenómenos de tolerancia), además de provocar el metabolismo de otros fármacos. Puesto que las diversas formas de CYP presentan gran versatilidad en los sustratos que catabolizan, un inductor puede provocar un aumento en el metabolismo de varias sustancias y, a su vez, una reacción catabólica puede ser inducida por más de una sustancia inductora (tabla 5-2). Además, la mayoría de las sustancias inductoras de CYP inducen también los sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización. Por ejemplo, el fenobarbital y el 3-metilcolantreno son inductores de algunas formas de glucuronil transferasa y glutatión transferasa. A menudo, el grado de inducción de los CYP es superior al de las enzimas de los procesos de conjugación, por lo que puede ocurrir que se produzca un desequilibrio entre la generación de metabolitos producidos en reacciones de fase I (algunos de ellos, tóxicos) y la velocidad a la cual dichos metabolitos reactivos pueden ser inactivados por las reacciones de conjugación.

La inducción requiere una síntesis *de novo* de proteínas, es decir, que el proceso de inducción consiste en un aumento en la síntesis de la enzima y no en una activación de la enzima latente. El aumento en la síntesis de proteína depende de la concentración de los ARNm que codifican dicha proteína, lo cual es, a su vez, un reflejo de la velocidad de transcripción del gen, así como de la velocidad de degradación del ARNm. En la mayoría de los casos, la inducción de las enzimas CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. En algunos casos también intervienen mecanismos no transcripcionales, como pueden ser cambios en la velocidad de traducción de los ARNm ya existentes o en la estabilización de la proteína por el propio agente inductor (caso del etanol).

2.2. Inducción de citocromo P450

La inducción es selectiva, de modo que los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos. Con excepción del etanol, que induce el gen *CYP2E1* por un mecanismo postranscripcional, el resto de los agentes son inductores de CYP porque actúan directamente en el proceso de transcripción génica. Son muchos, aunque no todos, los genes pertenecientes a las familias CYP que pueden ser activados en la fase de transcripción por agentes químicos capaces de inducir su expresión por mecanismos que implican la activación de proteínas específicas intracelulares. Estas proteínas se comportan como receptores nucleares, a excepción del receptor Ah, que es un factor de transcripción. Una vez asociado el ligando xenobiótico al receptor, el complejo se traslada al núcleo, donde interactuará con un *elemento de respuesta* específico situado en el gen de un determinado CYP (fig. 5-3). En la tabla 5-4 se especifican las principales clases de estos receptores.

a) Receptor AHR (aryl hydrocarbon receptor). Es una proteína «*helix-loop-helix*» básica que pertenece a la familia PAS de los factores de transcripción. Sus ligandos comprenden los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las dioxinas, y la inducción transcripcional que producen se expresa en *CYP1A1, CYP1A2* y *CYP1B1,* así como en otros genes de enzimas metabolizadoras de fase II. Cuando no hay ligando, AHR se encuentra en el citoplasma formando complejo con proteínas chaperones (el dímero HSP90, ARA9 y p23) que estabilizan al receptor. Al fijarse el ligando, las proteínas se separan y el complejo ligando-AHR se traslada al núcleo donde forma un heterodímero con el translocador ARNT, y este heterodímero se fija a los elementos de respuesta a xenobióticos (XRE) de los genes *CYP* (fig. 5-3 A).

La fijación de AHR a ARNT y la posterior fijación a XRE pueden ser inhibidas competitivamente por otra proteína PAS denominada represor de AHR. En la transducción de señales por AHR también intervienen las vías de la proteína cinasa C y tirosincinasa en su acción final sobre la transducción nuclear.

b) Receptor PXR (pregnane X receptor). El receptor PXR (llamado también SXR y PAR) es un receptor nuclear que media la inducción de los genes *CYP3A4* y *CYP3A7* (en menor grado *CYP2C8* y *CYP2C9*), así como las carboxilesterasas HCE-1 y HCE-2. Sus ligan-

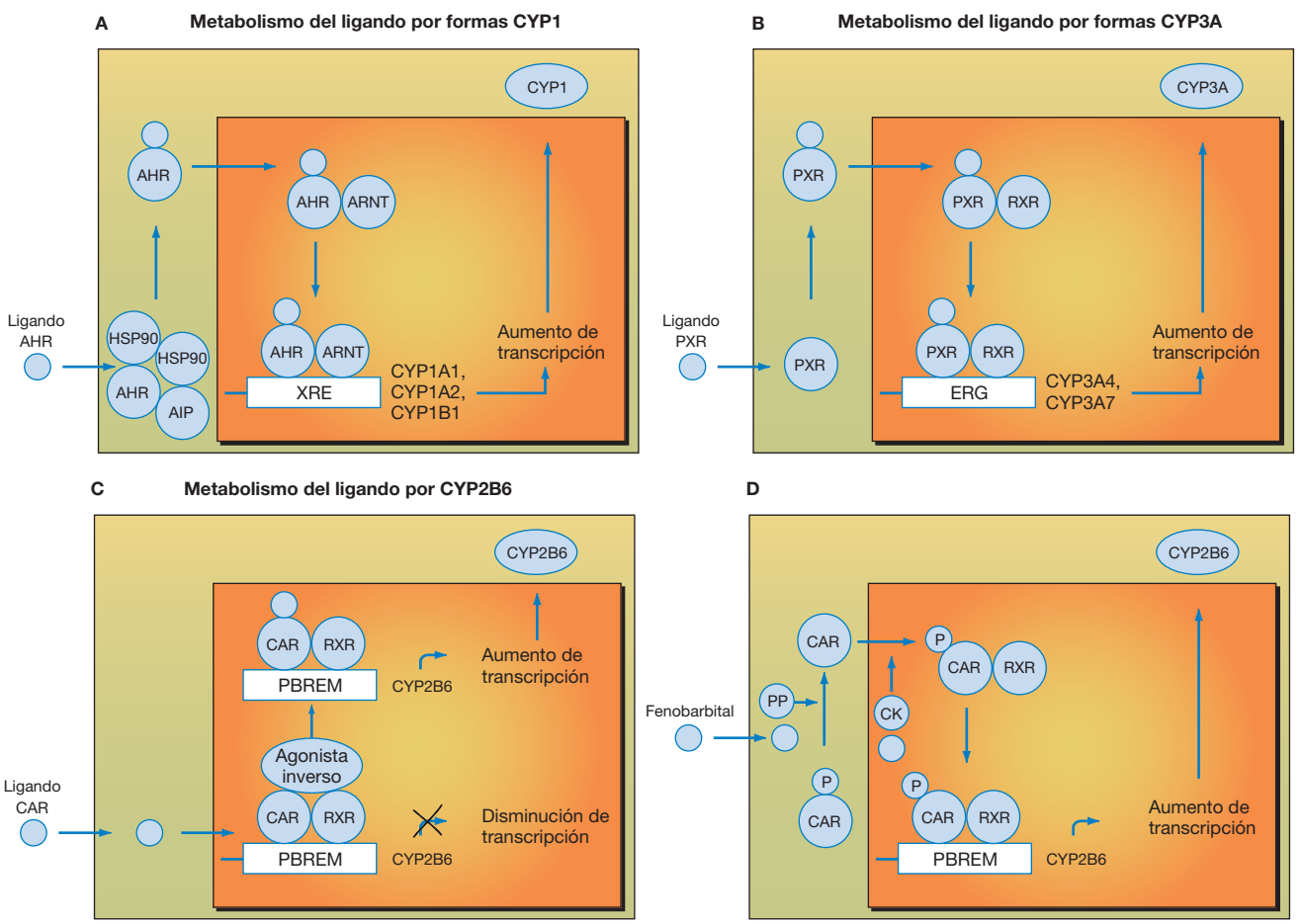


Figura 5-3 A-D. Modelos esquemáticos de los procesos de inducción enzimática provocados por ligandos de categoría diversa. (V. la explicación en el texto.)

Tabla 5-4. Inducción de citocromo P450 (CYP) mediada por receptores

Xenobiótico inductor	Receptor	Respuesta de CYP prototipo (hígado de rata)	Ligando endógeno representativo
Hidrocarburos aromáticos	Ah[a]	1A1, 1A2, 1B1	
Dexametasona	PXR	3A1, 3A2, 3A3	Corticosterona, pregnenolona
Fenobarbital	CAR	2B1, 2B2	Androstanol, androstenol
Derivados de fibrato	PPAR-α	4A1, 4A2, 4A3	Ácido linoleico, fibrato, ácido araquidónico
Colesterol	LXRα	7A1	24(S)-hidroxicolesterol
Ácidos biliares	FXR	7A1	Ácido quenodesoxicólico
Hormona tiroidea	TR	P450-reductasa	Hormona tiroidea

[a] Miembro de la familia PAS.

dos comprenden un amplio número de compuestos endógenos y exógenos; entre los endógenos se encuentran las hormonas esteroideas y sus metabolitos (progesterona, estrógenos, corticoides, 5β-pregnano, androstanol). Entre los exógenos, compuestos de la dieta (carotenoides, cumestrol, la hiperforina de la hierba de San Juan) y los fármacos esteroides sintéticos (p. ej., dexametasona), rifampicina, fenobarbital, nifedipino, clotrimazol, mifepristona y metirapona. Muchos de los ligandos de PXR lo son también del receptor CXR que se comenta más adelante.

El complejo ligando-PXR forma un heterodímero con el receptor retinoide Xα (RXRα) y transactiva los elementos ER6 de los genes *CYP*. La fijación de PXR/RXR a ER6 va seguida de reclutamiento de proteínas coactivadoras (p. ej., SRC-1). PXR y RXRα son también activados por el receptor glucocorticoide (GR), y de este modo la activación de GR por parte de los glucocorticoides como la dexametasona provoca la inducción de pXR/RXR y el consiguiente aumento en la inducción de CYP3A4 provocada por los ligandos exógenos y endógenos. La IL-6 deprime o inhibe la expresión de PXR y del receptor CAR que se explica a continuación (fig. 5-3 B).

c) Receptor CAR (constitutively active receptor). Inicialmente como un activador constitutivo de los elementos de respuesta del ácido retinoico (RARE), entendiendo por «constitutivo» el hecho de ser capaz de activar RARE y otros elementos de respuesta sin tener que estar previamente unido a un ligando. La activación de CAR provoca la inducción de CYP2 (B6, C8, C9) y CYP3A4. Su ligando natural es el 5β-pregnano, pero el fenobarbital, arquetipo clásico de fármacos inductores, provoca la inducción de varios miembros de la familia CYP2B y, en menor grado, de las familias 2A, 2C y 3A.

La acción del CAR es compleja porque, como se ha indicado, actúa de manera constitutiva sin necesidad de ser previamente activado por un ligando. Requiere la presencia de un coactivador nuclear, el SRC-1, que se fija a él; esta fijación es facilitada por agonistas y desactivada por los agonistas inversos. Al igual que el PXR, CAR ha de unirse de manera heterodímera al RXR; el complejo CAR/RXR se une a elementos del ADN: al PBREM *(phenobarbital-responsive enhancer module)* de los genes *CYP2B* o al elemento ER6 del gen *CYP3A4* (fig. 5-3 C).

La acción inductora del fenobarbital mediada por CAR no requiere la fijación previa del fármaco a CAR, ya que no es capaz de actuar como ligando suyo. Es posible que el fenobarbital actúe suprimiendo la acción inhibidora endógena que los ligandos naturales, agonistas inversos, están ejerciendo al disociar el complejo CAR/RXR del coactivador SRC-1. El fenobarbital y demás fármacos inductores que actúan como él suprimen esta acción inhibidora, es decir, producen una *«desrepresión»*. Adicionalmente, el fenobarbital facilita también el traslado de CAR al núcleo y es capaz también de ejercer su acción inductora dentro del propio núcleo. Estos mecanismos dependen también del estado de fosforilación de CAR (fig. 5-3 D).

d) Receptor PPAR-α (peroxisome proliferator activated receptor). Las enzimas CYP4A catalizan la oxigenación de diversos ácidos grasos, incluido el ácido araquidónico y sus derivados eicosanoides. Un buen número de agentes químicos, entre los que se encuentran los fibratos, provocan la inducción de estas enzimas metabolizadoras y, al mismo tiempo, promueven la actividad de las enzimas peroxisomales hepáticas (v. cap. 55). La proteína receptora responsable de la inducción de CYP4A y de la inducción de enzimas peroxisomales es la PPAR-α. Como ocurre con los demás receptores, el PPAR-α activado por un ligando se asocia como heterodímero al RXR, se traslada al núcleo y actúa sobre los elementos de respuesta (PPRE) ubicados en los genes de las enzimas CYP.

e) Receptor GR (glucocorticoid receptor). Los glucocorticoides también pueden provocar la inducción de CYP, pero en su mayoría lo hacen mediante la interacción del GR con otros receptores (v. PXR). El único gen inducido directamente por GR es el *CYP3A5*.

2.3. Inducción de enzimas conjugantes

Las enzimas conjugantes de la fase II también pueden ser inducidas por agentes xenobióticos, incluidos los fármacos. Los que inducen sólo a enzimas de la fase I (p. ej., CYP) se llaman monofuncionales, mientras que los que inducen simultáneamente a enzimas de las dos fases se denominan bifuncionales. La inducción de reacciones de fase I que no va acompañada de un incremento paralelo en los mecanismos desintoxicantes de fase II supone un riesgo para el desequilibrio en la actividad de ambas fases, ya que eso podría suponer la acumulación de metabolitos intermedios y reactivos con toxicidad potencial. Son inductores bifuncionales muchas sustancias de la dieta, como los flavonoides de frutas y verduras, incluido el aceite de oliva.

Glucuronil transferasas. Los inductores más comunes son tiroxina, p-nitrofenol, 3-metilcolantreno, dexametasona, fenobarbital, clofibrato y etanol. Las enzimas más comúnmente inducidas son las UGT1A1, UGT1A5, UGT1A6, UGT2B1 y UGT2B3.

Glutatión transferasas. Los agentes inductores promueven la actividad del correspondiente elemento de respuesta a agentes antioxidantes (ARE) que se encuentra en el gen de la enzima. Para ello, el ligando xenobiótico ha de unirse a una proteína celular, la Nrf2, que se encuentra normalmente en el citoplasma asociada a otra proteína, la Keap1. La presencia del ligando disocia a ambas proteínas y el complejo xenobiótico-Nrf2 penetra en el núcleo y actúa sobre el elemento de respuesta ARE. La inducción de GST puede ser una herramienta de protección frente a las agresiones de sustancias tóxicas y cancerígenas. El oltipraz, una ditioletina, es un inductor de las GST porque promueve la acumulación de Nrf2, lo que hace aumentar su fijación al ARE e incrementar la transcripción del correspondiente gen de GST.

2.4. Consecuencias clínicas de la inducción enzimática

a) Cuando el metabolito de un fármaco es inactivo, la inducción enzimática produce una disminución en la intensidad y/o la duración del efecto del fármaco cuyo metabolismo es inducido, con el consiguiente empeoramiento de la enfermedad que se está tratando. Si la inducción es sobre su propia enzima biotransformante, aparece la tolerancia farmacocinética (p. ej., barbitúricos). Además, si se dan conjuntamente dos fármacos, A y B, y A es el inductor del metabolismo de B, cuando se suspenda la administración de A aparecerá un aumento de la actividad farmacológica de B con el posible riesgo de toxicidad (v. los ejemplos con importancia clínica en la tabla 10-2).

b) Si el metabolito es la forma activa terapéutica del fármaco, su inducción enzimática provocará un aumento de dicha actividad, y si el metabolito produce un efecto tóxico, la inducción aumentará su toxicidad. Incluso algunos metabolitos pueden tener capacidad mutagénica y carcinogénica.

c) Un fármaco inductor puede incrementar el metabolismo de una sustancia endógena (p. ej., glucuronidación de la bilirrubina que facilita su eliminación en el recién nacido). También puede inducir la producción de una enzima sintetizante (p. ej., los barbitúricos generan la síntesis de δ-aminolevulínico-sintetasa, enzima clave en la síntesis de grupos hem, por lo que en pacientes con porfiria desencadenarán una crisis de porfiria; v. cap. 7, 5.2).

3. Inhibición enzimática

Las enzimas biotransformantes pueden ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos, de acuerdo con las leyes de la inhibición de enzimas. La consecuencia clínica es un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido: en la mayoría de los casos comportará un aumento de la actividad farmacológica, incluida la toxicidad que, desgraciadamente, es la consecuencia más frecuente. La inhibición cobrará mayor importancia en los fármacos que presenten una cinética de inactivación de orden 0 por saturación de la enzima (p. ej., la fenitoína).

En ocasiones, los metabolitos de algunos fármacos poseen capacidad inhibidora del metabolismo, incluso superior a la de sus fármacos originales. Aunque algunos fármacos son capaces de inhibir a más de una forma enzimática CYP, suele existir cierta especificidad por las enzimas susceptibles de inhibición. Por ejemplo, los fármacos que afectan a la CYP3A4 no suelen afectar a la CYP2D6, y viceversa. En ocasiones, el fármaco inhibidor de una enzima es sustrato de ella misma (p. ej., la eritromicina con respecto a CYP3A4); en otras, es metabolizado por una enzima y puede inhibir a otra (p. ej., la quinidina inhibe a CYP2D6, pero es metabolizada por CYP3A4). En la tabla 5-2 se indican los principales fármacos inhibidores de CYP.

Los mecanismos de inhibición son de tres tipos: *a)* inhibición reversible; *b)* inhibición cuasi irreversible, y *c)* inhibición irreversible. En lo que se refiere al metabolismo de los fármacos, la más conocida es la primera, y a este mecanismo se debe la mayoría de las interacciones farmacológicas.

La *inhibición reversible* es transitoria y la función normal del CYP se restablece una vez que la sustancia inhibidora desaparece del organismo. La inhibición es dependiente de la dosis. A su vez, se clasifica en competitiva y no competitiva. En la *inhibición competitiva,* la unión del inhibidor evita la unión del sustrato al sitio activo de la enzima, es decir, el inhibidor se comporta como sustrato de la enzima. Esta inhibición se vence aumentando la concentración de sustrato. En la *inhibición no competitiva,* el inhibidor no se une al sitio activo de la enzima, sino que forma un complejo con ella e impide que se pueda unir al sustrato; esta inhibición no se vence por mucho que aumente la concentración de sustrato. Se puede considerar un tercer tipo de inhibición reversible, la *inhibición incompetitiva,* en la que el inhibidor, en lugar de unirse a la enzima libre, lo hace al complejo enzima-sustrato, formando un nuevo complejo enzima-sustrato-inhibidor, que inactiva la enzima.

En la *inhibición cuasi irreversible* se originan metabolitos intermedios que se unen de manera covalente al propio CYP formando un complejo. En la *inhibición irreversible* se origina la inactivación de la enzima porque se produce una unión covalente del metabolito intermedio al grupo hem del CYP, y aunque el complejo así formado no destruya la enzima, es tan estable que impide la participación en la reacción de metabolización.

Las enzimas de conjugación son también inhibidas por diversos fármacos, xenobióticos y contaminantes ambientales. Como inhibidor de las UGT destaca el uricosúrico probenecid, capaz de inhibir la glucuronidación de los fibratos, ketropofeno, naproxeno, lorazepam, paracetamol, fenprocumón, zidovudina (AZT) y zomepiraco. A su vez, la glucuronidación de la AZT es inhibida por múltiples y variados fármacos (cefoperazona, penicilina G, amoxicilina, piperacilina, cloranfenicol, vancomicina y rifampicina), y otros como el probenecid, el ketoprofeno y la fenitoína, y varias benzodiazepinas. La glucuronidación de la morfina puede ser inhibida por el cloranfenicol, el diazepam y el flunitrazepam, y la del inmunodepresor ácido micofenólico por los otros inmunodepresores tacrolimus y ciclosporina.

La *inhibición del metabolismo de productos endógenos* o de fármacos relacionados con ellos constituye un caso especial en el que los fármacos inhiben las enzimas metabolizantes de sustancias endógenas activas. Por lo tanto, la administración del fármaco inhibidor produce las respuestas farmacológicas correspondientes a la acumulación de tales productos endógenos (p. ej., inhibidores de la acetilcolinesterasa, de la monoaminooxidasa, de la dopa-descarboxilasa) o las correspondientes a la falta de formación del producto final (p. ej., inhibidores de la xantinooxidasa). Sus acciones se detallan en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

Anzenbacher P, Anzebacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci. 2001;58:737-47.

Delescluse C, Lemaire G, De Sousa G, Rahamani R. Is CYP1A1 induction always related to AHR signaling pathway? Toxicology. 2000;153:73-82.

Dogra SC, Whitelaw ML, May BK. Transcriptional activation of cytochrome P450 genes by different classes of chemical inducers. Clin Exper Pharmacol Physiol. 1998;25:1-9.

Grancharov K, Naydenova Z, Lozeva S, Golovinsky E. Natural and synthetic inhibitors of UDP-glucuronyl transferase. Pharmac Ther. 2001;89:171-86.

Guengerich FP. Cytochrome P450 3A4: regulation and role in drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:1-17.

Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. Pharmacol Rev. 2003;55:649-73.

Kashuba ADM, Park JJ, Persky Am, Brouwer KLR. Drug metabolism, transport, and the influence of hepatic disease. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Markey SP. Pathways of drug metabolism. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, et al., editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Nueva York: Elsevier y Academic Press; 2007.

Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. Pharmacogenetics. 2004;14:1-18.

Pelkonen O, Maenpaa J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. Xenobiotica. 1998;12:1203-53.

Roden DM, George AL Jr. The genetic basis of variability in drug responses. Nature. 2001;11:37-44.

Safe S. Molecular biology of the AH receptor and its role in carcinogenesis. Toxicol Lett. 2001;1-3:1-7.

Strange RC, Spiteri MA, Ramchandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. Mutation Res. 2001;482:21-6.

Sueyoshi T, Negishi M. Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001; 41:123-43.

Tuckey RH, Strassburg P. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2000;40: 581-616.

Van Bladeren PJ. Glutathione conjugation as a bioactivation reaction. Chemico-Biol Interact. 2000;1-2:61-76.

Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR and PPAR. Arch Biochem Biophys. 1999;369:11-23.

Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine and histamine N-methyltransferase. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:19-52.

Werck-Reichart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. Genom Biol. 2000;1:reviews 3003.1-3003.9.

Whitlock, JP, Jr. Induction of cytochrome P4501A1. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:103-25.

6 Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos

J.A. Armijo y J. Adín

I. CURSO TEMPORAL DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA: MODELOS FARMACOCINÉTICOS

1. Individualización de las pautas de administración

El uso racional de los medicamentos requiere un diagnóstico correcto, un conocimiento adecuado de la enfermedad, la selección del fármaco idóneo y el diseño de una pauta de administración que consiga la máxima eficacia con el mínimo riesgo. En la pauta de administración se establece la dosis, la frecuencia con que se debe administrar y la duración que debe tener el tratamiento para conseguir, con la rapidez necesaria y durante el tiempo adecuado, una óptima concentración del fármaco en su lugar de acción. La pauta de administración de un fármaco debe individualizarse teniendo en cuenta las características fisiológicas, patológicas e iatrógenas que puedan alterar la respuesta al tratamiento y debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

a) Características de la enfermedad para la que se administra el fármaco, de su gravedad y urgencia, así como de la respuesta previa a otros tratamientos.
b) Eficacia y toxicidad del fármaco, existencia de factores que puedan alterar la eficacia y necesidad de prevenir una posible toxicidad grave o irreversible.
c) Características farmacocinéticas del fármaco y factores que puedan alterarlas.
d) Vía de administración.
e) Preparado farmacéutico que se va a utilizar.
f) Conveniencia de facilitar el cumplimiento terapéutico.
g) Binomio coste/beneficio.

En los capítulos 4 y 5 se analizan los procesos de absorción, distribución y eliminación (incluido el metabolismo), así como los factores que pueden alterarlos. En la primera parte de este capítulo se estudia el curso temporal de la concentración plasmática de los fármacos en función de la pauta de administración elegida, cómo le afectan estos factores y cuál es su relación con los efectos, asumiendo que el curso temporal de los efectos terapéuticos y tóxicos es paralelo al de la concentración plasmática. En la segunda parte se analizan los factores que pueden alterar la relación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el de los efectos, que igualmente deben tenerse en cuenta en el diseño de la pauta de administración. En la tercera parte se describen los principios de la monitorización de los niveles de fármacos con fines terapéuticos.

En esencia, el tratamiento farmacológico debe alcanzar las concentraciones séricas deseadas o concentraciones diana con la rapidez necesaria mediante la administración de una dosis inicial y mantener dichas concentraciones reponiendo lo que se va eliminando mediante la dosis de mantenimiento. La dosis inicial depende críticamente del volumen de distribución, mientras que la dosis de mantenimiento depende del aclaramiento. La farmacocinética clínica establece modelos farmacocinéticos que permiten predecir las concentraciones que se van a alcanzar y mantener, así como las dosis necesarias para conseguirlo.

2. Modelos farmacocinéticos

El diseño de una pauta de administración requiere predecir cuál será el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco para saber cuándo comenzará a observarse el efecto terapéutico, cuál será su intensidad, cuánto durará la acción y cuál será el riesgo de que se produzcan efectos tóxicos. Este curso temporal depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. Para predecirlo se deben conocer la velocidad y la intensidad de estos procesos (expresadas mediante los parámetros farmacocinéticos) e integrarlas mediante un modelo farmacocinético, es decir, mediante una ecuación matemática en la que intervienen los parámetros de absorción, distribución y eliminación analizadas en el capítulo 4. La ecuación cambia según el modelo farmacocinético que se aplique y éste varía en función de:

a) La pauta de administración: una dosis única, una infusión continua con dosis inicial o sin ella, o dosis múltiples con dosis inicial o sin ella.
b) La vía de administración: intravascular o extravascular.
c) La distribución del fármaco: monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental.

Los modelos farmacocinéticos permiten estimar la concentración plasmática que se alcanzará en un determinado tiempo y el tiempo

en que se alcanzará una determinada concentración plasmática. Sirven también para calcular la concentración máxima que se espera alcanzar tras una dosis inicial, el nivel estable que se alcanzará con una dosis de mantenimiento y, viceversa, la dosis que debe administrarse para alcanzar una determinada concentración plasmática. La administración de dosis múltiples permite estimar la fluctuación de la concentración plasmática que se observará con un intervalo de administración y, viceversa, el intervalo que se debe utilizar para no producir una fluctuación excesiva.

Si no se conocen los parámetros farmacocinéticos de un paciente concreto, se aplican inicialmente los parámetros poblacionales, es decir, los valores medios obtenidos previamente en una población de características similares a las del paciente que se encuentren descritos en la bibliografía (p. ej., recién nacido, niño, anciano o enfermo renal). En los casos en que se ha cuantificado la influencia de factores, como la edad, el grado de obesidad o el aclaramiento de creatinina, sobre las constantes farmacocinéticas, puede estimarse la dosis que debe administrarse a partir de esas variables.

Cuando no se conozcan los parámetros poblacionales o la influencia de dichos factores y en casos complejos, en los que la influencia de un factor sea variable y poco predecible o intervengan varios factores, pueden calcularse los parámetros farmacocinéticos del paciente concreto (p. ej., su aclaramiento, constante de eliminación y volumen de distribución) para diseñar una pauta específica de administración. En cualquier caso, en los fármacos con un índice terapéutico pequeño conviene comprobar mediante el control de las concentraciones plasmáticas, cuando sea posible, que la concentración plasmática alcanzada corresponde a la esperada.

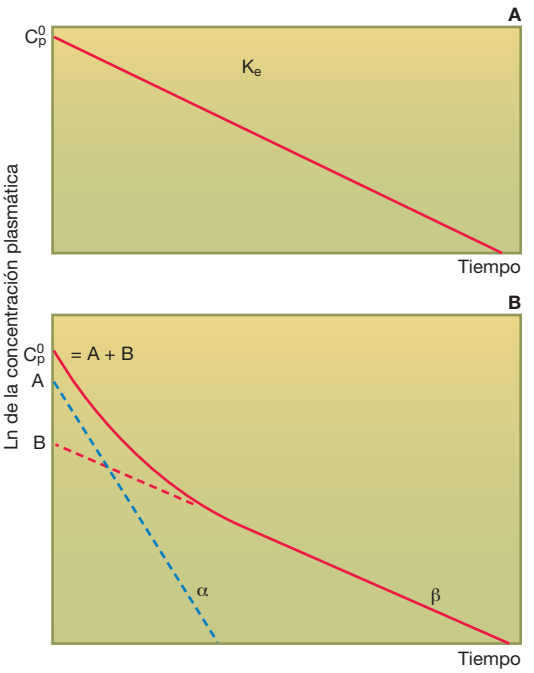


Figura 6-1. Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental *(A)* y bicompartimental *(B)*. Las *líneas discontinuas* indican los procesos extrapolados de disposición α y β.

3. Dosis única intravascular y extravascular

La administración de una dosis única de un fármaco se utiliza con carácter esporádico (p. ej., un analgésico o un hipnótico), con carácter cíclico (algunos tratamientos antineoplásicos) y, especialmente, para la administración de una dosis inicial con el fin de alcanzar con rapidez una concentración plasmática eficaz. Tras la administración de una dosis única, la concentración plasmática del fármaco aumenta hasta alcanzar un máximo ($C_{máx}$), en un tiempo ($t_{máx}$), del que dependerá la intensidad del efecto, disminuyendo después a una velocidad de la que dependerá la duración de dicho efecto.

3.1. Administración intravascular

En la administración intravascular (fig. 6-1) no hay absorción, por lo que la fracción de absorción biodisponible (f) es igual a 1 y, por lo tanto, la cantidad absorbida (D · f) es igual a la administrada (D). Además, la penetración en el organismo puede considerarse instantánea, por lo que la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) coincide con la concentración teórica en el tiempo 0 (C_p^0):

$$C_{máx} = C_p^0 = D/V_d$$

Así pues, la concentración máxima que se alcanza tras la administración de un fármaco en inyección intravenosa rápida es directamente proporcional a la dosis (fig. 6-2 A) e inversamente proporcional al volumen de distribución. Obsérvese que sólo depende del volumen de distribución y no del aclaramiento. Por lo tanto, la dosis inicial sólo deberá modificarse cuando haya factores que alteren el volumen de distribución, pero no cuando sólo alteren el aclaramiento.

El curso temporal de la concentración plasmática (C_p), es decir, su descenso desde ese máximo, depende sólo de la constante de eliminación (K_e):

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

En una semivida bajará C_p^0 al 50%, en dos semividas al 25%, en tres semividas al 12,5%, en cuatro semividas al 6,25% y en cinco semividas al 3,125%. En la práctica, se considera que en tres semividas habrá desaparecido la mayor parte del efecto del fármaco y que en cinco semividas se ha eliminado el fármaco del organismo.

La duración del efecto o tiempo eficaz (TE), es decir, el tiempo que tarda en disminuir la concentración plasmática desde la concentración máxima inicial (D/V_d) hasta la concentración mínima eficaz (CME), depende directamente del logaritmo de la dosis (fig. 6-2 A):

$$\frac{TE_2}{TE_1} = \frac{\ln C_{p2} - \ln CME}{\ln C_{p1} - \ln CME}$$

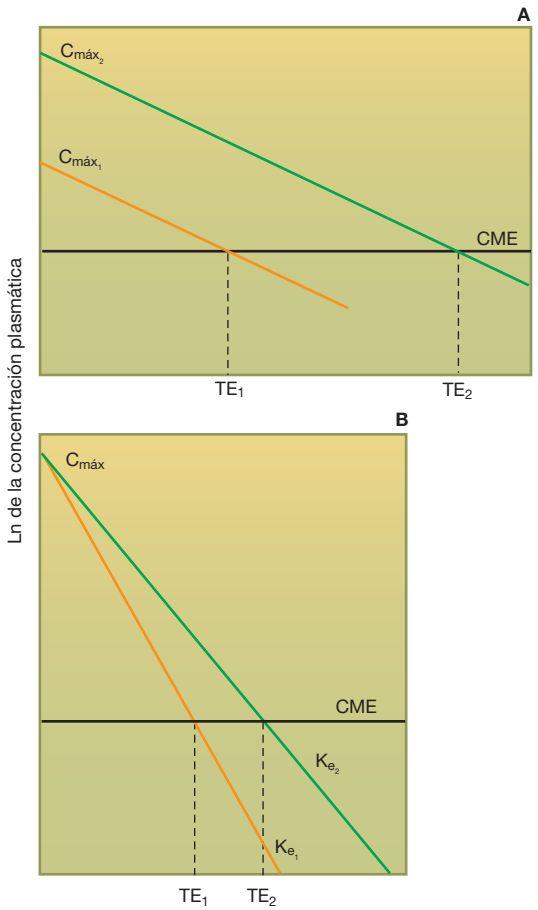


Figura 6-2. Inyección intravenosa rápida en el modelo monocompartimental: influencia del cambio en la dosis *(A)* y la constante de eliminación *(B)* sobre la concentración máxima y la duración del efecto.

e inversamente de la constante de eliminación del fármaco:

$$TE = \frac{\ln(D/V_d) - \ln CME}{K_e}$$

Así pues, podrá aumentarse la duración del efecto al doble incrementando la dosis aproximadamente al cuadrado, lo que, a su vez, aumentará al cuadrado la $C_{máx}$. Por ello, este procedimiento sólo es utilizable en fármacos muy poco tóxicos (p. ej., las penicilinas), con los que pueda alcanzarse una alta concentración inicial sin riesgo de toxicidad. También podrá aumentarse la duración del efecto al doble utilizando un fármaco que tenga la mitad de constante de eliminación.

En el modelo bicompartimental, la concentración máxima que se alcanza inicialmente depende del volumen de distribución en el compartimento central (V_c):

$$C_{máx} = D/V_c$$

y el descenso de la concentración depende de los dos procesos exponenciales de disposición α y β descritos en el capítulo 4:

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos (fig. 6-1 B).

Cuando el efecto se produce en el compartimento periférico (como sucede con la digoxina), la concentración máxima en el tejido diana se alcanza en la inflexión entre las fases α y β, cuando se establece el equilibrio entre ambos compartimentos (v. fig. 4-11 A) y también el momento en que la concentración en el compartimento periférico es máxima. La concentración plasmática en ese punto de inflexión depende del volumen de distribución en equilibrio (V_{ss}).

El *área bajo la curva* (AUC) de las concentraciones plasmáticas, tanto en el modelo monocompartimental como bicompartimental, depende de la dosis y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = D/Cl$$

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. Cuando disminuye el aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución, se produce un aumento del AUC e, indirectamente, una disminución de la constante de eliminación, sin cambios en la concentración máxima inicial, pero con un enlentecimiento del descenso de la concentración plasmática que aumenta la duración del efecto (fig. 6-2 B):

$$\frac{TE_2}{TE_1} = \frac{K_{e1}}{K_{e2}}$$

Cuando aumenta el volumen de distribución sin cambiar el aclaramiento disminuye la $C_{máx}$, no cambia el AUC, pero indirectamente disminuye la constante de eliminación, observándose un descenso más lento de la concentración. Por último, cuando disminuyen simultáneamente el aclaramiento y el volumen de distribución, aumentarán el AUC y la $C_{máx}$, pero es posible que no cambie la semivida y, por lo tanto, no habrá cambios en la velocidad de descenso de la concentración plasmática.

3.2. Administración extravascular

Cuando la administración sistémica se lleva a cabo por cualquier otra vía que no sea la intravascular, habrá un proceso de absorción regido por la constante de absorción (K_a) y es posible que la fracción de absorción biodisponible (f) sea inferior a 1. A diferencia de la administración intravenosa, la concentración inicial es 0; aumenta mientras la absorción es mayor que la eliminación; alcanza el máximo cuando la absorción iguala a la eliminación y empieza a disminuir por predominio de la eliminación sobre la absorción. Cuando la absorción ha finalizado, el descenso de la concentración plasmática depende ya exclusivamente del proceso de eliminación (fig. 6-3). De forma excepcional, el descenso de las concentraciones no corresponde a la

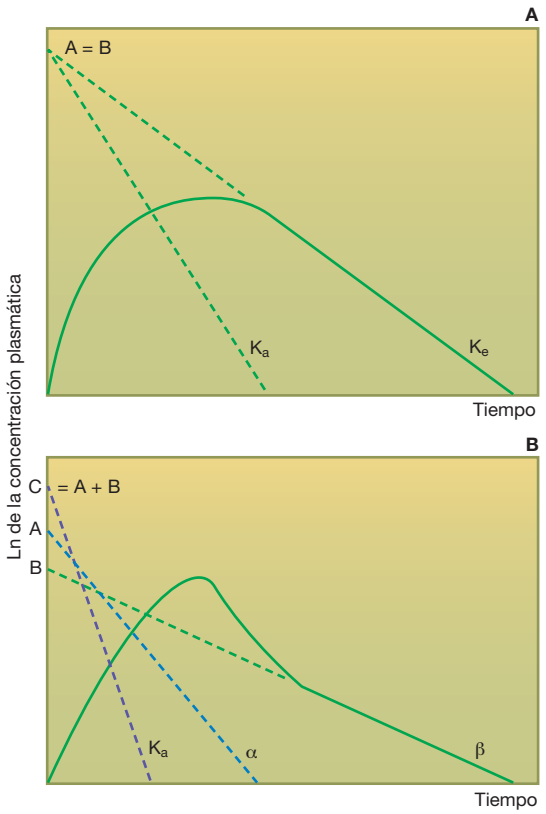


Figura 6-3. Administración de una dosis única por vía extravascular: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental *(A)* y bicompartimental *(B)*. Las *líneas discontinuas* indican los procesos extrapolados de absorción, de disposición α y β.

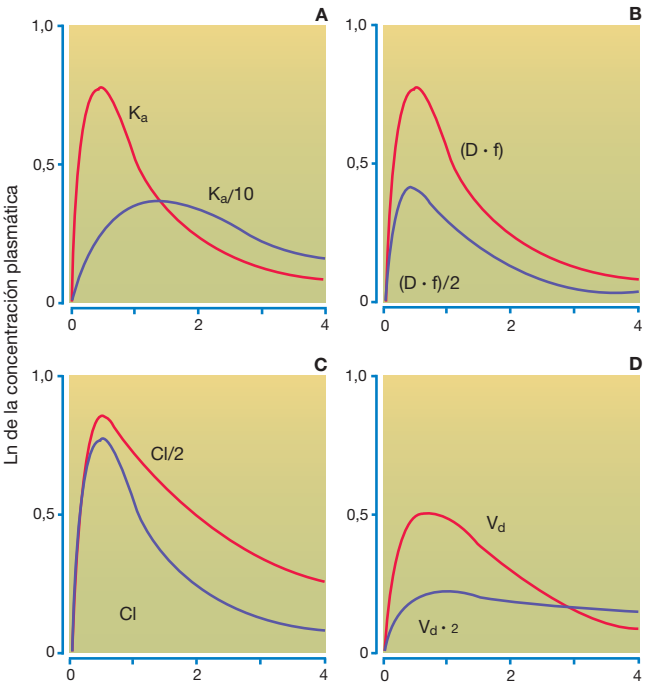


Figura 6-4. Administración de una dosis única por vía extravascular: influencia de una disminución en 10 veces de la constante de absorción *(A)*, de una disminución de la dosis o la fracción de absorción a la mitad *(B)*, de una disminución a la mitad del aclaramiento *(C)* y de un aumento al doble del volumen de distribución *(D)* sobre la concentración máxima, el tiempo en que se alcanza, la velocidad con que disminuye la concentración plasmática y el área bajo la curva (AUC).

eliminación. Por ejemplo, en los fármacos de liberación mantenida es posible que la absorción no haya terminado cuando se administra la dosis siguiente y, en este caso, la pendiente del descenso de las concentraciones corresponderá a la fase en la que la eliminación predomina sobre la absorción. En otros casos, como en los fármacos con distribución tricompartimental, la última fase de descenso de las concentraciones plasmáticas corresponde a la lenta liberación del fármaco desde los depósitos del compartimento periférico profundo.

En el modelo monocompartimental, el curso temporal de las concentraciones plasmáticas depende de los procesos de absorción y eliminación:

$$C_p = B \cdot e^{-K_e \cdot t} - A \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos (fig. 6-3 A).

La concentración máxima depende directamente de la dosis y de la fracción de absorción, e inversamente del volumen de distribución (fig. 6-4), pero está condicionada también por las constantes de absorción y eliminación:

$$C_{máx} = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot \left(\frac{K_a}{K_e} \right)^{K_e/(K_e - K_a)}$$

A su vez, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima depende de las constantes de absorción y eliminación, pero no de la dosis o de la fracción de absorción:

$$t_{máx} = \frac{1}{K_a - K_e} \cdot \ln \frac{K_a}{K_e}$$

En el modelo bicompartimental, el curso temporal de la concentración plasmática depende de tres procesos exponenciales: el de absorción, el de disposición α y el de disposición β:

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} - C \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

donde A, B y C son las ordenadas en el origen de los tres procesos (fig. 6-3 B). Cuando el carácter bicompartimental de un fármaco no es muy acusado, es posible que sólo se manifieste tras la administración intravenosa, pero no tras la administración extravascular.

El AUC de las concentraciones plasmáticas, tanto por vía intravascular como extravascular, depende de la dosis, de la

fracción de absorción y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = \frac{D \cdot f}{Cl}$$

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. La disminución de la constante de absorción reduce la concentración máxima y alarga el tiempo en que se alcanza, pero no influye en el AUC (fig. 6-4 A). Cuando la absorción es muy lenta, como ocurre en los preparados de liberación mantenida, el descenso de la concentración plasmática puede deberse más a la fase final del proceso de absorción que a la eliminación propiamente dicha. Así pues, puede alargarse la duración del efecto de un fármaco enlenteciendo su absorción. La disminución de la fracción de absorción reduce igualmente la concentración máxima que se alcanza, pero no altera el tiempo en que esto ocurre y reduce el AUC (fig. 6-4 B). La disminución del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución aumenta el AUC y de forma indirecta reduce la constante de eliminación; como consecuencia, aumenta ligeramente la concentración máxima y alarga ligeramente el tiempo en que se alcanza, pero su principal consecuencia es la mayor lentitud con que baja la concentración plasmática con gran alargamiento de la duración del efecto (fig. 6-4 C). El aumento del volumen de distribución sin cambios en el aclaramiento disminuye de forma importante la concentración máxima, no cambia el AUC y de forma indirecta disminuye la constante de eliminación; como consecuencia, alarga el tiempo en que se alcanza la concentración máxima y enlentece el descenso de la concentración plasmática (fig. 6-4 D). Por ejemplo, si se toma una benzodiazepina para dormir por la noche es posible que sea menos eficaz y produzca más sedación al día siguiente en un paciente con mayor volumen de distribución.

4. Infusión intravenosa continua

La administración de fármacos mediante infusión intravenosa a través de un gotero o una bomba de infusión se utiliza para mantener un nivel plasmático constante de forma prolongada y para administrar dosis iniciales mediante infusiones cortas, como en el caso de fármacos irritantes o con un bajo índice terapéutico.

La administración de algunos preparados de liberación sostenida suministran una entrada continuada y constante de fármaco que simula una infusión continua. Algunos ejemplos son la administración oral de glipizida y nifedipino cada 24 h, de insulina subcutánea de acción prolongada cada 24 h, de haloperidol con inyecciones intramusculares mensuales, de leuprolida intramuscular o subcutánea cada varios meses o de anticonceptivos vaginales cada 4 semanas.

4.1. Concepto de nivel estable

Cuando se inicia una infusión continua, la entrada de fármaco en el organismo, expresada por la velocidad de infusión (Q), permanece constante (es decir, es de orden 0), mientras que la eliminación es tanto mayor cuanto mayor sea la concentración plasmática (es decir, es de orden 1). Como consecuencia, cuando se inicia la infusión y la concentración plasmática es baja, la entrada de fármaco es mucho mayor que la salida y la concentración plasmática aumenta con rapidez. Sin embargo, cuanto más aumenta la concentración plasmática mayor es la eliminación, por lo que la cantidad eliminada se aproxima cada vez más a la administrada, haciendo que la concentración plasmática aumente cada vez menos (fig. 6-5 A). Cuando la cantidad que sale ($Cl \cdot C_p$) iguale a la que entra (Q), la concentración plasmática permanecerá estable tanto tiempo como dure la infusión. Esta concentración, denominada en equilibrio (C_pE) o nivel estable, depende directamente de la velocidad de infusión e inversamente del aclaramiento, pero es independiente del volumen de distribución:

$$C_pE = Q/Cl$$

Esto significa que para ajustar la dosis en función de una concentración plasmática estable basta con una regla de tres, es decir, que para aumentar el nivel estable al doble se debe aumentar la dosis al doble (fig. 6-6 A).

La velocidad de infusión necesaria para alcanzar un nivel estable puede calcularse de la fórmula anterior cuando se co-

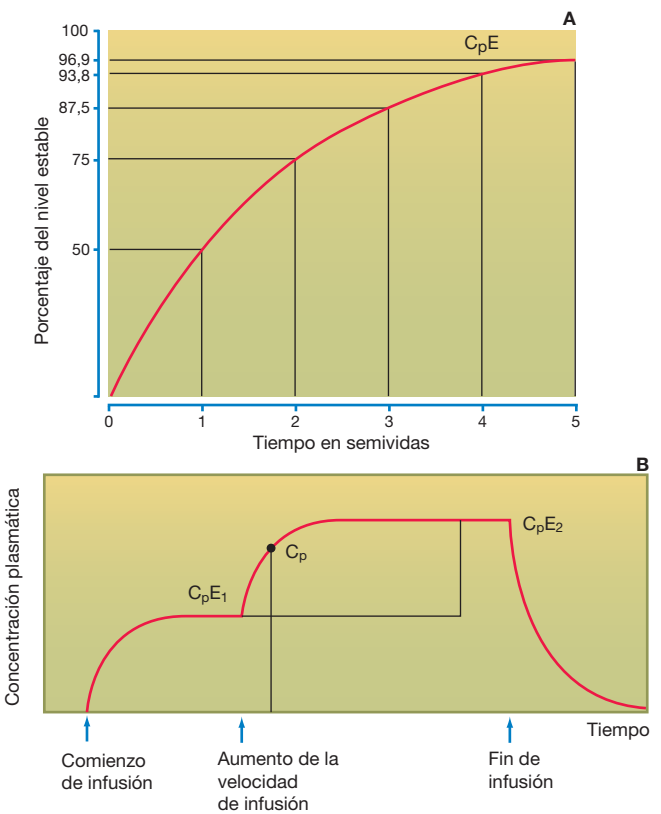


Figura 6-5. Infusión intravenosa continua. *A)* Principio de la meseta; en cada semivida se produce la mitad del cambio total. *B)* Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se inicia una infusión, se aumenta la velocidad de infusión y se interrumpe la administración.

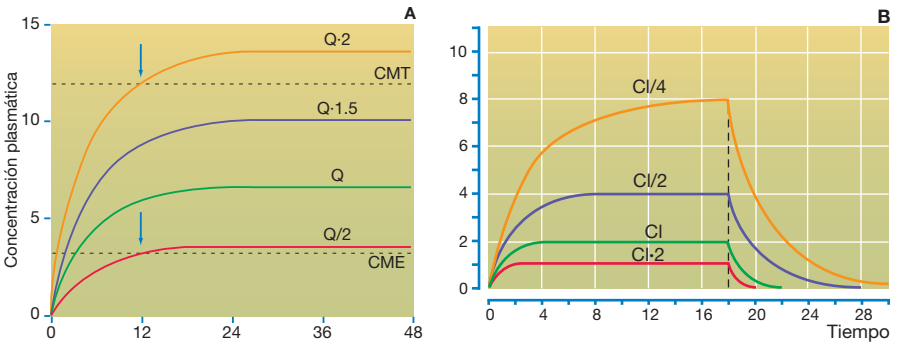


Figura 6-6. Infusión intravenosa continua: influencia del cambio en la velocidad de infusión *(A)* y en el aclaramiento *(B)* sobre el nivel estable y el tiempo que tarda en alcanzarse.

noce el aclaramiento. También puede calcularse el aclaramiento a partir del nivel estable que se alcanza con una velocidad de infusión.

4.2. Tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable

Este tiempo es importante para saber cuánto tardará en observarse el máximo efecto. El aumento de las concentraciones plasmáticas tras una infusión continua es un proceso exponencial en el que, teóricamente, el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable sería infinito. Por ello es más práctico hablar del tiempo que tarda en alcanzarse una determinada fracción del nivel estable o fracción de cambio (f_c):

$$f_c = C_p/C_pE$$

y cuando se aumenta la infusión continua (fig. 6-5 B):

$$f_c = \frac{C_p - C_pE_1}{C_pE_2 - C_pE_1}$$

Esta fracción del nivel estable depende exclusivamente de la constante de eliminación:

$$f_c = 1 - e^{-K_e \cdot t}$$

y, por lo tanto, también el tiempo que tarda en alcanzarse depende exclusivamente de la constante de eliminación o de su inversa, la semivida de eliminación:

$$t = -\frac{\ln (1 - f_c)}{K_e} = -\frac{\ln (1 - f_c) \cdot t_{1/2e}}{0{,}693}$$

Si se expresa el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable en semividas, se observa que en una semivida se alcanza el 50% del nivel estable, en dos el 75%, en tres el 87,5%, en cuatro el 93,8% y en cinco el 96,9%. En la práctica, se considera que en tres semividas se alcanza un nivel próximo al nivel estable y que en cinco semividas se ha alcanzado el nivel estable. El tiempo en que se alcanza el nivel estable no depende, pues, de la dosis; por eso, es el mismo cuando se utiliza una velocidad de infusión baja y alta (fig. 6-6 A).

Cuando se reduce una infusión continua a la mitad, el nivel estable descenderá también a la mitad. El tiempo en que lo haga dependerá de la constante de eliminación, es decir, en una semivida bajará a la mitad de la diferencia entre el nivel previo y el nivel final, en tres semividas al 87,5% y en cinco semividas al 96,8%. Cuando se interrumpe una infusión continua, la concentración plasmática descenderá hasta 0, igual que tras una inyección intravenosa rápida, y la concentración disminuirá a la mitad en una semivida de eliminación, al 12,5% en tres semividas y al 3,25% en cinco semividas (fig. 6-5 B).

En el modelo bicompartimental, el nivel estable depende igualmente de la velocidad de infusión y del aclaramiento, y el tiempo que tarda en alcanzarse depende de la constante de disposición β.

$$C_pE = \frac{Q}{Cl}\ ;\ y\ t = -\frac{\ln (1 - f_c)}{\beta}$$

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. La disminución del aclaramiento a la mitad aumenta el nivel estable al doble. Además, la disminución del aclaramiento reduce la constante de eliminación alargando el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable (figura 6-6 B). El aumento del volumen de distribución no modifica el nivel estable, pero indirectamente disminuye la constante de eliminación, alargando el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable.

4.3. Infusión intravenosa corta

Cuando la infusión intravenosa dura menos de cinco semividas de eliminación, no llega a alcanzarse el nivel estable. La concentración máxima que se alcanza al final de una infusión corta depende de la velocidad de infusión (Q), del aclaramiento (Cl), de la constante de eliminación (K_e) y del tiempo que dure la infusión (T):

$$C_{máx} = \frac{Q}{Cl} \cdot (1 - e^{-K_e \cdot T})$$

La velocidad de infusión, a su vez, es igual a la dosis que se administre dividida por el tiempo en que se administra dicha dosis:

$$Q = D / T$$

Cuanto mayor sea el tiempo en el que se administre una dosis, menor será la velocidad de infusión y, por lo tanto, menor será la concentración máxima que se alcance al final de la infusión y más prolongado será el período de latencia hasta alcanzar la concentración mínima eficaz, pero una vez alcanzada, mayor será la duración del efecto (fig. 6-7). Sin embargo, cuando T es muy corto respecto a la semivida (menor que la mitad de la semivida), los cambios en $C_{máx}$ son clínicamente irrelevantes. Por ejemplo, la $C_{máx}$ de teofilina (con una semivida de 8 h) es similar cuando se administran 480 mg en 0,5 h que cuando se administran en 1 h. En estos casos, puede estimarse la $C_{máx}$ que se va a alcanzar tras la infusión corta dividiendo la dosis por el volumen de distribución en el modelo monocompartimental y por V_{ss} en el bicompartimental.

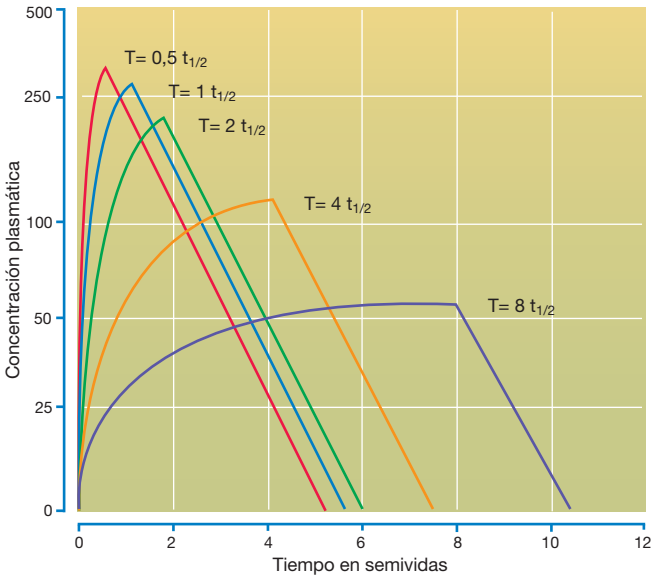


Figura 6-7. Infusión intravenosa corta: influencia del tiempo en que se administra una determinada dosis.

4.4. Infusión continua con dosis inicial

Hay situaciones urgentes en las que el período de latencia de una infusión intravenosa continua es excesivamente largo. En estos casos conviene administrar una dosis inicial (DI), también denominada «de choque», de carga o de impregnación, que permita alcanzar con rapidez una concentración terapéutica, que luego se mantiene con la infusión continua. Esta dosis inicial puede administrarse como una inyección intravenosa rápida (p. ej., lidocaína), dividida en varias inyecciones rápidas (digoxina), o mediante una infusión corta (aminoglucósidos o fenitoína) (fig. 6-8).

La dosis inicial *en inyección intravenosa rápida* se calcula en función de la concentración que se desee alcanzar y del volumen de distribución:

$$DI = C_{máx} \cdot V_d$$

o bien, en el modelo bicompartimental, cuando el efecto se produce en el compartimento central (p. ej., lidocaína):

$$DI = C_{máx} \cdot V_c$$

y cuando se produce en el compartimento periférico (p. ej., digoxina):

$$DI = C_{máx} \cdot V_{ss}$$

La velocidad de la infusión continua depende del nivel estable que se quiera alcanzar y del aclaramiento:

$$Q = C_pE \cdot Cl$$

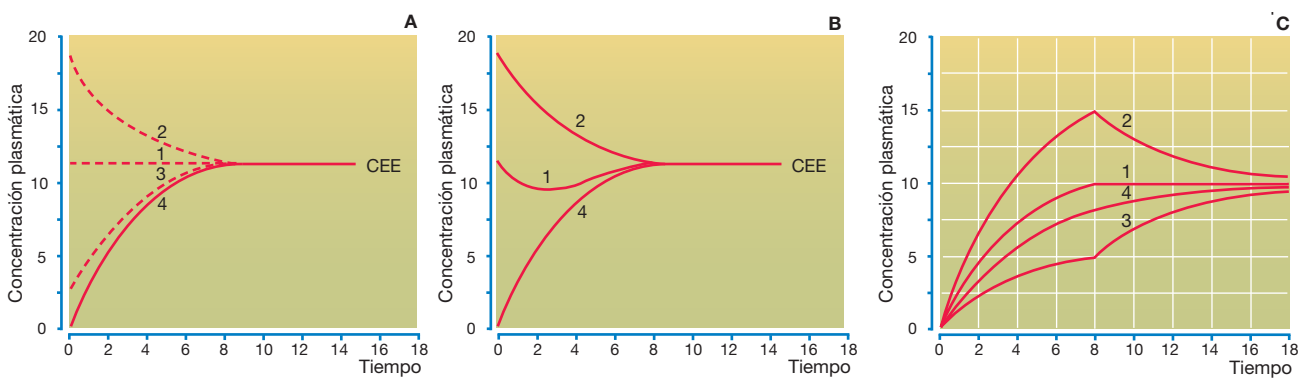


Figura 6-8. Dosis inicial en inyección intravenosa rápida de un fármaco con distribución monocompartimental *(A)* y bicompartimental *(B),* y en infusión intravenosa corta *(C)* seguidas de una infusión continua cuando la concentración inicial es igual que el nivel estable (1), mayor (2), menor (3) y sin dosis inicial (4). Cuando la concentración inicial es mayor o menor que el nivel estable, se aproximará a él en cinco semividas.

Debe destacarse de nuevo que la dosis inicial depende exclusivamente del volumen de distribución y no del aclaramiento, mientras que la dosis de mantenimiento depende del aclaramiento y no del volumen de distribución. Por ello, los factores que modifiquen el volumen de distribución requerirán modificar la dosis inicial, mientras que los factores que alteren el aclaramiento requerirán modificar la dosis de mantenimiento.

Habitualmente, la concentración máxima que se quiere alcanzar con la dosis inicial es la misma que se mantiene después con la dosis de mantenimiento, es decir, que $C_{máx}$ es igual que C_pE. Sin embargo, hay casos graves en que se quiere alcanzar concentraciones iniciales más elevadas. Estas concentraciones se aproximarán al nivel estable de forma exponencial en cinco semividas (fig. 6-8).

Cuando el fármaco tiene un índice terapéutico pequeño, como sucede con la digoxina, se prefiere administrar la dosis inicial de forma fraccionada (p. ej., administrar 0,5 mg de digoxina seguidos de 0,25 mg cada 6 h hasta conseguir el efecto deseado).

Cuando es irritante o cuando la inyección intravenosa rápida puede producir efectos tóxicos (p. ej., fenitoína o teofilina), es preferible administrar la dosis inicial *mediante una infusión corta* (fig. 6-8 C). Si se conoce la concentración mínima tóxica puede calcularse la velocidad de infusión para administrar una determinada dosis en un tiempo concreto (p. ej., de teofilina) o calcular el tiempo en que se debe administrar una dosis para no sobrepasar una determinada velocidad de infusión (p. ej., de fenitoína).

5. Dosis múltiples intravasculares y extravasculares

Es la forma más ampliamente utilizada para instaurar y mantener un tratamiento crónico. La diferencia entre dosis únicas repetidas y dosis múltiples depende del intervalo entre las dosis: cuando es mayor de cinco semividas se habrá eliminado la totalidad de la dosis anterior y el curso temporal de la concentración plasmática será el mismo que el de la primera dosis (fig. 6-9 A). Por ejemplo, esto sucede cuando se administran ciclos de metotrexato o cuando se administran los aminoglucósidos una vez al día. Sin embargo, cuando el intervalo es menor de cinco semividas, la nueva dosis se suma a lo que queda de la anterior, produciéndose una acumulación que eleva la concentración plasmática (fig. 6-9 B).

El objetivo de las dosis múltiples es mantener la concentración plasmática dentro del intervalo óptimo. Si se administra una sola dosis, el efecto desaparecería al bajar la concentración plasmática por debajo de la concentración mínima eficaz. Por ello deben administrarse dosis de mantenimiento que repongan lo que se ha perdido en ese tiempo y mantengan las concentraciones por encima. Por otra parte, la dosis que se administra en cada toma no puede ser tan alta que supere la concentración mínima tóxica (fig. 6-9 B). Por ello se utiliza una dosis y un intervalo de administración que mantenga las concentraciones entre la mínima eficaz y la mínima tóxica.

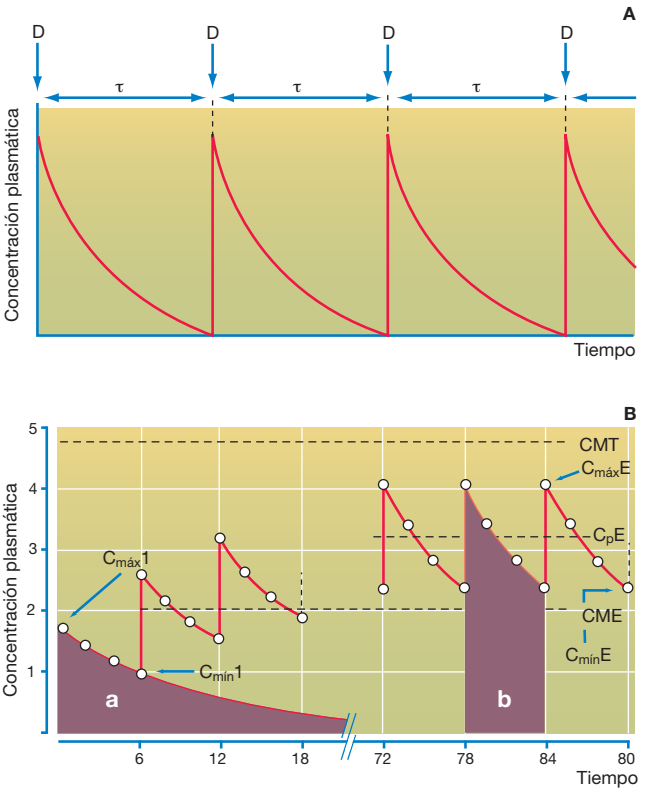


Figura 6-9. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se administran dosis repetidas del fármaco separadas por un intervalo mayor de cinco semividas *(A)* o menor de cinco semividas *(B)*. El área bajo la curva (AUC) tras la primera dosis *(a)* es igual al AUC tras cualquier dosis en la fase de nivel estable *(b)*.

Cuando el tratamiento con dosis múltiples se instaura sin dosis inicial, el curso temporal de las concentraciones se asemeja a lo descrito para la infusión intravenosa continua, ya que, igual que en ella, se administra una cantidad fija (D . f) en un intervalo de administración (τ), de forma que el cociente D. f/τ equivale a la velocidad de infusión (Q). La concentración plasmática aumenta con rapidez al principio y más lentamente después, hasta que la entrada iguala a la salida, momento en que la concentración plasmática se mantendrá constante mientras dure el tratamiento. La principal diferencia con la infusión continua es que, tras cada dosis, hay una fluctuación de la concentración plasmática a lo largo del intervalo de administración, con un máximo ($C_{máx}E$) y un mínimo ($C_{mín}E$), es decir, con una fluctuación (f') que puede expresarse como:

$$f' = \frac{C_{máx}E - C_{mín}E}{C_{máx}E}$$

El factor de acumulación (R) es la relación entre la concentración alcanzada en la fase de nivel estable y la observada tras la primera dosis (fig. 6-9 B):

$$R = \frac{C_{máx}E}{C_{máx}1} = \frac{C_{mín}E}{C_{mín}1} = \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

El factor de acumulación depende inversamente de la constante de eliminación; por ello, cuanto más lenta sea la eliminación del fármaco, mayor será su acumulación.

5.1. Dosis múltiples intravasculares

Por vía intravenosa se considera que la fracción de absorción es 1 y, por lo tanto, el nivel estable medio (C_pE), equivalente al de la infusión continua, depende de la dosis de mantenimiento (DM) dividida por el intervalo de administración (τ) y por el aclaramiento del fármaco:

$$C_pE = \frac{DM/\tau}{Cl}$$

Es decir, depende directamente de la dosis de mantenimiento e inversamente del aclaramiento. Por tanto, para ajustar la dosis se utiliza una regla de tres igual que en la infusión continua: si con una D/τ tengo un nivel estable, para alcanzar el doble de ese nivel se necesitará el doble de esa D/τ.

Este nivel estable medio puede calcularse dividiendo el AUC de concentraciones plasmáticas que queda bajo un intervalo de administración en la fase del nivel estable por el intervalo de administración (fig. 6-9 B):

$$C_pE = AUC/\tau$$

La dosis de mantenimiento puede calcularse a partir del nivel estable que se quiera alcanzar y del aclaramiento:

$$DM/\tau = C_pE \cdot Cl$$

El tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable depende exclusivamente de la constante de eliminación (igual que en la infusión continua):

$$t = -\frac{\ln (1 - f_c)}{K_e} = -\frac{\ln (1 - f_c) \cdot t_{1/2e}}{0{,}693}$$

La fluctuación de la concentración plasmática (f') depende exclusivamente de la constante de eliminación y del intervalo de administración:

$$C_{mín}E = C_{máx}E \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

y, por lo tanto:

$$\ln (1 - f') = -K_e \cdot \tau = -\frac{0{,}693 \cdot \tau}{t_{1/2e}}$$

Así pues, la fluctuación será tanto mayor cuanto mayores sean la constante de eliminación y el intervalo de administración. Si se necesita reducir la fluctuación, se deben utilizar fármacos con semivida larga o acortar el intervalo de administración. El acortamiento del intervalo sin variar el cociente D/τ (p. ej., al pasar de 1.000 mg de vancomicina cada 24 h a 500 mg cada 12 h) reduce la fluctuación sin modificar el nivel estable. Una regla general para evitar una fluctuación excesiva de la concentración plasmática es utilizar un intervalo de administración similar a la semivida de eliminación del fármaco, lo que producirá una fluctuación del 50%. La utilización de intervalos mayores que la semivida producirá una fluctuación excesiva, sólo tolerable con fármacos con un índice terapéutico grande, mientras que el uso de un intervalo menor que la semivida reduce la fluctuación mejorando la tolerabilidad.

Es evidente que, en la práctica clínica, no siempre es posible seguir con exactitud estos métodos, ya que puede ser difícil utilizar intervalos de administración demasiado cortos o que no se ajusten a los intervalos habituales de 6, 8, 12 y 24 h. En otros casos puede haber dificultad para fraccionar el preparado con el fin de administrar dosis iguales en cada toma o no es posible mantener intervalos de administración homogéneos, por ejemplo, para respetar el descanso nocturno (fig. 6-10). Por otra parte, en los tratamientos crónicos, se considera conveniente utilizar fármacos con una semivida mayor de 12 h, ya que permite reducir a una o dos el número de tomas al día. Por ello, con los fármacos que tienen una semivida más corta se suelen desarrollar preparados de liberación mantenida que permiten reducir el número de tomas.

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. Cuando se disminuye el intervalo de administración sin variar el cociente DM/τ disminuyen las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas sin variar el nivel estable ni el tiempo en que se alcanza (fig. 6-11 A). Cuando disminuye el aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución, hay un aumento del nivel estable; además, indirectamente aumenta la semivida, observándose un aumento del tiempo que tarda en alcanzarse y una disminución de la fluctuación plasmática. Cuando aumenta el volumen de distribución sin cambiar el aclaramiento, no cambia el nivel estable, pero también aumenta la semivida, observándose un aumento del tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable y una disminución de la fluctuación (fig. 6-11 B). Por último, cuando el aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen de forma simultánea, se producirá un aumento del nivel estable, pero es posible que no cambie la semivida y, por lo tanto, es posible que no cambie el tiempo en que se alcanza ni la fluctuación.

5.2. Dosis múltiples extravasculares

Cuando la administración es extravascular, es posible que la fracción de absorción sea inferior a 1, por lo que debe tenerse en cuenta en el cálculo del nivel estable:

$$C_pE = \frac{DM \cdot f}{\tau \cdot Cl}$$

Por otra parte, el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable depende no sólo de la constante de eliminación,

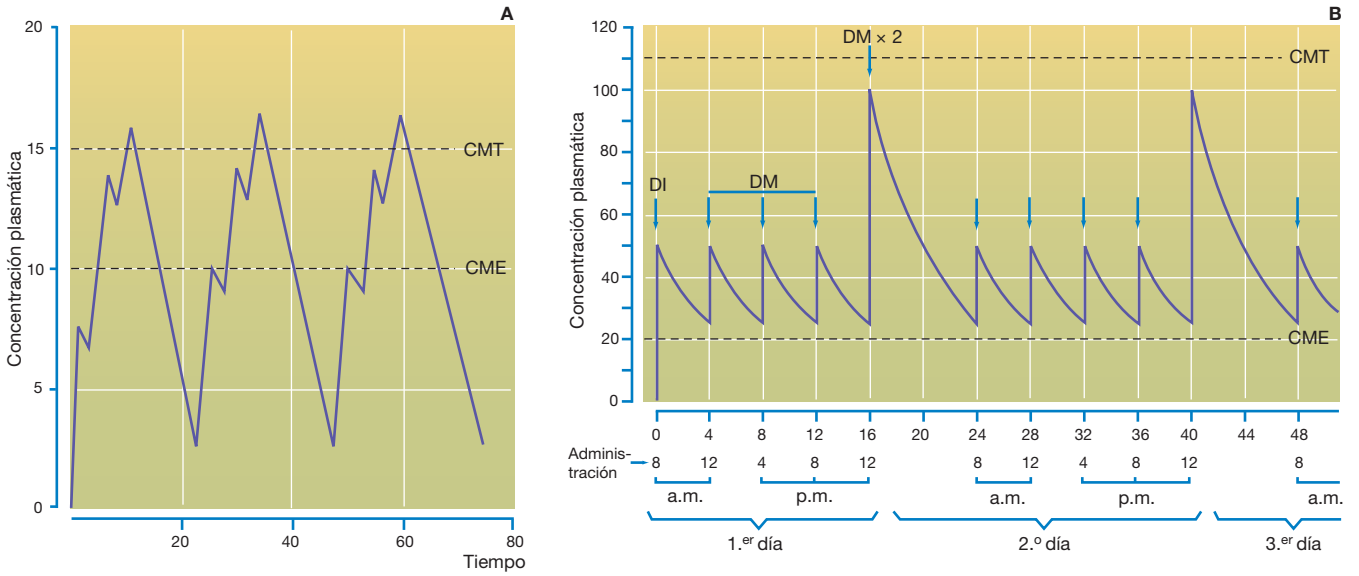


Figura 6-10. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco de semivida corta a lo largo del día cuando en lugar de administrarlo a las 8, 16 y 24 h se administra a las 9, 15 y 21 h *(A)*. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco que se debe administrar cada 4 h cuando se duplica la dosis de la noche para permitir un intervalo nocturno de 8 h *(B)*.

sino también de la de absorción: cuando la absorción es rápida (más de 10 veces mayor que la eliminación) continúa considerándose que el nivel estable se alcanza en cinco semividas, pero cuando es lenta alarga el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable con respecto a la administración intravenosa (p. ej., el nivel estable de teofilina se alcanza en un adulto no fumador a las 48 h de iniciar una infusión intravenosa continua, pero tarda 5 días cuando se inicia el tratamiento con un preparado oral de absorción mantenida).

La fluctuación de la concentración plasmática durante un intervalo de administración también dependerá de la constante de absorción, y será tanto menor con respecto a la administración intravascular cuanto más lenta sea la absorción (fig. 6-12).

5.3. Dosis múltiples con dosis inicial

Tanto por vía intravascular como extravascular puede administrarse una dosis inicial para alcanzar una concentración terapéutica con mayor rapidez. Como regla general, cuando la dosis de mantenimiento se administra con un intervalo igual a una semivida de eliminación, se necesita una dosis inicial doble de la de mantenimiento para alcanzar una concentración máxima inicial equivalente al nivel estable (fig. 6-12).

Cuando el intervalo es menor que la semivida, se requiere una dosis inicial mayor que la de mantenimiento (p. ej., la dosis inicial de digoxina que tiene una semivida de 36 h y se administra cada 24 h es tres veces mayor que la de mantenimiento), mientras que cuando el intervalo es mayor, la dosis inicial es similar a la de mantenimiento y no suele ser necesario administrar una dosis inicial. Por ejemplo, con los aminoglucósidos que tienen una semivida de 2 h y se administran cada 8 e incluso cada 24 h no es preciso administrar una dosis inicial, pero en un paciente con insuficiencia renal en el que la semivida se alarga a 20-30 h, debería darse una dosis inicial (tabla 6-1).

Si el paciente ya estaba recibiendo el fármaco, la dosis inicial se sumará al nivel preexistente, por lo que la dosis inicial debe ser menor y debe calcularse a partir de la diferencia entre la concentración que se quiere alcanzar menos la existente. Cuando se utilizan fármacos con un índice terapéutico pequeño, en situaciones menos urgentes es preferible evitar las dosis iniciales, ya que pueden acompañarse de efectos secundarios. Incluso suele ser recomendable empezar el tratamiento con dosis de mantenimiento más bajas de lo habitual e incrementarlas de forma paulatina.

Tabla 6-1. Relación entre la dosis inicial y la dosis de mantenimiento para diferentes intervalos de administración en el modelo monocompartimental

Valor de τ	Relación DI/DM	
	Intravascular	Extravascular
0,50 $t_{1/2e}$	3,45	4,16
0,75 $t_{1/2e}$	2,46	2,65
1 $t_{1/2e}$	2,00	2,05
2 $t_{1/2e}$	1,33	1,33
3 $t_{1/2e}$	1,14	1,14
4 $t_{1/2e}$	1,07	1,07
5 $t_{1/2e}$	1,03	1,03
10 $t_{1/2e}$	1,00	1,00

Los valores extravasculares son aplicables cuando $K_a > 5\ K_e$.

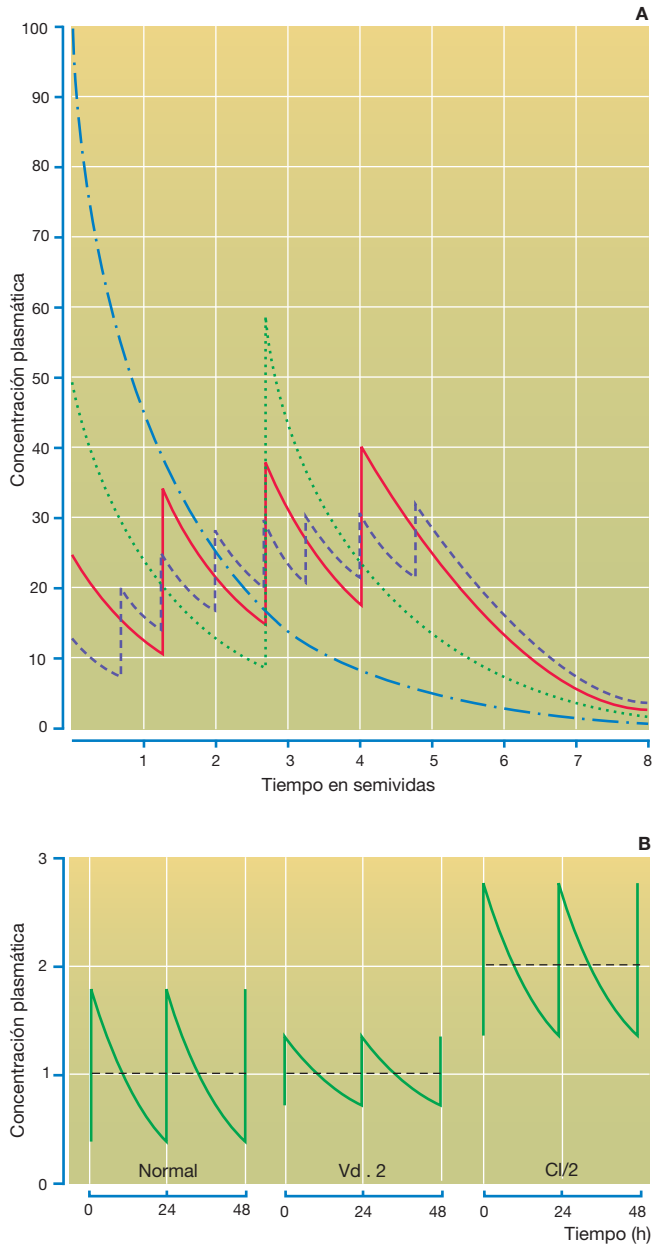


Figura 6-11. Dosis múltiples intravasculares: influencia de las variaciones en el intervalo de administración *(A)* y de un aumento del volumen de distribución al doble o una disminución en el aclaramiento a la mitad *(B)* sobre el nivel estable y la fluctuación de la concentración plasmática.

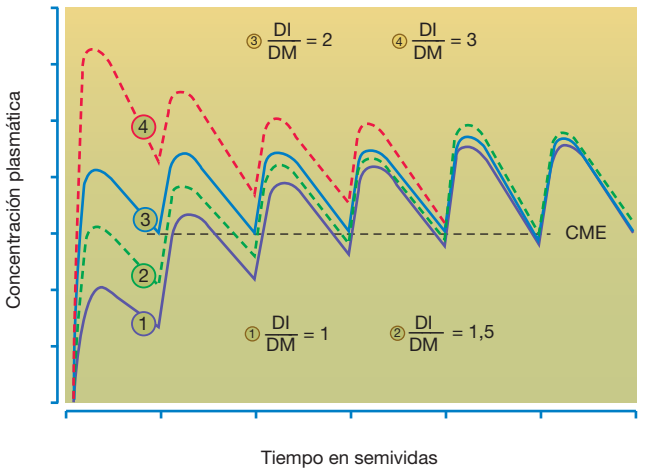


Figura 6-12. Dosis múltiples extravasculares con dosis inicial y sin ella. Obsérvese la influencia del cociente dosis inicial/dosis de mantenimiento (DI/DM) cuando el intervalo de administración es igual a una semivida de eliminación.

6. Cinética no lineal

6.1. Concepto de cinética no lineal

Todos los principios farmacocinéticos que se han descrito son aplicables a los fármacos con *cinética lineal*, es decir, aquellos en que los parámetros de absorción, distribución y eliminación permanecen constantes y no varían en función de la dosis o la duración del tratamiento. En estas condiciones pueden utilizarse los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras una dosis única para diseñar una pauta de administración mediante infusión continua o dosis múltiples. En la cinética lineal se observa una proporción entre la dosis de mantenimiento y el nivel estable que permite ajustar la dosis mediante una regla de tres. Además, el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable es el mismo cuando se utilizan dosis bajas y altas (fig. 6-13 A).

Cuando un fármaco tiene cinética no lineal, alguno de sus parámetros de absorción, distribución o eliminación varía con la dosis o con la duración del tratamiento, por lo que no se pueden extrapolar los parámetros obtenidos tras una dosis a la administración de dosis múltiples.

La cinética no lineal puede depender de la dosis o del tiempo. La dependiente de la dosis puede ser, a su vez, de tipo creciente o decreciente (fig. 6-13 A). En el tipo creciente, la concentración plasmática estable aumenta más de lo que corresponde al aumento en la dosis, como sucede cuando se satura el metabolismo (p. ej., alcohol, dicumarol y fenitoína). En el tipo decreciente, el nivel estable aumenta menos de lo que corresponde a la dosis, como sucede cuando se satura la absorción activa intestinal (p. ej., metotrexato) o la unión a las proteínas plasmáticas (p. ej., valproato sódico). En la cinética no lineal dependiente del tiempo, la eliminación varía con la duración del tratamiento; por ejemplo, la autoinducción de la carbamazepina determina que su semivida de eliminación en la fase de equilibrio (unas 15 h) sea notablemente inferior a la que se observa tras la primera dosis (unas 30 h) y que el nivel estable alcanzado sea inferior al esperado en función de la primera dosis (fig. 6-13 B). En la tabla 6-2 se resumen los mecanismos que pueden producir una cinética no lineal y el tipo de cinética no lineal a que dan lugar.

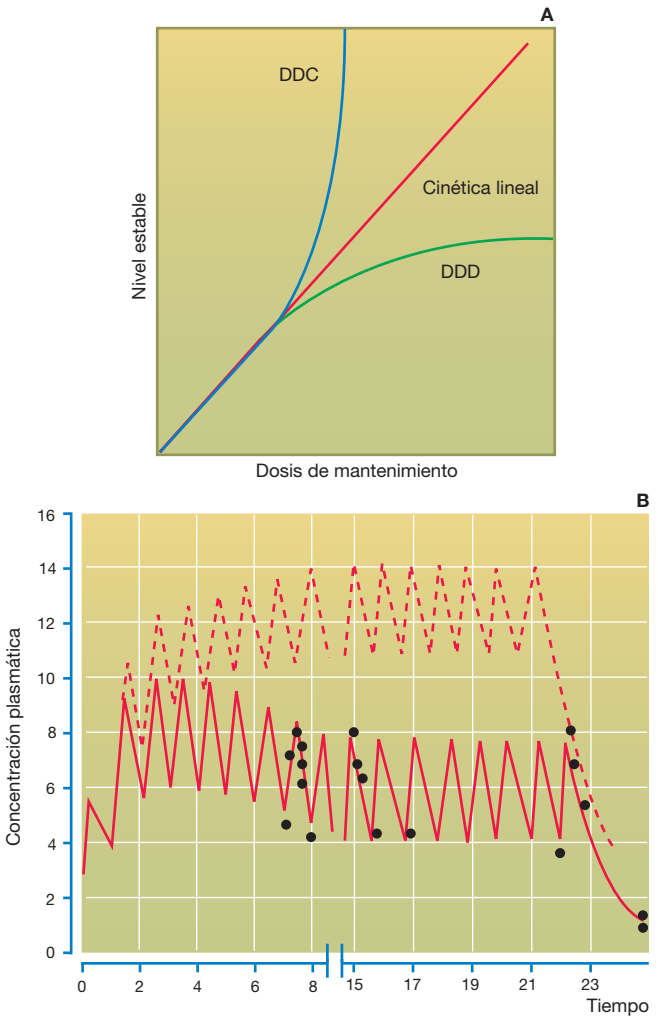


Figura 6-13. *A)* Cinética lineal, cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo creciente (DDC) y decreciente (DDD). *B)* Cinética no lineal dependiente del tiempo por autoinducción; obsérvese que el nivel estable alcanzado, en *trazo continuo,* es inferior al esperado en función de la primera dosis, en *trazo discontinuo.*

Tabla 6-2. Mecanismos, consecuencias y ejemplos de cinética no lineal

1. **Absorción**
   - Saturación del transporte activo en la pared intestinal (DDD): riboflavina, ácido ascórbico, β-lactámicos, levodopa y ¿metotrexato?
   - Baja solubilidad (DDD): fenitoína y griseofulvina
   - Saturación del metabolismo intestinal (DDC): salicilamidas
   - Saturación del primer paso hepático (DDC): alprenolol, 5-fluorouracilo, hidralazina, nicardipino, propoxifeno, propranolol, salicilamida y verapamilo
   - Alteraciones del pH, flujo sanguíneo y vaciado gástricos
2. **Distribución**
   - Saturación de la unión a las proteínas plasmáticas (DDD): disopiramida, lidocaína, naproxeno, salicilatos y valproato
   - Saturación de la unión a los tejidos (DDC): azul de metileno
   - Saturación de la recaptación hepática (DDC): verde de indocianina
   - Saturación del transporte al LCR: benzilpenicilina
3. **Eliminación**
   - Saturación del metabolismo (DDC): alcohol, fenitoína, salicilatos, dicumarol, ¿teofilina?, ¿tiopental? y ¿ciclosporina?
   - Depleción de cofactor: paracetamol
   - Metabolitos inhibidores (DDC): dicumarol y lidocaína
   - Saturación de la secreción activa renal (DDC): mezlocilina y penicilina
   - Saturación de la reabsorción activa renal (DDD): riboflavina, cefapirina y ácido ascórbico
   - Saturación de la secreción biliar (DDC): yodipamida y bromosulftaleína
   - Saturación de la circulación enterohepática: cimetidina e isotretinoína
   - Autoinducción enzimática (TD): carbamazepina, salicilatos, clorpromazina, ¿fenitoína? y ¿rifampicina?

DDC: dependiente de la dosis de tipo creciente; DDD: dependiente de la dosis de tipo decreciente; TD: tiempo dependiente.

6.2. Cinética no lineal tipo Michaelis-Menten

La cinética no lineal dependiente de la dosis de mayor riesgo es la de tipo Michaelis-Menten que se produce cuando la concentración plasmática de un fármaco alcanza un valor que satura su metabolismo.

La eliminación de los fármacos con esta cinética es de orden 1, mientras la concentración plasmática está por debajo de los valores de saturación, pero pasa a ser de orden 0 cuando la concentración plasmática rebasa la de saturación. En la cinética de orden 0, el fármaco se elimina lentamente y de forma constante, es decir, la misma cantidad en la unidad de tiempo, independientemente de la concentración plasmática existente. Cuando la concentración plasmática desciende por debajo de la de saturación, la eliminación pasa a ser de orden 1, eliminándose tanto menos fármaco cuanto menor sea la concentración plasmática (fig. 6-14 A).

Esta velocidad de eliminación, que se corresponde con la dosis de mantenimiento (DM/t), depende de la dosis máxima del proceso ($D_{máx}$ o $V_{máx}$ que es la máxima cantidad que puede eliminarse) y de la constante de metabolismo (K_m corresponde a la concentración plasmática que se alcanza con la mitad de $D_{máx}$ [fig. 6-15 D]):

$$-\frac{dC_p}{dt} = \frac{DM}{\tau} = \frac{D_{máx}}{K_m + C_p} \cdot C_p$$

Cuando la concentración es mucho menor que K_m, el denominador se asemeja a K_m y el conjunto $D_{máx}/K_m$ pasa a ser una constante que corresponde al aclaramiento; la velocidad de eliminación dependerá de esa constante y de C_p, pasando a ser una cinética de orden 1. Cuando la concentración es mucho más alta que K_m, el denominador se asemeja a C_p, por lo que la velocidad de eliminación será constante ($D_{máx}$ o $V_{máx}$) pasando a ser una cinética de orden 0. Teóricamente, todos los fármacos que se eliminan por metabolismo pueden presentar esta cinética de Michaelis-Menten, pero las concentraciones que se utilizan en terapéutica son mucho más bajas que las de saturación y sólo se

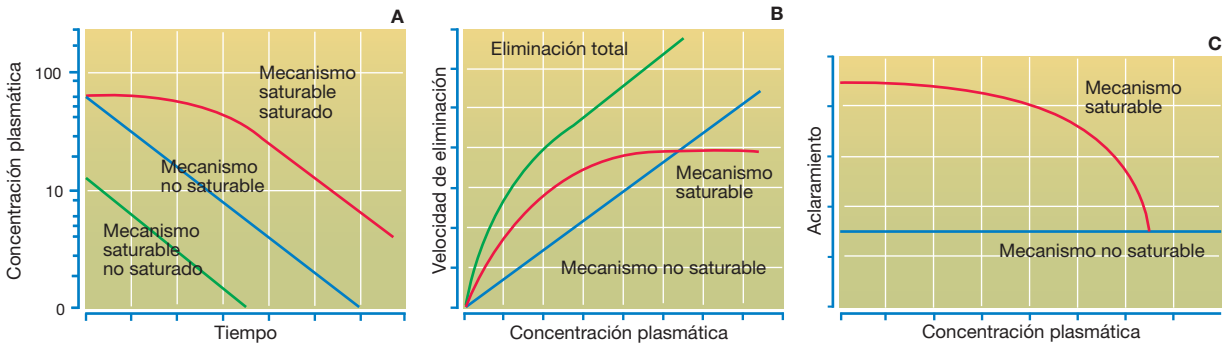


Figura 6-14. Consecuencias de la cinética no lineal de tipo Michaelis-Menten sobre el curso temporal de la concentración plasmática *(A)*, el número de moléculas eliminadas en la unidad de tiempo *(B)* y el aclaramiento *(C)*.

observa la cinética lineal de orden 1. Por ello, sólo en algunos casos, como el de la fenitoína, los salicilatos y algunos anticoagulantes orales en los que las concentraciones terapéuticas están próximas a las de saturación y en algunos casos de importantes intoxicaciones, se observa la cinética no lineal. En los casos en que el fármaco se elimina por diversos mecanismos, unos saturables y otros no (p. ej., los salicilatos), el aumento de la concentración plasmática por encima de la de saturación produce un cambio en la velocidad de eliminación sin llegar a saturarse (figura 6-14 B).

El aclaramiento del fármaco no permanece constante, ya que disminuye al aumentar la concentración plasmática (fig. 6-15 C) en función de la dosis máxima y de la constante de metabolismo:

$$Cl = \frac{D_{máx}}{K_m + C_pE}$$

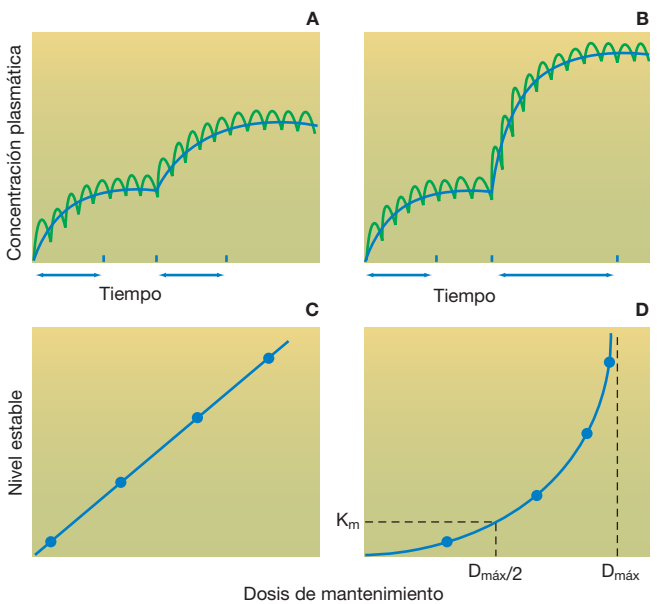


Figura 6-15. Consecuencias de la cinética lineal (*A* y *C*) y no lineal de tipo Michaelis-Menten (*B* y *D*) sobre el nivel estable y el tiempo en que se alcanza. Obsérvese que al aumentar la dosis en la cinética no lineal, el nivel estable aumenta más de lo esperado y tarda más tiempo en alcanzarse.

Como consecuencia, el nivel estable aumenta más de lo esperado si la cinética fuera lineal, es decir, que pequeños aumentos de la dosis se acompañan de un aumento desproporcionado del nivel estable (fig. 6-15), que puede producir efectos tóxicos. En sentido inverso, una ligera reducción de la dosis puede reducir excesivamente las concentraciones con riesgo de ineficacia. Esto origina una relación entre dosis y nivel de tipo curvilíneo (fig. 6-15 D) en la que el nivel estable depende de la dosis máxima y de la constante de metabolismo:

$$C_pE = \frac{D \cdot K_m}{D_{máx} - D}$$

Por lo tanto, no se puede ajustar la dosis con una simple regla de tres como en la cinética lineal, sino que deben utilizarse nomogramas más complejos basados en la dosis máxima y en la constante de metabolismo, como el nomograma de Rambeck para el ajuste de la dosis de la fenitoína (v. fig. 29-5).

La disminución del aclaramiento produce también un alargamiento de la semivida de eliminación que hará que el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable cuando se utilizan dosis altas sea mayor que cuando se emplean dosis bajas (como sucede con la fenitoína) (fig. 6-15 B) y que, en caso de intoxicación, la concentración plasmática disminuya muy lentamente mientras se mantenga por encima de la de saturación, provocando que la desaparición de los efectos tóxicos sea muy lenta.

II. CURSO TEMPORAL DE LOS EFECTOS: MODELOS FARMACOCINÉTICOS-FARMACODINÁMICOS

1. Relación entre concentración plasmática y efecto

Como se describió anteriormente, la variabilidad en la respuesta a los fármacos se debe a numerosos factores relacionados con el paciente, su enfermedad y tratamiento. Estos factores pueden alterar la relación entre la dosis y la concentración plasmática o la relación entre la concentración plasmática y el efecto (fig. 6-16). Los factores que alteran la relación entre la dosis y la concentración plasmática influyen sobre la absorción, distribución y eliminación de los fárma-

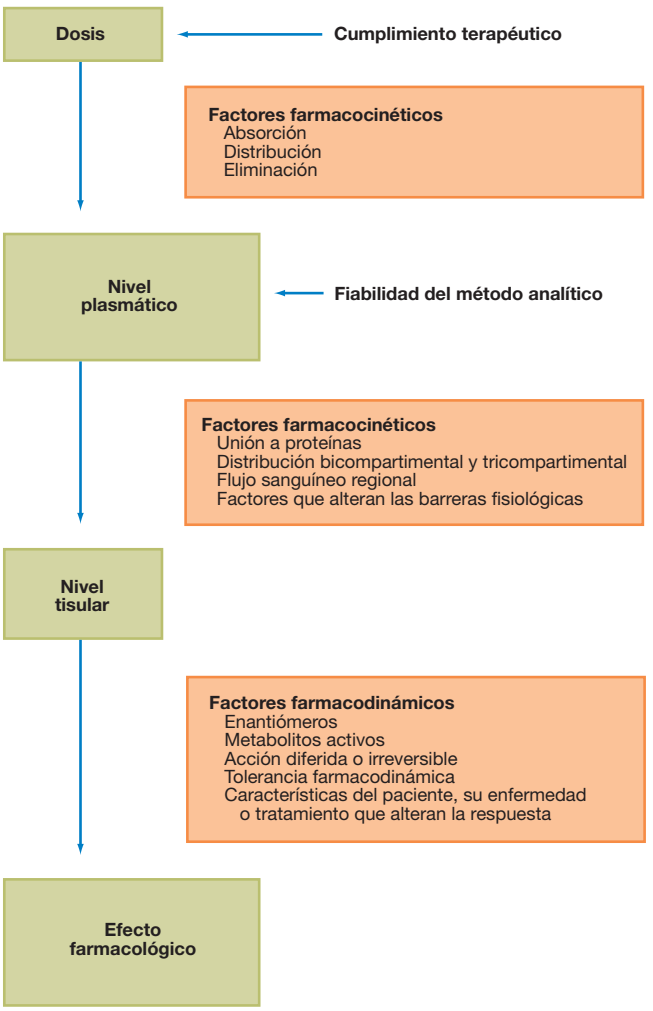


Figura 6-16. Relación entre la dosis de un fármaco y sus efectos, y factores que la alteran. La determinación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos puede ser útil para individualizar el tratamiento cuando los factores que alteran la relación entre la dosis y el nivel plasmático son más importantes que los que alteran la relación entre el nivel plasmático y el efecto.

cos. Estos factores, analizados en el capítulo 4, influyen en el curso temporal de la concentración plasmática y son los que con más frecuencia modifican la respuesta a los fármacos. Su influencia puede ser prevista mediante estudios poblacionales que la cuantifican en subgrupos concretos y la incluyen en los modelos farmacocinéticos, y ser controlada de forma más directa mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco en un paciente concreto.

Pero, además, la respuesta a los fármacos depende de la presencia de factores farmacocinéticos que alteran la relación entre las concentraciones plasmáticas y tisulares, así como de factores farmacodinámicos que alteran la relación entre las concentraciones tisulares y los efectos. La influencia de estos factores es más difícil de prever y controlar, y su existencia puede hacer que una misma concentración plasmática no produzca el mismo efecto y, también, que el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco no se corresponda con el de sus efectos.

La farmacocinética analiza el curso temporal de la concentración plasmática y asume, como sucede en muchos casos, que el curso temporal de los efectos es paralelo. Sin embargo, no siempre es así. La disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y de la concentración tisular puede hacer que el curso temporal de los efectos no se corresponda con el de las concentraciones plasmáticas. Esto sucede en la distribución bicompartimental y tricompartimental, la acumulación de metabolitos activos y la influencia de otros factores farmacodinámicos, como el intervalo de la curva dosis-efecto que se maneje, la acción sobre mediadores fisiológicos, el desarrollo de tolerancia farmacodinámica o los efectos prolongados o irreversibles. En estos casos se pueden utilizar modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos que relacionen el curso temporal de la concentración plasmática con el curso temporal de los efectos.

2. Factores que alteran la relación entre concentración plasmática y concentración tisular

Una determinada concentración plasmática puede producir mayor o menor concentración en el lugar de acción del fármaco dependiendo de la presencia de factores farmacocinéticos que influyan en el acceso del fármaco a los tejidos. Estos factores son:

a) Alteraciones en la unión a las proteínas del plasma. Salvo en los casos de acción local, para que los fármacos accedan de la sangre a su lugar de acción deben salir de los capilares, pasar al líquido intersticial y, en algunos casos, penetrar en las células y acceder a estructuras intracelulares. Por ello, suele ser la forma libre del fármaco, es decir, el fármaco que no está unido ni a las células sanguíneas ni a las proteínas plasmáticas, el que alcanza los tejidos. Si la unión a las proteínas del plasma es escasa, la influencia de los cambios en la fracción libre será clínicamente irrelevante. También lo será si, aunque sea alta, permanece constante, ya que la concentración plasmática total (que es la que se mide) reflejará adecuadamente el paso de los fármacos a los tejidos. Cuando exista un factor como la hipoalbuminemia que reduzca de una forma predecible la unión a las proteínas del plasma, habrá una disociación entre una menor concentración plasmática total (que es la que se mide) y una igual o mayor concentración libre (que es la que produce los efectos), pero podrá estimarse la concentración libre a partir de la concentración total del fármaco y de la albúmina. El problema se plantea cuando la presencia de un factor, como la insuficiencia renal o las interacciones, reduzca de forma variable y/o impredecible la unión a las proteínas del plasma. Esto hará difícil predecir la concentración tisular y,

por lo tanto, los efectos. Una forma de evitar esta interferencia es medir la concentración libre del fármaco en plasma o, en su defecto, la concentración salival que suele reflejarla (v. cap. 4).

b) Distribución bicompartimental y tricompartimental. Puede producir una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y de los efectos. Se comenta más ampliamente en el apartado siguiente.

c) Cambios del flujo sanguíneo regional. La insuficiencia cardíaca reduce la perfusión de algunos tejidos, lo que produce elevadas concentraciones plasmáticas que pueden originar efectos tóxicos en órganos con circulación preservada, como el cerebro o el corazón, acompañados de bajas concentraciones tisulares y efectos en otros tejidos cuya irrigación esté reducida.

d) Cambios en la permeabilidad de barreras fisiológicas. La inflamación de las meninges aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) a algunos fármacos. Asimismo, la acidosis reduce el grado de ionización de fármacos ácidos, como los barbitúricos o los salicilatos, favoreciendo su acceso al sistema nervioso central (SNC); como consecuencia, la intoxicación es más grave cuando hay acidosis. De igual forma, el acceso al SNC o a las neuronas mediante procesos de transporte activo puede alterarse si hay competidores.

2.1. Distribución bicompartimental y tricompartimental de los fármacos

Como se ha descrito en el capítulo 4, la distribución bicompartimental y tricompartimental de los fármacos puede producir una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el de los efectos. Cuando se administra una dosis única de un fármaco con distribución *bicompartimental* por vía intravenosa y el efecto se produce en el compartimento periférico, hay una disociación entre las concentraciones plasmáticas elevadas y las bajas concentraciones tisulares que se observan al comienzo de la fase distributiva, mientras que en la fase posdistributiva el curso temporal de la concentración plasmática y tisular es paralelo (v. fig. 4-11 A). Una forma indirecta de evitar la disociación entre la concentración plasmática y el efecto, que se utiliza en la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos, es determinar la relación entre ambos cuando se ha alcanzado el equilibrio entre la concentración del fármaco en el plasma y en su lugar de acción, es decir, en la fase posdistributiva.

Cuando se representa gráficamente la relación entre la concentración plasmática de un fármaco con retraso en su acceso a su lugar de acción y el efecto, puede observarse, en lugar de una relación lineal, una relación circular en sentido contrario a las agujas de un reloj que se denomina *histéresis*. Dado que el efecto continúa aumentando o se mantiene mientras la concentración del fármaco disminuye, se observa que la misma concentración produce un efecto menor cuando está aumentando que cuando está disminuyendo (fig. 6-17). Para predecir el curso temporal del efecto se utiliza el modelo farmacocinético denominado *modelo del compartimento efecto,* en el que se calcula el curso temporal de la concentración del fármaco en la biofase.

El modelo del compartimento efecto se ha utilizado para explicar el retraso en el efecto analgésico del naproxeno, el efecto hipertensor de la noradrenalina, el efecto de los bloqueadores de la placa motriz y el efecto anestésico de barbitúricos, benzodiazepinas y opiáceos respecto a sus concentraciones plasmáticas. El modelo farmacocinético del compartimento efecto asociado al modelo farmacodinámico sigmoide ha sido especialmente útil para dosificar el midazolam al demostrar que su potencia era 5,5 veces mayor que la del diazepam y que la semivida del curso temporal de los efectos era tres veces mayor que la del diazepam, lo que sugiere que cuando se administren dosis múltiples de midazolam deben espaciarse más que las del diazepam.

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con distribución *tricompartimental* y el efecto se produce en el compartimento

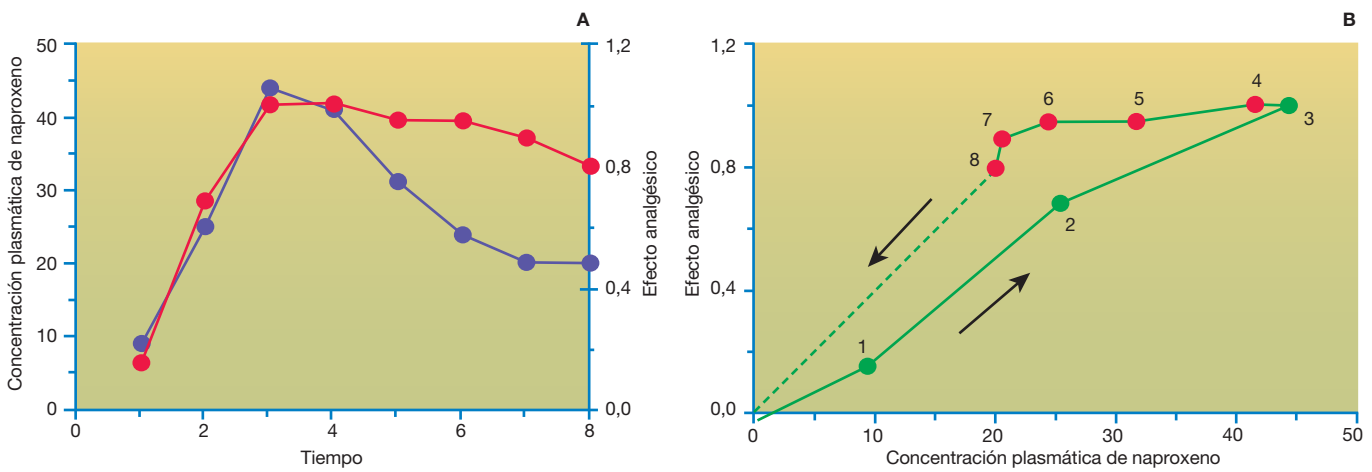


Figura 6-17. *A)* Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de naproxeno *(azul)* y de su efecto analgésico *(rojo).* Nótese el retraso que se produce en el efecto respecto a las concentraciones plasmáticas debido a que el efecto tiene lugar en el compartimento periférico. *B)* Histéresis: la relación entre la concentración plasmática y el efecto es oblonga y antihoraria. Nótese que la misma concentración produce diferentes efectos a distintos tiempos. Los números en *B* indican las horas de extracción. (De Tozer y Rowland, 2006.)

periférico profundo, hay una disociación entre el momento en que se alcanza la máxima concentración plasmática y el momento en que se observa la máxima concentración tisular y el máximo efecto; de igual forma, cuando se suspende la administración del fármaco, desaparece antes la concentración plasmática que los efectos (v. fig. 4-11 B). Por ejemplo, la acción antineoplásica del metotrexato se prolonga aunque sus concentraciones plasmáticas sean indetectables.

3. Factores que alteran la relación entre concentración tisular y efecto

Una determinada concentración del fármaco en la biofase puede producir un efecto mayor o menor dependiendo de la presencia de factores farmacodinámicos que alteren la respuesta (fig. 6-16):

a) Enantiómeros. Algunos fármacos tienen enantiómeros con características farmacodinámicas distintas. Por ejemplo, la R-vigabatrina no tiene actividad y la R-warfarina y la R-ketamina tienen menos actividad que sus S-isómeros. Además, pueden tener características farmacocinéticas distintas, por lo que los factores que afecten más a un enantiómero que al otro cambiarán la proporción entre ambos. Puesto que habitualmente se administra una mezcla racémica y se determinan simultáneamente ambos enantiómeros, la existencia de esos factores producirá una relación deficiente entre la concentración conjunta de ambos y sus efectos.

b) Metabolitos activos. El efecto de los metabolitos activos se suma al del fármaco original aumentando su efecto. Si la concentración tisular del metabolito y su actividad intrínseca es pequeña, esta influencia será despreciable. También lo será si la proporción entre fármaco inalterado y metabolito permanece constante. Sin embargo, si hay factores que cambien la proporción de metabolitos activos respecto al fármaco inalterado, ello puede modificar de forma sustancial la relación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco original y sus efectos (v. apartado 3.1 sobre cinética de los metabolitos).

c) Acción diferida, prolongada o irreversible. Produce una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos (v. apartado de efectos sobre mediadores fisiológicos).

d) Resistencia adquirida, tolerancia farmacodinámica e hipersensibilidad. El desarrollo de resistencia a un antibiótico o a un antineoplásico hará que concentraciones eficaces dejen de serlo. De igual forma, la tolerancia farmacodinámica hará que disminuya o desaparezca el efecto inicial y que se necesiten dosis mayores para conseguirlo (p. ej., la acción analgésica de un opiáceo o la acción antiepiléptica de las benzodiazepinas). Por el contrario, la supresión brusca de los bloqueadores β produce una respuesta exagerada a los simpaticomiméticos como consecuencia del aumento en el número de receptores secundario al bloqueo mantenido.

e) Características fisiológicas, patológicas e iatrógenas. Hay características del paciente, su enfermedad y tratamiento que alteran no sólo las características farmacocinéticas de un fármaco, sino también la respuesta a éste. Por ejemplo, la respuesta a una determinada concentración plasmática de digoxina no es igual en el recién nacido que en el adulto, en un paciente con insuficiencia cardíaca que en otro con fibrilación auricular, ni cuando se utiliza sola que cuando se asocia con amiodarona. Estos factores farmacodinámicos que alteran la respuesta a los fármacos se comentan con más detalle en los capítulos 8, 9 y 10.

3.1. Cinética de los metabolitos

La mayor parte de los metabolitos tiene poco interés farmacocinético, pero hay metabolitos cuya farmacocinética tiene relevancia clínica porque son metabolitos activos capaces de producir efectos terapéuticos o tóxicos, o por su capacidad de modificar la farmacocinética del fármaco original. Hay fármacos que en realidad son profármacos inactivos de los que se forma el principio activo al metabolizarse en el organismo, como sucede con el enalapril, que se hidroliza a enalaprilato, y el prazepam a desmetildiazepam. En otros casos, la acción farmacológica del metabolito se suma a la del fármaco original, como sucede con la amitriptilina o la imipramina (v. ejemplos de metabolitos activos en el cap. 5).

El curso temporal de los efectos dependerá de la suma del curso temporal de las concentraciones del fármaco original y del curso temporal de las concentraciones de los metabolitos activos. La importancia clínica de los metabolitos activos depende de su actividad intrínseca y de la concentración plasmática que alcanzan en relación con el fármaco original.

La farmacocinética de los metabolitos puede ser más variable que la del fármaco original, ya que depende de la variabilidad en su formación (es decir, de los factores que alteran el metabolismo del fármaco original) y de la variabilidad en su propia eliminación. De hecho, la toxicidad de algunos fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo puede estar aumentada si hay inductores enzimáticos que aumentan la concentración de un metabolito tóxico, como sucede con la epoxi-carbamazepina (v. cap. 5), así como en los enfermos renales por acumulación de metabolitos activos que se eliminan principalmente por el riñón como sucede con la *N*-acetil-procainamida (v. cap. 9).

La constante de eliminación de los fármacos (K_e) incluye la constante de metabolismo (K_{met}) y la constante de excreción por otras vías (K_{ex}). De igual forma, la constante de eliminación de un metabolito activo ($K_{e[m]}$) incluye su eliminación por metabolismo ($K_{met[m]}$) y por otras vías ($K_{ex[m]}$).

Cuando se administra una inyección intravenosa rápida de un fármaco, el curso temporal de la concentración plasmática del metabolito depende de la velocidad con que se sintetiza y de su velocidad de eliminación. Será similar al curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se administra una dosis por vía extravascular: la constante de absorción se corresponde con la constante de formación del metabolito, el AUC depende de la fracción del fármaco que se metaboliza a dicho metabolito y del aclaramiento del metabolito, y la velocidad con que disminuye la concentración plasmática del metabolito depende de la constante de eliminación del metabolito que, a su vez, es consecuencia del aclaramiento del metabolito y de

su volumen de distribución. Lo más habitual es que el aclaramiento de los metabolitos sea mayor que el del fármaco original y que su volumen de distribución sea menor, por lo que la constante de eliminación de los metabolitos suele ser mayor que la del fármaco original. En estos casos, el AUC del metabolito es menor que el del fármaco original y el descenso de la concentración plasmática está limitado por la velocidad de formación del metabolito, lo que hace que sea paralelo al descenso de la concentración plasmática del fármaco original (fig. 6-18 A). Cuando el aclaramiento del metabolito es menor que el del fármaco original, su AUC será mayor y el descenso de su concentración plasmática más lento que el del fármaco original (fig. 6-18 B). Cuando un fármaco con primer paso importante se administra por vía oral, aumenta la fracción de la dosis del fármaco que pasa a metabolitos y, por lo tanto, estará aumentada el AUC del metabolito y reducida la del fármaco original respecto a la vía intravenosa. Si el metabolito es inactivo, el efecto por vía oral será menor que por vía intravenosa; por el contrario, la administración oral de un profármaco puede conseguir efectos más rápidos e intensos que la administración intravenosa.

Cuando se administra una infusión continua o dosis múltiples de un fármaco, el nivel estable de su metabolito dependerá de la fracción del fármaco que pase a dicho metabolito y de su aclaramiento, y el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable dependerá de la constante de eliminación del metabolito. Cuando la constante de eliminación del metabolito es mayor que la del fármaco original, estará limitada por la velocidad de formación, por lo que tanto el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable como el descenso de las concentraciones tras finalizar la infusión serán los del fármaco original (fig. 6-18 C). Por el contrario, cuando la constante de eliminación del metabolito es menor, tardará más tiempo en alcanzar el nivel estable y más tiempo en eliminarse, como sucede con el fenobarbital, derivado de la primidona, o el desmetildiazepam, derivado del diazepam (fig. 6-18 D).

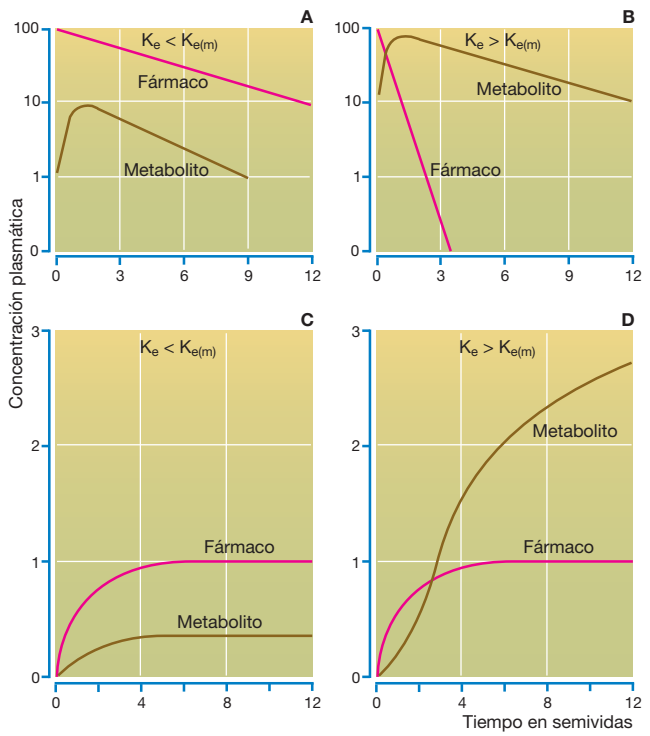


Figura 6-18. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y de su metabolito tras la administración de una dosis en inyección intravenosa rápida (*A* y *B*) y tras una infusión continua (*C* y *D*), cuando el metabolito se elimina más deprisa (*A* y *C*) y más despacio (*B* y *D*) que el fármaco.

Algunos metabolitos pueden convertirse de nuevo en el fármaco original, como sucede con el cortisol, dapsona, haloperidol, lovastatina, metilprednisolona, prednisona, sulindaco y vitamina K. Cuando el metabolito es activo, como sucede con el sulindaco, esta interconversión prolonga su efecto; si el metabolito es inactivo, como sucede con la dapsona, no influye en sus efectos.

La existencia de metabolitos activos puede alterar la relación entre la concentración en la biofase y el efecto. Por ejemplo, cuando se analizó la relación entre las concentraciones en la biofase de quinidina y sus efectos sobre el espacio QT mediante el modelo farmacocinético del compartimento efecto y un modelo farmacodinámico lineal, se observó que para cualquier concentración de quinidina el efecto era mayor por vía oral que por vía intravenosa, debido a los metabolitos activos formados en el primer paso hepático.

3.2. Influencia de la curva dosis-efecto sobre el curso temporal de los efectos

El efecto de la mayor parte de los fármacos es reversible y depende del número de receptores ocupados por el fármaco y de su actividad intrínseca, como se ha explicado en el capítulo 2. El número de receptores ocupados por el fármaco responde a la ley de acción de masas y depende de la concentración del fármaco que se alcanza junto al receptor ([F]), de la concentración de receptores ($B_{máx}$) y de la afinidad del fármaco que suele expresarse por su inversa, la constante de disociación (K_D):

$$\text{Fármaco unido} = \frac{B_{máx} \cdot [F]}{K_D + [F]}$$

A su vez, cuando se considera que el efecto de un fármaco es proporcional a su unión a los receptores (como sucede en la mayor parte de los fármacos), el efecto puede expresarse en función del efecto máximo ($E_{máx}$) y de la concentración eficaz 50 (EC_{50}) mediante la ecuación de Hill:

$$\text{Efecto} = \frac{E_{máx} \cdot [F]^{\gamma}}{EC_{50}{}^{\gamma} + [F]^{\gamma}}$$

El exponente γ es un parámetro empírico que refleja la pendiente de la curva dosis-efecto (fig. 6-19 B). La concentración que produce la mitad del efecto suele ser menor que la constante de disociación y se debe a que, con frecuencia, la relación entre el efecto y el número de receptores ocupados no es lineal debido a la existencia de una cadena de acontecimientos entre la activación del receptor y la producción del efecto farmacológico. La formulación anterior es la expresión de un modelo matemático obtenido a partir de las ecuaciones que definen la relación entre ocupación y respuesta farmacológica (v. cap. 2, fórmula 9a) en el cual el tipo de función que liga a ambas variables, *f*, y la eficacia, *e*, quedan englobadas en la exponencial dependiente de γ. Esta ecuación se ha utilizado tanto para relacionar la concentración plasmática en la fase de equilibrio como en la biofase (estimada mediante el modelo del compartimento efecto descrito en el apartado de la distribución bicompartimental) con el efecto del fármaco.

En la figura 6-19 A se representa la relación entre el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y el curso temporal de sus efectos expresado como porcentaje del efecto máximo. Puede

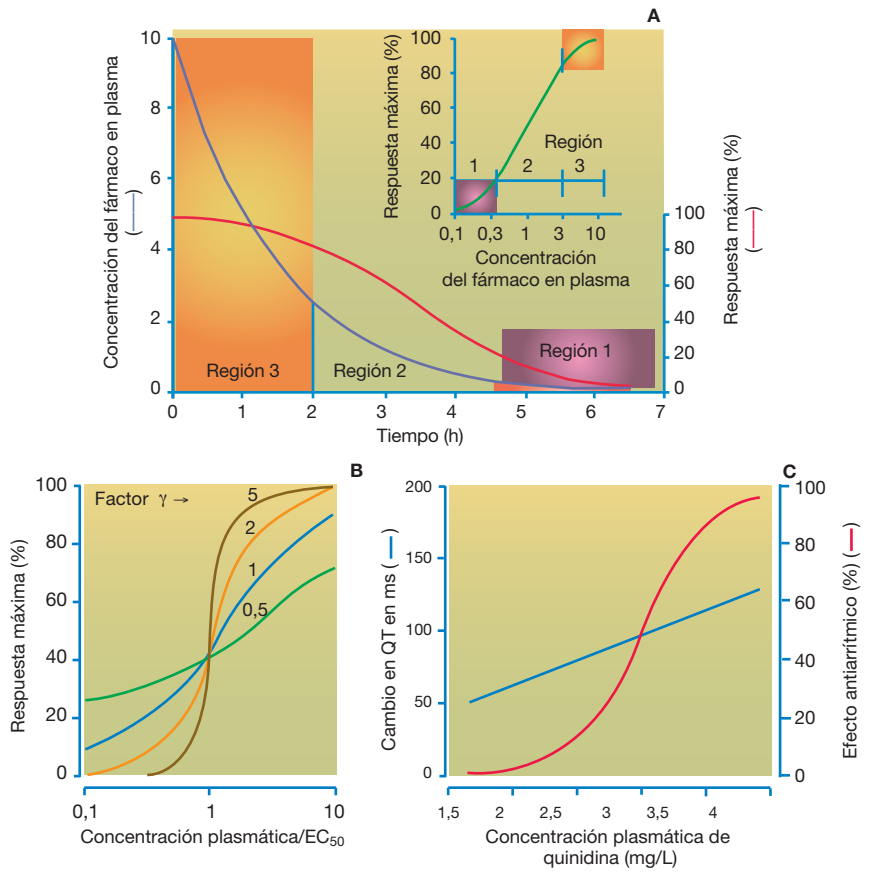


Figura 6-19. Curso temporal de la concentración plasmática y de los efectos de un fármaco *(A)* para un fármaco con un factor γ de 1: en la región 3 (por encima del 80% del efecto máximo), la concentración plasmática baja de forma importante con mínimos cambios en los efectos; en la región 2 (entre el 20 y el 80% del efecto máximo), la concentración plasmática disminuye de forma exponencial y los efectos linealmente; en la región 1 (por debajo del 20% del efecto), tanto la concentración plasmática como los efectos disminuyen de forma exponencial. *B)* El factor γ refleja la pendiente de la curva dosis-efecto. *C)* La curva dosis-efecto de la quinidina sobre el espacio QT tiene una pendiente menor que la de su efecto antiarrítmico, ya que las arritmias de reentrada se eliminan con un cambio crítico del espacio QT.

verse que mientras la concentración plasmática disminuye a la mitad en cada semivida, los efectos disminuyen mucho más lentamente: el descenso es mínimo entre el 100 y el 80% del efecto máximo; disminuyen linealmente entre el 80 y el 20% (el 15% en cada semivida) y sólo disminuyen de forma exponencial (en paralelo a las concentraciones plasmáticas) cuando están por debajo del 20% del efecto máximo. Así pues, se producirá una disociación entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos cuando se alcance una concentración que produzca un efecto mayor del 20% del máximo. Por ejemplo, la EC_{50} del propranolol (que tiene una semivida de 4 h) es de 10 µg/L y la concentración que se alcanza tras una dosis única es de 320 µg/L, es decir, 32 veces su EC_{50}; en 24 h, la concentración de propranolol disminuye más de 60 veces, mientras que su efecto sólo disminuye tres veces (del 97 al 33%). También puede verse en la figura 6-19 por qué cuando se alcanza más del 80% del efecto máximo, el aumento en la dosis del fármaco no consigue un efecto más intenso, sino más prolongado.

El exponente γ que refleja la pendiente de la curva dosis-efecto es habitualmente de 1 a 3. Cuando el exponente γ es igual a 1, el modelo descrito previamente asume que para conseguir un cambio en el efecto del 20 al 80% del efecto máximo se necesita aumentar la concentración plasmática 16 veces (de 0,25 a cuatro veces la EC_{50}). Sin embargo, cuando γ es igual a 10, la pendiente es mucho más pronunciada, bastando doblar la concentración plasmática para conseguir un cambio espectacular en el efecto (p. ej., con algunos antiarrítmicos). En la figura 6-19 B puede verse la influencia de γ sobre la pendiente de la curva dosis-efecto y en la figura 6-19 C, la diferencia entre la pendiente del efecto de la quinidina sobre el espacio QT y sobre el efecto antiarrítmico.

3.3. Efectos sobre mediadores fisiológicos

La unión del fármaco al receptor da lugar a una cadena de procesos que produce el efecto farmacológico. Habitualmente, estos procesos son tan rápidos que el efecto se produce inmediatamente después de la fijación del fármaco al receptor, por lo que el efecto sigue de forma inmediata a los cambios de concentración del fármaco junto al receptor. Pero hay fármacos, como los anticoagulantes orales, los antagonistas H_2, los diuréticos, los broncodilatadores, los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o el interferón, cuya acción se debe a que influyen en la formación o degradación de un mediador fisiológico al que realmente se debe el efecto, por lo que el curso temporal del efecto dependerá de la cinética del mediador. Un ejemplo es el retraso del efecto antitérmico del ibuprofeno respecto a sus concentraciones plasmáticas (fig. 6-20 A). Cuando se representa la rela-

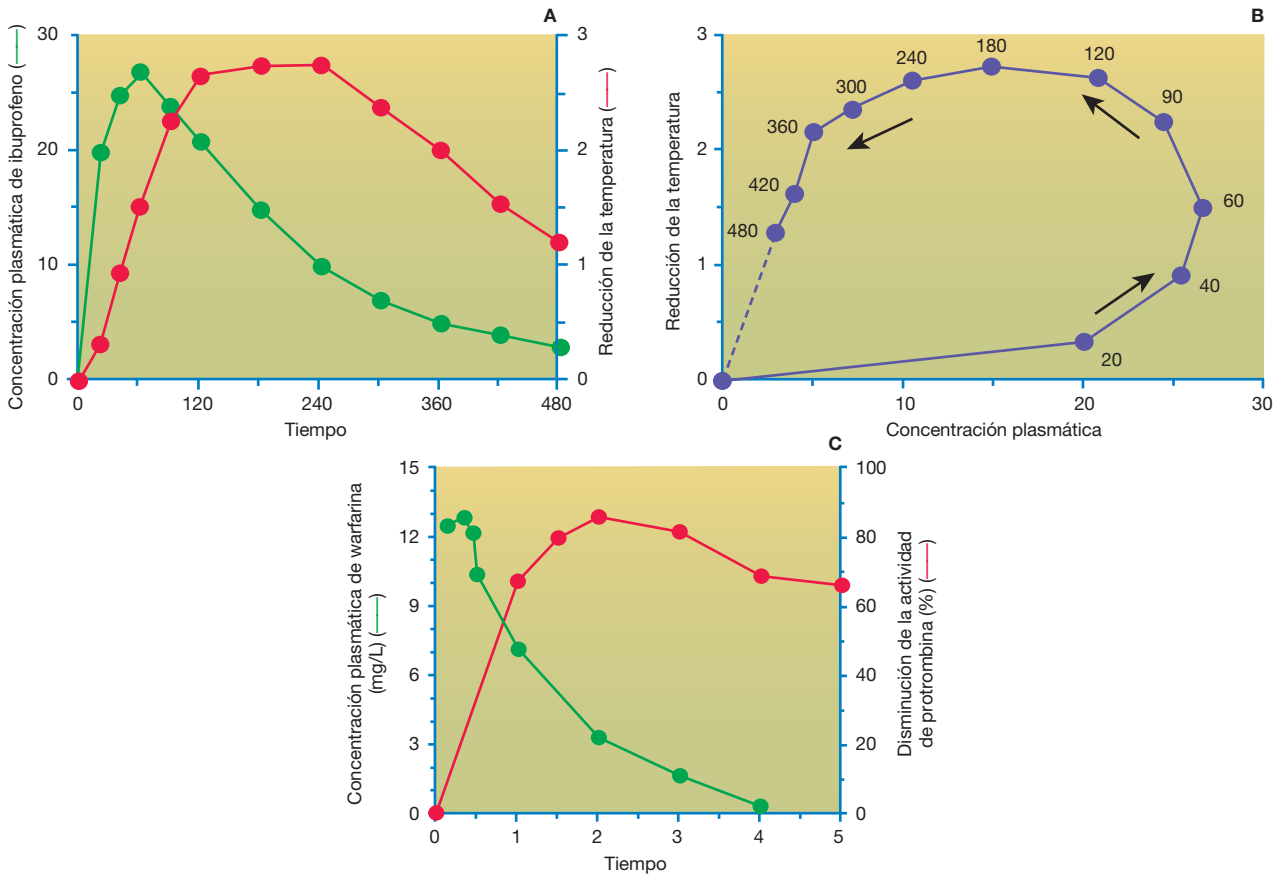


Figura 6-20. Disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática de ibuprofeno y de su efecto sobre la temperatura *(A)* y relación circular antihoraria de la concentración plasmática de ibuprofeno con el efecto sobre la temperatura (*B:* los números indican los minutos de la extracción) y disociación entre las concentraciones plasmáticas de warfarina y sus efectos sobre la actividad de protrombina tras una dosis *(C).* (De Tozer y Rowland, 2006.)

ción entre la concentración plasmática de ibuprofeno y la reducción de la temperatura se observa un círculo antihorario (fig. 6-20 B) similar a la histéresis descrita para el efecto analgésico del naproxeno en la figura 6-17. La diferencia es que el retraso en aquel caso era farmacocinético (lentitud en el paso al compartimento periférico donde se produce el efecto), mientras que en el caso del ibuprofeno es farmacodinámico (retraso debido a los mecanismos que regulan la temperatura).

Otro ejemplo característico es el de los anticoagulantes orales, que inhiben la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K. Aunque la inhibición de la síntesis es inmediata, no se verá el efecto anticoagulante mientras no desaparezcan los factores existentes en función de sus propias semividas de eliminación de unas 14 h, es decir, unos 2 días (fig. 6-20 C). Por lo tanto, el comienzo del efecto dependerá de la semivida de eliminación del mediador y la desaparición del efecto de su velocidad de síntesis.

El efecto diferido puede explicar el retraso en observar el efecto máximo de algunos fármacos mejor que el modelo del compartimento efecto, especialmente cuando este retraso es mayor que unos pocos minutos. Por ejemplo, el retraso en observar el efecto máximo de la digoxina respecto a su concentración plasmática (que puede ser de varias horas) es notablemente mayor del que se necesita para que actúe sobre su receptor, y puede deberse al tiempo necesario para que la inhibición de la bomba de sodio produzca un aumento del sodio intracelular y éste una acumulación de calcio intracelular.

Otros ejemplos de efectos diferidos respecto a las concentraciones plasmáticas son el efecto de las estatinas sobre el colesterol o el efecto de los antidepresivos.

3.4. Otras causas de disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el efecto

Cuando se administra una infusión continua o dosis múltiples de un fármaco para el que se desarrolla *tolerancia farmacodinámica aguda,* sea por acumulación de un metabolito que inhiba el efecto del fármaco o por la puesta en marcha de un mecanismo fisiológico de compensación, puede verse el efecto máximo antes de que se haya alcanzado el nivel estable. Los mecanismos compensadores pueden afectar más a unos efectos que a otros.

Los fármacos con *acción prolongada o irreversible* producen también una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos. Por ejemplo, el efecto postantibiótico prolonga el efecto de algunos antibióticos sobre algunos gérmenes más allá de su concentración plasmática, lo que permite que en algunas infecciones puedan administrarse aminoglucósidos cada 24 h, a pesar de tener una semivida de 2 a 3 h. De igual forma, el efecto inhibidor de la secreción ácida del omperazol se prolonga más allá de sus concentraciones,

el efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico se prolonga durante días y la inhibición irreversible de un organofosforado sobre la acetil colinesterasa se prolongará, más allá de su concentración plasmática, hasta que se sintetice una nueva enzima.

En otros casos, el efecto depende de la acumulación de un balance positivo o negativo diario, como sucede con la pérdida de sodio de los diuréticos. Asimismo, algunos efectos terapéuticos y tóxicos se relacionan más con una prolongada exposición al fármaco que con el curso temporal de su concentración plasmática, como sucede con la eficacia del oro en la artritis reumatoide o con la mielosupresión producida por algunos antineoplásicos como el metotrexato.

De forma indirecta pueden incluirse también en este apartado los fármacos que son eficaces con una sola dosis. Por ejemplo, el descenso de la concentración plasmática de ácido acetilsalicílico tras administrar una dosis única en una cefalea, de un β-adrenérgico en una crisis de asma, de un AINE en una crisis gotosa, de nitroglicerina en una crisis anginosa o de una benzodiazepina en una crisis convulsiva no se acompaña necesariamente de la reaparición de los síntomas.

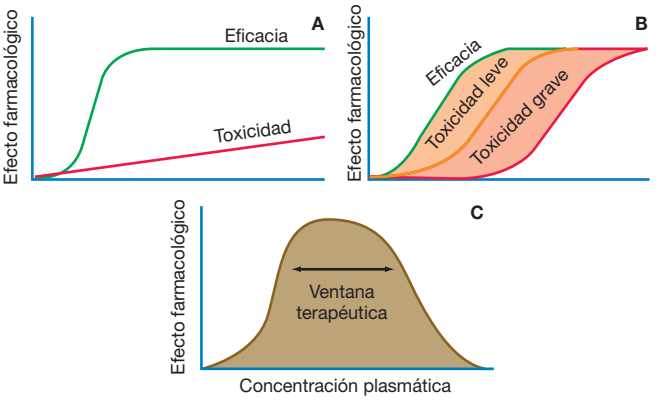


Figura 6-21. Relación nivel-efecto y conveniencia de la monitorización. Las penicilinas alcanzan su máxima eficacia con escasa toxicidad y no requieren monitorización *(A)*. Con digoxina, teofilina, aminoglucósidos o antiepilépticos empieza a observarse toxicidad leve o grave antes de alcanzar la máxima eficacia, pero hay un intervalo óptimo en el que se consigue una buena eficacia con escasa toxicidad *(B)*. Con antidepresivos y neurolépticos puede disminuir la eficacia al aumentar la dosis *(C)*.

III. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE FÁRMACOS EN TERAPÉUTICA

Como se ha expuesto, la respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos varía de unos pacientes a otros en función de las características del fármaco, de la forma farmacéutica, de las características del paciente y de su enfermedad, así como de las interacciones con otros fármacos que se administren de forma simultánea. Estos factores hacen que la dosis «habitual» o «estándar» pueda ser insuficiente en unos pacientes y tóxica en otros. Sólo será adecuada para todos los pacientes cuando el índice terapéutico del fármaco sea tan grande que puedan utilizarse dosis altas (eficaces en todos los pacientes) sin efectos tóxicos, como sucede con algunas vitaminas y penicilinas (figura 6-21 A). Con los demás fármacos debe individualizarse el tratamiento para mejorar la eficacia y evitar la toxicidad.

La *monitorización de fármacos* en terapéutica o control del tratamiento farmacológico es la evaluación de la eficacia y de la toxicidad de los fármacos en la práctica clínica. Su finalidad es individualizar el tratamiento farmacológico y adaptarlo a las necesidades de cada paciente. Habitualmente se utilizan criterios clínicos, aumentando la dosis hasta que se consigue la eficacia deseada o aparece toxicidad. Este método es el más indicado en todas aquellas situaciones en las que se pueden valorar fácilmente los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos, como sucede con los analgésicos. En algunas ocasiones la utilización de criterios clínicos no es fácil o posible y, en su lugar, se controlan constantes vitales (como la presión arterial en el tratamiento antihipertensor) o parámetros bioquímicos (como la actividad de protrombina en el tratamiento con anticoagulantes orales o la glucemia en el tratamiento antidiabético). Cuando no es posible emplear estos criterios puede considerarse que la ineficacia es resistencia y se decide asociar otros fármacos, o que la toxicidad es intolerancia y se decide sustituir el fármaco por otro en lugar de ajustar la dosis. En estos casos pueden utilizarse las concentraciones plasmáticas de los fármacos para individualizar el tratamiento, como un aspecto más del control del tratamiento farmacológico. Con frecuencia se utiliza indistintamente el término de concentración y nivel. Sin embargo, el término «nivel» se utiliza en monitorización de fármacos para referirse no a cualquier concentración, sino a la concentración de las muestras extraídas en las condiciones concretas en las que se estableció el intervalo óptimo que suele ser en la fase del nivel estable y antes de la primera dosis de la mañana (nivel mínimo o valle). También se utiliza frecuentemente el término de nivel plasmático, pero con frecuencia se determinan los niveles séricos y, en algunos inmunosupresores, los niveles sanguíneos.

La *monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos* no está justificada para todos los fármacos ni en todos los pacientes o circunstancias, sino sólo en aquellos casos en que el beneficio de la determinación supera su coste. Para que la monitorización de un fármaco esté justificada debe haber una necesidad de controlar el tratamiento mediante los niveles, unos requisitos que hagan pensar que esta determinación va a ser útil y una garantía de que se realiza e interpreta correctamente (tabla 6-3).

1. Requisitos para que la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos sea útil

1.1. Que sea necesaria

La necesidad de controlar las concentraciones plasmáticas de un fármaco depende de la enfermedad y del fármaco. Por

Tabla 6-3. Requisitos para que la determinación de los niveles plasmáticos de un fármaco sea útil en la práctica clínica

A. Que sea necesaria porque:
- Se deba asegurar la eficacia o la toxicidad
- Sea difícil valorar clínicamente la eficacia o la toxicidad
- Sea importante controlar el cumplimiento
- El fármaco tenga un índice terapéutico pequeño
- Sea difícil ajustar la dosis (cinética no lineal o factores con influencia no predecible)

B. Que esté justificada porque:
- Haya una gran variabilidad inter e intraindividual en la relación entre la dosis y el nivel plasmático
- Haya una buena relación entre niveles plasmáticos del fármaco y su eficacia y/o toxicidad con un intervalo óptimo establecido
- Se conozcan los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que influyan en el significado del nivel plasmático
- Exista un método analítico asequible y fiable
- Haya demostrado ser útil en la práctica clínica

C. Que se utilice correctamente, es decir, que:
- La muestra se extraiga correctamente
- Se disponga del resultado de forma rápida y fiable
- El resultado se interprete farmacocinética y farmacodinámicamente de forma correcta
- El nivel plasmático del fármaco se utilice en su contexto clínico como una ayuda, no como una guía única de tratamiento.

parte de la enfermedad se necesita monitorizar los niveles en aquellas situaciones en las que: *a)* es importante asegurar la eficacia y prevenir la toxicidad; *b)* es difícil valorar clínicamente la eficacia o la toxicidad, y *c)* es importante asegurar el cumplimiento terapéutico. Por parte del fármaco se necesita controlar las concentraciones de los fármacos que tienen: *a)* un índice terapéutico pequeño y *b)* cuando resulta difícil ajustar la dosis (tabla 6-3).

a) Necesidad de asegurar la eficacia. Cuando el éxito o el fracaso de un tratamiento es vital (infecciones graves, arritmias, etc.), no es posible aumentar la dosis de acuerdo con la respuesta clínica. Por ejemplo, en un paciente inmunodeprimido con una infección grave no se puede administrar una dosis baja de un antibiótico para aumentarla posteriormente si no es suficiente y, en el caso de un trasplante, lo que se pretende es prevenir su rechazo.

b) Necesidad de prevenir la toxicidad. En general, no parece razonable tener que llegar a producir efectos tóxicos para saber que se ha alcanzado el techo terapéutico de un fármaco, pero debe evitarse especialmente cuando la toxicidad puede ser grave (arritmias por procainamida, mielosupresión por metotrexato) o irreversible (ototoxicidad por aminoglucósidos).

c) Dificultad para valorar clínicamente la eficacia. Un ejemplo de esta dificultad es la utilización profiláctica de los fármacos, como sucede con los antiarrítmicos en la prevención de arritmias graves, o del litio en la profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva. Otras veces, la valoración clínica es excesivamente lenta (p. ej., una epilepsia con pocas crisis al año) o compleja (como la valoración de muchos cuadros psicóticos). Por último, hay fármacos que a dosis altas pueden empeorar el estado del paciente (fig. 6-21 C) (como sucede con la nortriptilina en la depresión o la clorpromazina en la psicosis; a dosis altas, la procainamida, que puede producir extrasístoles y taquicardia ventricular, la fenitoína o el clonazepam, que provocan crisis epilépticas, y la digoxina, que es responsable de arritmias), por lo que resulta difícil saber si se debe aumentar o reducir la dosis.

d) Dificultad para valorar clínicamente la toxicidad. Hay signos y síntomas que pueden deberse a la enfermedad o a la toxicidad de los fármacos. Por ejemplo, el nerviosismo y la excitación en un paciente con infarto de miocardio pueden ser psicológicos o deberse a una intoxicación por lidocaína; la hiperexcitabilidad de un asmático puede estar causada por hipoxia o por intoxicación por teofilina; las náuseas y los vómitos pueden deberse a una gastritis o a intoxicación por digoxina o teofilina, y los efectos secundarios por antidepresivos pueden ser síntomas de depresión. Otras veces, los efectos tóxicos pueden pasar desapercibidos; por ejemplo, la «personalidad epiléptica» atribuida a la epilepsia suele ser un efecto tóxico de los antiepilépticos; la encefalopatía por fenitoína se ha atribuido con frecuencia a causas orgánicas y algunos niños con rendimiento escolar bajo mejoran al reducir la dosis de fenobarbital.

e) Necesidad de asegurar el cumplimiento. El incumplimiento terapéutico produce el fracaso del tratamiento. Esto puede ser especialmente grave en el caso de fármacos antineoplásicos y de los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el trasplante, pero también es importante en tratamientos con otros fármacos, como digoxina o antiepilépticos.

f) Fármacos con un índice terapéutico pequeño. En estos fármacos es frecuente que la dosis «habitual» pueda producir intoxicaciones (fig. 6-21 B), especialmente en presencia de factores que reducen la eliminación, como sucede con la teofilina en los enfermos con insuficiencia cardíaca y hepática, o con los aminoglucósidos en los enfermos renales. El miedo a provocar efectos tóxicos graves determina que en la práctica se establezca un techo que no suele superarse (p. ej., 1.000 mg/día de aminofilina, 5 mg/kg de fenitoína o 3 g/día de procainamida en el adulto), aunque estas dosis puedan ser insuficientes (hay pacientes que necesitan más de 2.000 mg/día de aminofilina, 7 mg/kg de fenitoína o 5 g/día de procainamida). En estos casos, la determinación de las concentraciones plasmáticas demuestra que los niveles son insuficientes y da seguridad para aumentar la dosis cuando la respuesta no es buena.

g) Dificultad para ajustar la dosis. En los fármacos con cinética no lineal es difícil ajustar la dosis, ya que, como se ha comentado, pequeños aumentos de ésta pueden provocar grandes aumentos del nivel, pasando de una dosis ineficaz a una tóxica (v. apartado I,6). La fenitoína, los salicilatos (a dosis altas) y los anticoagulantes orales presentan esta dificultad en el ajuste de la dosis. Además, hay factores cuya influencia es irregular, cambiante o difícilmente valorable (como la influencia de la enfermedad renal sobre la eliminación de los fármacos o las interacciones de los antiepilépticos). En estos casos no es posible predecir con qué intensidad, y en ocasiones ni siquiera en qué sentido, se ejerce esta influencia. Por ejemplo, aunque en la insuficiencia renal pueden utilizarse nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis de los aminoglucósidos, el 50% de los pacientes queda fuera de los intervalos óptimos.

1.2. Que esté justificada

No basta con que el médico que prescribe el medicamento sienta la necesidad de monitorizar el fármaco. Además, deben reunirse unos requisitos que la justifiquen y la hagan posible (tabla 6-3).

Los requisitos que la justifican y la hacen posible son:

a) Gran variabilidad interindividual y/o intraindividual. La *monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos* se basa en el principio de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción y que ésta, a su vez, guarda mejor relación con las concentraciones séricas que con la dosis. Esto es así, cuando hay una gran variabilidad individual en las características farmacocinéticas debido a polimorfismo genético en su metabolismo o porque la influencia de factores fisiológicos, como la edad o el embarazo, de factores patológicos como la enfermedad renal o hepática o de las interacciones sea muy acusada y variable, haciendo que las diferencias en las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la misma dosis en distintos pacientes pueda ser muy elevada, como sucede por ejemplo con la fenitoína o la nortriptilina.

Cuando la relación entre la dosis y las concentraciones plasmáticas es buena, puede calcularse fácilmente la dosis necesaria para alcanzar un nivel o predecir el nivel que se alcanzará con una dosis. En estos casos, la determinación de las concentraciones plasmáticas es poco útil para ajustar la dosis, pero tiene utilidad para el control del cumplimiento terapéutico.

b) Buena relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos. La relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos es, habitualmente, mejor que la existente entre la dosis y las concentracinoes plasmáticas. Sin embargo, hay factores que hacen que un nivel plasmático determinado origine diferentes efectos. Cuando la influencia de un factor es conocida, puede tenerse en cuenta al interpretar el nivel; por ejemplo, un nivel de digoxina de 1,5 µg/L puede ser eficaz y bien tolerado en unos pacientes, pero producir arritmias cuando hay hipopotasemia y ser insuficiente en un paciente con fibrilación auricular. Cuando los factores son desconocidos, o no valorables, el significado del nivel se vuelve dudoso y pierde utilidad en la práctica clínica. Los factores que alteran la relación entre las concentraciones plasmáticas y las tisulares (unión a proteínas) o entre las concentraciones tisulares y los efectos (metabolitos activos y tolerancia) fueron comentados en el apartado II. Cuando la influencia de los factores que alteran la relación entre nivel y efecto es importante, la determinación de las concentraciones plasmáticas tendrá poca utilidad.

Además, se deben conocer los factores que alteran la relación entre la dosis y el nivel y los que alteran la relación entre el nivel y el efecto; se debe disponer de un método analítico asequible y fiable y debe haber estudios que hayan demostrado la utilidad de la monitorización en la práctica clínica.

1.3. Que sea útil

Para que la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos esté justificada se requiere que el beneficio que aportan en la práctica clínica compense su riesgo y coste.

Para que una determinación aporte un beneficio debe realizarse correctamente. En la tabla 6-3 se indican los requisitos: deben extraer las muestras en el momento adecuado, se debe disponer del resultado con la rapidez necesaria, se debe interpretar el resultado en función de las circunstancias del paciente y se debe tener en cuenta que el nivel plasmático no es por sí mismo una guía única de tratamiento sino un elemento más de valoración del paciente en su contexto clínico. Cuando las determinaciones se realizan de forma incorrecta (por inadecuada obtención de las muestras), o cuando no se adopta la actitud terapéutica adecuada (por interpretación incorrecta de los resultados) no sólo no aportan un beneficio sino que pueden ser incluso perjudiciales.

Tabla 6-4. Utilidad de la monitorización de los niveles séricos de fármacos: relación coste-beneficio

1. Beneficios	
a) Directos	
	Menor mortalidad
	Menores reacciones adversas
	Mejor calidad de vida
	Menor duración del tratamiento, de la hospitalización y de la baja laboral
b) Indirectos	
	Mejor conocimiento de la farmacocinética, de las interacciones y de los factores que motivan ineficacia o toxicidad
	Mejoría de los hábitos terapéuticos del médico
	Mejor cumplimiento terapéutico del paciente
2. Costes	
a) Directos	
	Molestias y riesgo de la extracción
	Coste de las determinaciones
	Coste de los servicios que realizan e informan las determinaciones
b) Indirectos	
	Tiempo de los médicos y las enfermeras en rellenar las hojas de petición
	Riesgo de ineficacia y toxicidad por uso inadecuado de las determinaciones

La conclusión es que sólo están justificadas las determinaciones de concentraciones plasmáticas de fármacos cuando se puede garantizar su uso adecuado. En la tabla 6-4 se exponen los principales aspectos que determinan el beneficio y el coste de las determinaciones de los niveles de fármacos.

2. Concepto de intervalo óptimo y de nivel diana

La relación entre concentraciones plasmáticas y efectos terapéuticos o tóxicos son curvas sigmoideas: a partir de un determinado nivel comienzan a observarse los efectos, aumentando con los niveles hasta llegar a un límite por encima del cual no se incrementan más (fig. 6-22). El *intervalo óptimo* es el intervalo de concentraciones plasmáticas en el que la mayoría de los pacientes tienen una buena respuesta sin toxicidad. La eficacia aumenta dentro del intervalo, por lo que pacientes que no han respondido con niveles bajos pueden responder con niveles más altos. Por debajo del intervalo es frecuente que el tratamiento sea ineficaz y por encima es frecuente que se observen efectos tóxicos. Por ello, este intervalo se utiliza como punto de referencia para ajustar la dosis cuando no se dispone o antes de disponer de criterios clínicos.

Sin embargo, la presencia de factores que alteran la relación entre el nivel plasmático y el efecto hace que este intervalo deba interpretarse de forma flexible, ya que hay algunos pacientes que pueden responder con niveles por debajo del intervalo, otros que precisan niveles por encima de éste, algunos pacientes que con concentraciones dentro del intervalo

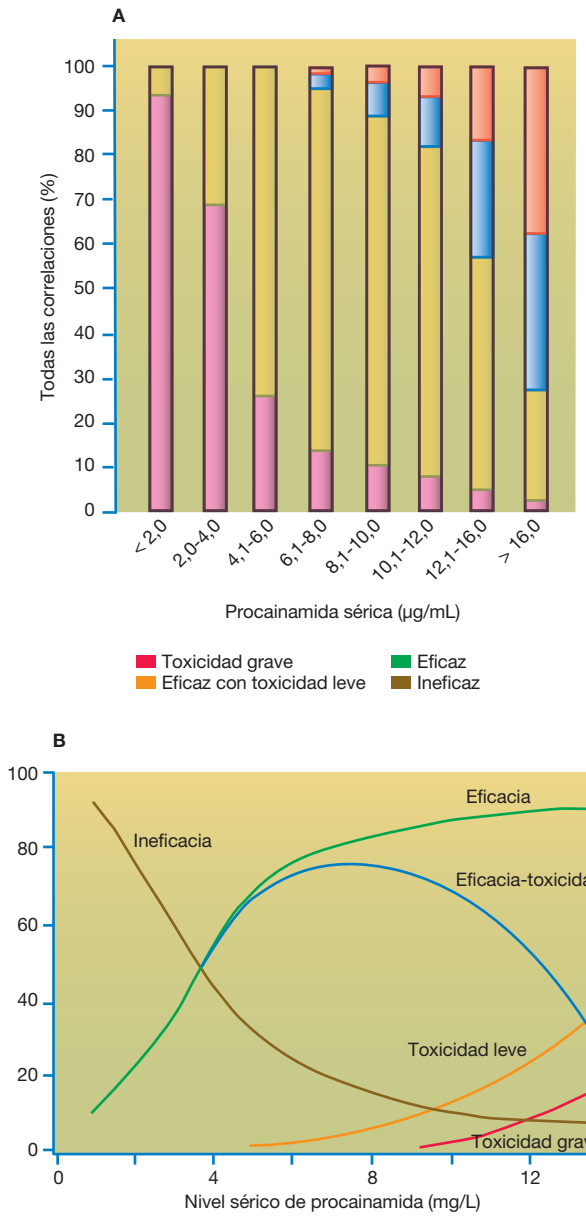


Figura 6-22. Intervalo óptimo. Se establece mediante estudios en los que se valora el porcentaje de pacientes con un determinado intervalo de concentraciones que presentan ineficacia, eficacia sin toxicidad o toxicidad *(A)*. Con estos datos se elaboran curvas como las de *B*, siendo el intervalo óptimo el intervalo de niveles en el que la mayor parte de los pacientes presentan eficacia sin toxicidad. Este intervalo es flexible, con un porcentaje de pacientes que presentan ineficacia o toxicidad dentro del intervalo óptimo debido a los factores que alteran la relación entre nivel y efecto.

están mal controlados o presentan toxicidad y algunos pacientes que con concentraciones por encima del intervalo toleran bien el tratamiento.

Por ello, el intervalo óptimo no debe confundirse con un intervalo de normalidad como el utilizado con muchos parámetros bioquímicos. Este equívoco puede hacer pensar que un nivel por debajo del intervalo es infraterapéutico y llevar a aumentar la dosis aunque esté siendo eficaz, y también que un nivel por encima del intervalo se considere tóxico y se disminuya a pesar de que haya podido ser necesario para conseguir la eficacia y ser bien tolerado.

El *nivel diana* es el nivel que se quiere alcanzar en un paciente teniendo en cuenta sus características individuales para asegurar la eficacia o evitar la toxicidad. El intervalo óptimo es un parámetro poblacional, mientras que el nivel diana es un parámetro individual que varía de un paciente a otro e incluso en un mismo paciente en función de las circunstancias.

La *estrategia del nivel diana* consiste en elegir un nivel diana en función de las características del paciente y estimar la dosis inicial y la dosis de mantenimiento que se debe administrar para alcanzarla. Por ejemplo, en una situación aguda y grave podemos querer alcanzar el límite superior del intervalo óptimo para asegurar la eficacia, aunque sea a costa de cierta toxicidad. Por el contrario, en un tratamiento crónico puede preferirse mantener el límite inferior del intervalo óptimo (siempre que sea eficaz) para evitar la toxicidad crónica. Una vez iniciado el tratamiento y alcanzado el nivel estable se evalúa la eficacia, la toxicidad y el nivel estable alcanzado. Si no se ha alcanzado el nivel diana se ajusta la dosis para conseguirlo. Si se ha alcanzado el nivel diana pero no se ha conseguido el efecto deseado se replantea el nivel diana y se ajusta de nuevo la dosis (fig. 6-23). Por ejemplo, si el nivel diana inicial era el límite inferior del intervalo óptimo y hay ineficacia, se puede aumentar la dosis hasta alcanzar el límite superior de éste. Si no es suficiente, se sigue aumentan-

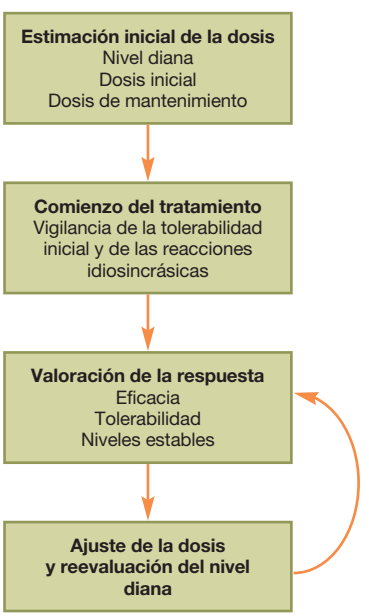


Figura 6-23. Individualización del tratamiento mediante la estrategia del nivel diana.

do la dosis hasta el límite superior. Si el objetivo era el límite superior del intervalo óptimo y se sospecha toxicidad, se puede reducir la dosis hasta alcanzar la parte media y si es necesario, la parte baja del intervalo óptimo.

En los fármacos con cinética lineal, la nueva dosis se calcula mediante una regla de tres. En los fármacos con cinética no lineal, es decir, cuando los parámetros de absorción, distribución o eliminación varían con la dosis o el tiempo, el ajuste de la dosis es más complejo (v. apartado 6 y cap. 29).

3. Indicaciones de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos tiene indicaciones al comienzo y durante el tratamiento. Las indicaciones al *comienzo del tratamiento* son individualizar la dosis cuando no se dispone de un criterio clínico, por falta de respuesta a dosis adecuadas, por sospecha de toxicidad y para establecer un nivel de referencia. Las indicaciones *durante el tratamiento* son valorar el cumplimiento terapéutico y valorar la influencia de factores no predecibles.

a) Para *individualizar la dosis* de los fármacos con un índice terapéutico pequeño y amplia variabilidad individual cuando hay dificultad para hacerlo mediante criterios clínicos. Cuando no se dispone de un criterio clínico para individualizar la dosis, se ajusta para que las concentraciones plasmáticas queden dentro del intervalo óptimo. Este método se necesita cuando el fármaco se utiliza profilácticamente, en los casos en los que la gravedad de la ineficacia o de la toxicidad no permite utilizar el método ensayo-error y cuando la valoración del efecto es tan lenta que llevaría años ajustar la dosis mediante este método.

b) *Por falta de respuesta a dosis adecuadas*. En los casos en los que tras alcanzar de forma gradual la dosis estándar no se observa la respuesta esperada, la monitorización del nivel plasmático puede aclarar el motivo. Un bajo nivel plasmático (sea porque el paciente elimina genéticamente el fármaco más rápido de lo habitual o por la presencia de factores que aumentan la eliminación del fármaco) indicará que debe seguir aumentándose la dosis hasta conseguir la eficacia esperada o alcanzar el límite superior del intervalo óptimo. Si el nivel es alto, indicará que el paciente es resistente al fármaco y deberá probarse otro. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que algunos fármacos pueden empeorar la clínica cuando se alcanzan concentraciones elevadas, como sucede con los antidepresivos, algunos antiarrítmicos o la fenitoína (fig. 6-21 C); por ello, si las concentraciones son elevadas, debería probarse a reducir la dosis.

c) *Por sospecha de toxicidad*. Hay manifestaciones de toxicidad que pueden pasar desapercibidas o atribuirse a una causa orgánica y, en otros casos, resulta difícil valorar si existe o no toxicidad. La monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ayudar a resolver la duda: si el nivel es alto (sea porque genéticamente elimina lentamente el fármaco o por la presencia de factores que disminuyan su eliminación), confirmará la sospecha de toxicidad y deberá reducirse la dosis de forma gradual hasta que desaparezca la toxicidad. En situaciones graves puede suspenderse la medicación una o dos semividas vigilando la evolución de los niveles para evitar que un descenso excesivo pueda provocar una descompensación. Si la reducción de la dosis mejora los efectos secundarios pero a costa de una pérdida de eficacia, deberá cambiarse de medicación. Si el nivel es bajo, será poco probable que se trate de un efecto tóxico dependiente de la dosis, pero no descarta que pueda ser un efecto idiosincrásico. Por ello, debe conocerse cuál es la reacción adversa concreta y su curso temporal en relación con la administración del fármaco.

En otros casos, las manifestaciones de toxicidad son claras, pero, si el fármaco se está utilizando en politerapia, resulta difícil precisar a qué fármaco se debe. La detección de un alto nivel de uno de los fármacos de una asociación, sugerirá que es el agente causal y permitirá reducir la dosis de ese fármaco sin modificar el resto.

d) *Para establecer un nivel de referencia*. Cuando se utilicen fármacos como los antiepilépticos que planteen especiales problemas farmacocinéticos o de interacciones, es conveniente conocer el nivel plasmático que produce eficacia sin toxicidad. Este nivel puede servirnos posteriormente de referencia en presencia de factores que alteren la farmacocinética para reajustar la dosis y volver de nuevo a esos niveles de referencia.

e) *Para controlar el cumplimiento terapéutico*. Se plantea en los pacientes en los que, tras haber conseguido una buena eficacia inicial se observa una recidiva. Si se observa un nivel más bajo de lo que corresponde a la dosis y no se identifica ninguna causa que lo haya podido provocar, puede pensarse que el paciente toma mal la medicación. En estos casos debe explicarse bien al paciente la naturaleza de su enfermedad y las consecuencias de tomar mal la medicación, así como reducir, si es posible, el número de medicamentos y de tomas al día (recurriendo si es preciso a un preparado de absorción mantenida) o cambiar a otro fármaco más cómodo de tomar. Si el nivel corresponde a la dosis, deben buscarse otras causas de la recidiva, incluidos factores desencadenantes o un empeoramiento de la enfermedad. Cuando se debe a factores desencadenantes evitables, debe insistirse en que se eviten, aumentando el nivel plasmático hasta el límite superior del intervalo óptimo si se encuentra en la parte baja o media de éste, o instaurando, si es necesario, un tratamiento de apoyo transitorio. Cuando se debe a factores desencadenantes inevitables o a un empeoramiento de la enfermedad, puede aumentarse el nivel hasta el límite superior del intervalo óptimo, cambiar de fármaco o recurrir a biterapia (dependerá de las opciones que se hayan probado previamente en el paciente).

f) *Para controlar cambios fisiológicos o patológicos e interacciones*. Además de aumentar de edad, el paciente puede aumentar de peso, requerir la asociación de otros fármacos, presentar otras enfermedades que alteren la farmacocinética de los antiepilépticos y que, a su vez, pueden requerir otros fármacos que la alteren igualmente. La influencia de estos factores no siempre es predecible y, por lo tanto, no es fácil reajustar la dosis para adaptarla a la nueva situación. Si se dispone de un nivel de referencia de ese paciente antes de la situación, puede estimarse la dosis que deberá darse para alcanzar de nuevo ese nivel de referencia.

Además de estas indicaciones de aplicación directa al tratamiento de los pacientes, la monitorización de las concentraciones plasmáticas permite estudiar las características farmacocinéticas de los fármacos en circunstancias fisiológicas, patológicas y iatrogénicas que pueden alterarlas, identificar los factores que originan niveles excesivamente bajos o altos, y diseñar pautas específicas de administración que eviten el riesgo de ineficacia o toxicidad.

4. Fármacos que suelen monitorizarse

Los fármacos cuyas concentraciones plasmáticas suelen monitorizarse en la práctica clínica pueden dividirse en varios grupos (tabla 6-5).

En primer lugar hallamos fármacos de uso común, como la digoxina y la teofilina. Para ambos se han establecido pautas de utilización en poblaciones especiales, lo cual hace innecesario el seguimiento de todos los pacientes tratados con estos fármacos.

A continuación hay fármacos con indicaciones preferentemente hospitalarias (amikacina, gentamicina, vancomicina y teicoplanina), aunque algunos, como los aminoglucósidos, se empleen también en atención primaria.

Después se enumeran algunos fármacos de utilización especializada, como los antiepilépticos, los psicofármacos (antidepresivos, litio y neurolépticos), los antiarrítmicos y algunos antiinflamatorios (salicilatos a dosis altas y oro en el tratamiento de la artritis reumatoide). Entre ellos, los monitorizados con mayor frecuencia son los antiepilépticos y el litio, mientras que los antidepresivos, los neurolépticos, los antiarrítmicos, los salicilatos y el oro se monitorizan en España con poca frecuencia.

Por último, y con indicaciones muy específicas, se monitorizan el metotrexato y los inmunosupresores que se utilizan en la prevención del rechazo de un trasplante. Además, hay determinaciones de interés toxicológico (barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, paracetamol y salicilatos) que utilizan los servicios de urgencias o de cuidados intensivos para evaluar la gravedad de una intoxicación y las medidas que hay que adoptar.

En el recién nacido es particularmente importante la monitorización de aminoglucósidos, digoxina y teofilina o cafeína; en el niño, de antiepilépticos; en el anciano, de aminoglucósidos, digoxina, psicofármacos y teofilina, y en la embarazada, de aminoglucósidos, antiepilépticos y digoxina (y el litio en los raros casos en que sea necesario utilizarlo). En los pacientes con alteraciones renales es importante la monitorización de aminoglucósidos, digoxina, litio, teicoplanina y vancomicina; en los casos de insuficiencia cardíaca, aminoglucósidos, digoxina, teofilina y antiarrítmicos, y en la cirrosis, teofilina y lidocaína.

5. Procedimiento de la monitorización

Para que la determinación sea útil debe asegurarse que la muestra se extrae en las condiciones establecidas y se acompaña de los datos sobre el paciente, su enfermedad y tratamiento necesarios para interpretar adecuadamente el resultado (tabla 6-6). La determinación debe realizarse en un laboratorio que asegure que la determinación es fiable, que la haga con la rapidez necesaria y que acompañe un informe del resultado. El resultado se debe interpretar metodológicamente, farmacocinéticamente y farmacodinámicamente y se debe acompañar de una orientación terapéutica sobre lo que debería hacerse (tabla 6-7).

Tabla 6-5. Intervalos óptimos de los fármacos habitualmente monitorizados

Digoxina	0,5-0,9 (2,0) µg/L
Teofilina	(5) 10-15 (20) mg/L
Antibióticos	
Amikacina	
Nivel valle y nivel pico cada 8 h	1-5 (10) y 15-30 mg/L
Nivel valle y nivel pico cada 24 h	< 1 y 55-65 mg/L
Gentamicina, netilmicina y tobramicina	
Nivel valle y nivel pico cada 8 h	0,5-1 (2) y 4-10 mg/L
Nivel valle y nivel pico cada 24 h	< 1 y 15-25 (30) mg/L
Teicoplanina (nivel valle y nivel pico)	10-20 y 40-50 mg/L
Vancomicina (nivel valle y nivel pico)	5-10 (15) y 20-40 (50) mg/L
Antiepilépticos	
Clobazam	
Clonazepam	(10) 20-100 (150) µg/L
Carbamazepina[a]	(3) 4-8 (12) mg/L
Etosuximida	(20) 40-80 (150) mg/L
Fenitoína[b]	(5) 10-20 (25) mg/L
Fenobarbital	(10) 15-25 (40) mg/L
Gabapentina	(2) 5-10 (20) mg/L
Lamotrigina	(2) 5-10 (15) mg/L
Levetiracetam	8-26 mg/L
Oxcarbazepina (hidroxicarbazepina)	(3) 10-25 (40) mg/L
Pregabalina	3-8 mg/L
Primidona[c]	5-10 (15) mg/L
Tiagabina	(20) 40-100 µg/L
Topiramato	3-5 (15) mg/L
Valproato[b]	50-100 (150) mg/L
Zomisamida	10-30 (40) mg/L
Psicofármacos	
Amitriptilina + nortriptilina	(80) 150-250 (300) µg/L
Imipramina + desipramina	150-250 (300) µg/L
Nortriptilina	50-150 µg/L
Litio	0,5 (0,8-1,2 (1,5) mEq/L
Clorpromazina	(50) 100-200 (300) µg/L
Haloperidol	(6) 10-15 µg/L
Clozapina	350-420 µg/L
Olanzapina	20-50 µg/L
Antiarrítmicos	
Lidocaína	(1) 2-5 µg/L
Procainamida[a]	(2) 4-8 (10) µg/L
Quinidina	(1,5) 3-5 (6) µg/L
Inmunosupresores	
Ciclosporina (nivel valle)[d]	(75) 150 –300 (400) µg/L
Ciclosporina (nivel pico)[d]	(400) 800-1.200 (1.500) µg/L
Tacrolimus[d]	(5) 10-15 (20) µg/L
Sirolimus[d] (sin ciclosporina y con ciclosporina)	4-12 y 12-20 µg/L
Everolimus[d]	3-8 µg/L
Micofenólico	1-3,5 mg/L
Salicilatos (nivel pico)	150-300 (400) mg/L

[a] Puede ser útil determinar la epoxicarbazepina y la *N*-acetilprocainamida.
[b] Puede ser útil determinar la concentración libre.
[c] Lo habitual es que se controle mediante los niveles de fenobarbital.
[d] En sangre total extraída con EDTA.

Los niveles corresponden al valle, es decir, antes de la primera dosis de la mañana. El primer paréntesis indica los niveles que pueden ser eficaces en algunos pacientes especialmente sensibles. El segundo paréntesis indica los niveles que pueden ser necesarios en pacientes resistentes. Los niveles pico de aminoglucósidos se miden a los 30 min de finalizar la infusión, los de vancomicina a la hora y los de ciclosporina a las 2 h. El intervalo óptimo de los inmunosupresores corresponde a la fase aguda del trasplante renal. En el trasplante hepático y cardíaco se suelen utilizar niveles mayores y en el tratamiento crónico se suelen utilizar niveles menores.

Tabla 6-6. Datos necesarios para interpretar correctamente una determinación de niveles séricos de fármacos que se recogen en la hoja de petición

Características del paciente
Edad
Peso
Superficie corporal (metotrexato)
Edad gestacional (neonatos)

Características de su enfermedad
Enfermedad de base
Motivo concreto por el que se administra el fármaco
Estado clínico del paciente
Respuesta al tratamiento

Características del tratamiento
Preparado comercial
Dosis e intervalo de administración
Vía de administración
Duración del tratamiento
Fecha de ingreso (en pacientes que acaban de ingresar)
Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado el nivel estable)

Factores que pueden alterar el significado farmacocinético o farmacodinámico del nivel sérico
Embarazo
Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente

Características de obtención de la muestra o las muestras
Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
Fecha y hora de obtención de las muestras
Lugar y método de obtención de las muestras

Motivo por el que se necesita la determinación
Para individualizar la dosis
Para controlar el cumplimiento terapéutico
Por ineficacia
Por sospecha de toxicidad (especificando los signos y síntomas y su curso temporal)

Tabla 6-7. Componentes de un informe sobre el nivel plasmático de un fármaco

A. ¿Es fiable el resultado analítico?

B. ¿Se ha extraído correctamente la muestra?
¿Se ha extraído la muestra en nivel estable? Si no es así, ¿puede calcularse el nivel o debe repetirse la extracción?
¿Se ha extraído antes de la toma de la dosis?
¿Ha habido problemas de contaminación o dilución por extracción de la vía?

C. ¿Corresponde el nivel al esperado para la dosis?
Si no es así, ¿ha habido problemas de incumplimiento terapéutico?
¿Hay factores de administración, fisiológicos, patológicos o interacciones con otros fármacos que puedan aumentar o reducir el nivel plasmático?

D. ¿Corresponde el efecto terapéutico o tóxico al esperado para el nivel?
¿Cuál es la indicación para la que se está administrando el fármaco?
¿Cómo se encuentra el paciente y cuál ha sido la respuesta al tratamiento?
¿Cuál es la toxicidad sospechada y cuándo ha aparecido?, ¿es dependiente de la dosis o idiosincrásica?
¿Hay factores fisiológicos, patológicos o interacciones con otros fármacos que puedan aumentar o reducir la sensibilidad al efecto del fármaco?

E. ¿Qué cambios del tratamiento son aconsejables teniendo en cuenta el resultado, su interpretación y las características del paciente?
¿Debe modificarse el intervalo de administración?
¿Debe aumentarse o reducirse la dosis?, ¿cuánto?, ¿cómo?, ¿qué nuevo nivel se espera conseguir?
¿Debe interrumpirse el fármaco hasta que desaparezca la toxicidad?, ¿durante cuánto tiempo?
En caso de ineficacia, ¿qué otros fármacos o asociaciones de fármacos pueden ser útiles?, ¿a qué dosis?, ¿cómo debe hacerse el cambio?
En caso de intoxicación, ¿qué medidas pueden ser útiles?

a) Momento de obtención de la muestra. En los fármacos de semivida corta, las fluctuaciones de las concentraciones séricas durante un intervalo de administración son importantes, y cuando los intervalos no son uniformes, se produce una acumulación durante el día, con niveles máximos tras la toma de la noche y niveles mínimos a primera hora de la mañana (fig. 6-10). Para otros fármacos se han descrito variaciones de tipo circadiano a lo largo del día. También hay fármacos en los que tarda en alcanzarse el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y tisulares. Por ello, las extracciones de las muestras de sangre deben realizarse teniendo en cuenta los siguientes criterios:

α) El nivel ha de ser estable, es decir, el paciente debe tomar la misma dosis durante más de cinco veces la semivida de eliminación del fármaco. Este nivel tardará más en alcanzarse y será más alto respecto al alcanzado tras una dosis cuanto más lenta sea la eliminación (fig. 6-24).

β) La concentración sérica debe estar equilibrada con la tisular, por lo que en algunos fármacos que se administran por vía intravenosa, como aminoglucósidos, digoxina, fenitoína o vancomicina, la extracción tiene que realizarse en la fase posdistributiva (v. cap. 4).

γ) La extracción de las muestras debe efectuarse en el momento del día y del intervalo de administración para el que fue establecido el intervalo óptimo, que suele ser en el mínimo o valle antes de la primera dosis de la mañana. En algunos fármacos, como los antibióticos, es conveniente determinar además el nivel máximo o pico; en los fármacos con semivida corta, como los aminoglucósidos, las diferencias entre el mínimo y máximo son muy acusadas, por lo que debe extremarse el cuidado para evitar errores en la extracción de las muestras.

δ) Debe efectuarse antes de tomar otras medidas, como dosis de choque en caso de ineficacia o supresión del fármaco en caso de toxicidad, que oculten los bajos o altos niveles que las han causado.

b) Obtención de las muestras. Suelen extraerse 3-5 mL de sangre sin ningún anticoagulante. Con frecuencia se habla indistintamente de concentraciones plasmáticas o séricas, ya que las concentraciones de los fármacos en ambos tipos de muestras son similares. Sin embargo, se han descrito casos de interferencias analíticas originadas por algunos anticoagulantes, por lo que se prefiere extraer las muestras de sangre sin ningún anticoagulante, determinándose la

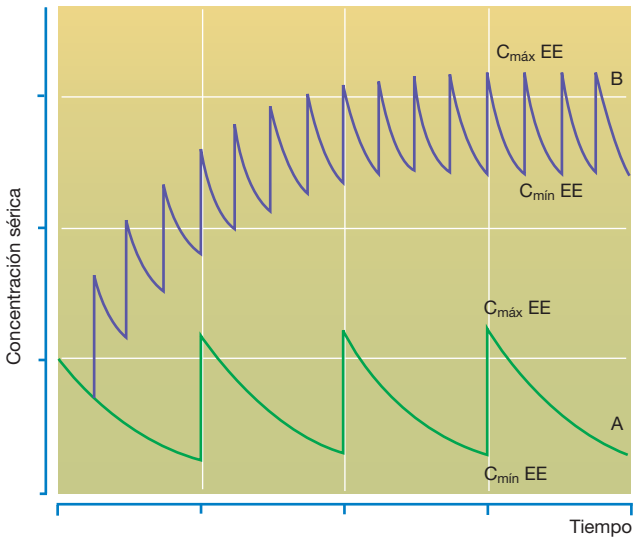


Figura 6-24. Momento de obtención de las muestras: para los aminoglucósidos, con una semivida de 2 h, es conveniente determinar el mínimo C_{min}EE) y el máximo ($C_{máx}$EE) en nivel estable, a las 12-24 h (A). Para el fenobarbital, con una semivida de 72 h, basta determinar el mínimo, siempre en nivel estable, y a los 15-20 días (B).

concentración sérica, aunque en caso necesario suele ser igualmente válida la concentración plasmática. La excepción son los inmunosupresores para los que se utiliza la concentración en sangre total extraída con EDTA. En neonatos pueden utilizarse muestras capilares obtenidas por punción de un dedo o del talón. La muestra no debe extraerse de una vía de perfusión para evitar su contaminación (si por ella se administra el fármaco) o dilución (si por ella pasan sueros). Las muestras deben conservarse en nevera a 4 °C cuando se vaya a tardar más de 4 h en analizarlas. No se deben congelar para evitar que la ruptura de los hematíes cambie la concentración.

c) Hojas de petición. Para informar el resultado se necesitan datos sobre el paciente, su enfermedad y tratamiento, y la obtención de las muestras. Se utilizan hojas de petición específicas en las que se recogen los datos que se indican en la tabla 6-6. Los errores o las omisiones en los datos de estas hojas pueden dar lugar a informes incompletos e incluso erróneos.

d) Informe. En el informe se realiza una interpretación metodológica, farmacocinética y farmacodinámica del resultado analítico teniendo en cuenta las características del paciente, su enfermedad y tratamiento, y se da una orientación terapéutica. En la evaluación metodológica se valora si el resultado es fiable y si las muestras se han extraído de forma correcta. En cuanto a la farmacocinética, se valora si el nivel obtenido corresponde a lo esperado y, si no es así, se identifican los factores que pueden explicarlo. En relación con la farmacodinámica se valora si la ineficacia o la sospecha de toxicidad corresponden al nivel obtenido y, si no es así, se identifican los factores que pueden explicarlo. La orientación terapéutica puede implicar un cambio de dosis, la supresión de la medicación, la adopción de medidas de control o los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento actual y a tratamientos previos (tabla 6-7).

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, editores. Neurofarmacología fundamental y clínica. Pamplona: EUNSA; 1983. p. 63-108.

Armijo JA, Adín-Ibarra J, Sánchez-Baglietto N, Vega-Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. Rev Neurol. 2002;35(Supl 1):116-34.

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.

Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. Nueva York: Springer; 2006.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Gabrielson J, Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications. 2.ª ed. Estocolmo: Apotekarsocieteten; 1997.

Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2.ª ed. Nueva York: Marcel-Decker; 1982.

Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1991;20:253-62.

Holford NHG. Target concentration intervention: beyond Y2K. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(Suppl 1):55-9.

Jelliffe R, Schumitzky A, Guilder MV. Population pharmacokinetic/pharmacodynamics modelling: parametric and nonparametric methods. Ther Drug Monit. 2000;22:354-65.

Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. Ther Drug Monit. 2002;24:15-22.

Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1991;20:429-46.

Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications. 6.ª ed. Washington: American Pharmacists Association; 2004.

Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3.ª ed. Filadelfia: Lea and Febiger; 1995.

Schoenwald RD. Pharmacokinetic principles of dosing adjustments: understanding the basics. Lancaster: Technomic; 2001.

Schumacher GE, Barr JT. Therapeutic drug monitoring: do the improved outcomes justify the costs? Clin Pharmacokinet. 2001;40:405-9.

Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. Ther Drug Monit. 2002;24:1-8.

Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005;27:10-7.

Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy . Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.

7 Reacciones adversas a los medicamentos y farmacovigilancia

M.A. de Cos, J. Flórez y J.A. Armijo

I. REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

1. Conceptos generales y terminología

En el capítulo 1 se destacó que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico, entendiendo como tal cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al individuo o a la sociedad. Este hecho no debe conllevar una actitud de rechazo, pero sí una conducta vigilante y responsable.

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. En efecto, éstas: *a)* pueden aparecer inmediatamente después de haber iniciado el tratamiento, durante la administración o después de suspenderla; *b)* pueden ser muy frecuentes o poco frecuentes; *c)* pueden evitarse mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; *d)* pueden ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supraterapéuticas, por sobredosificación, y *e)* pueden ser triviales, graves o incluso mortales. Debe tenerse en cuenta, además, que el tipo de enfermedad producida por los fármacos es clínicamente indistinguible de la enfermedad no iatrógena, lo que hace difícil su diagnóstico. Por ello resulta útil mantener actualizada la historia farmacológica del paciente, con el fin de relacionar la introducción o retirada de un fármaco con la sintomatología que el paciente refiera. La importancia de las reacciones adversas está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y, por la otra, de su gravedad.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atraen la atención del médico o del paciente; otras veces, por el contrario, pueden estar sobrevaloradas, ya que incluso un placebo puede llegar a originar reacciones adversas. En estudios prospectivos realizados en el Reino Unido se obtienen cifras de prevalencia de reacciones adversas del orden del 6,5% de los pacientes que acuden al hospital; de ellos, el 80% requirió ingreso hospitalario, con una tasa de mortalidad del 0,15%, y se consideró que más del 70% eran reacciones evitables. Por otra parte, el 10-20% de los pacientes ingresados en un hospital presenta reacciones adversas y el 0,24-0,9% de las muertes que ocurren en los hospitales se deben a reacciones adversas. En régimen ambulatorio, que es lo más frecuente, la incidencia es muy difícil de valorar, ya que los datos varían mucho según el modo de obtener la información. Se acepta, sin embargo, que el 41% de los pacientes tratados con fármacos desarrolla algún tipo de efecto adverso. En cualquier caso, el problema sanitario es real y exige afrontarlo con técnicas epidemiológicas (v. sección II de este capítulo).

En cuanto a la gravedad, hay que entenderla tanto en sus términos absolutos como relativos. Una reacción grave por sí, como la depresión de la médula ósea, se valora de manera distinta si aparece como consecuencia del tratamiento de un catarro o en el tratamiento de un cáncer. Una reacción leve, como puede ser la inestabilidad o la somnolencia, resulta grave en un paciente que tiene que conducir un vehículo.

Existe cierta confusión o variedad en la terminología. Sin pretensiones de exclusividad, utilizamos la siguiente:

Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

Efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p. ej., la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones, la distinción es simplemente académica.

Reacción alérgica: es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

Reacción idiosincrásica: es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta «anormal», cualitativa o cuantitativa, que ciertos individuos tienen frente a un fármaco, incluso administrado a dosis pequeñas. En sentido estricto, las reacciones inmunológicas pertenecen a este grupo, pero este término se utiliza más comúnmente para designar las reacciones provocadas por la singular dotación enzimática de un individuo. Si la enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico (p. ej., la colinesterasa que hidroliza a la succinilcolina: su déficit representará un incremento de la acción paralizan-

Tabla 7-1. Tipos de reacciones adversas: características más relevantes

	A (respuesta exagerada)	B (respuesta peculiar)
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dependiente de la dosis	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

te de la succinilcolina), pero si la enzima está relacionada con otro aspecto de la biología, su afectación provocará un efecto nuevo, independiente de la normal acción terapéutica (p. ej., el barbitúrico que induce la δ-ALA-sintetasa y provoca una crisis de porfiria) (v. apartado 5.2, *c*).

Reacción adversa: cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis utilizadas de forma habitual en el hombre para el tratamiento, la profilaxis o el diagnóstico de una enfermedad. Para algunos, este término debería reservarse sólo para las reacciones peligrosas o muy molestas, que exigen reducir o suspender la administración. Desde la perspectiva clínica y en el ámbito de la prescripción, este término engloba a los anteriores, y sólo se excluyen las reacciones producidas por sobredosificación absoluta o intoxicaciones. Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos (tabla 7-1): las reacciones de tipo A, que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (p. ej., la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes orales), y las reacciones de tipo B, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas y alérgicas (p. ej., la hepatitis aguda por halotano, fenitoína o diclofenaco).

Índice terapéutico: en términos estrictos es la relación entre la DT_{50} y la DE_{50}. En términos operacionales es la relación entre la dosis tóxica y la terapéutica. No es un término absoluto porque varía en función del efecto tóxico que se considere, de los muchos que puede provocar un fármaco. Cuanto mayor sea el índice terapéutico de un fármaco, menor será su riesgo y mayor la tranquilidad con que se puede aumentar la dosis hasta conseguir el efecto terapéutico con la intensidad que se desea.

2. Mecanismos generales de producción

Aproximadamente, el 70-80% de las reacciones adversas que aparecen en la práctica clínica son del tipo A, y reflejan más bien las consecuencias exageradas de la interacción del fármaco con sus receptores específicos. Pero los fármacos por sí mismos o a través de sus metabolitos activos dotados de alta reactividad (v. cap. 5) también pueden entrar en interacción covalente con macromoléculas endógenas y desencadenar una cascada de reacciones que termina en algún acontecimiento lesivo.

Esta cascada se inicia cuando el producto reactivo alcanza una determinada concentración umbral. Lógicamente, los propios mecanismos endógenos desintoxicantes (nuevas metabolizaciones, procesos de conjugación) tratan de limitar su acumulación y consiguiente acción lesiva. El resultado final, si es tóxico, puede ser variado en su expresión: lesión con o sin muerte celular, reacciones alérgicas, procesos de carcinogénesis y de teratogenia (v. epígrafes 4, 8 y 9 de este capítulo).

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos:

a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis (tipo A).

b) Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas (tipo A).

c) Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis (tipo A).

d) No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los pacientes. Se trata en ocasiones de reacciones de carácter inmunológico (tipo B) que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico (v. apartado 4). En otros casos, existe un factor farmacogenético (v. apartado 5) que origina un incremento en la respuesta normal (tipo A) o una modificación de la respuesta habitual (tipo B).

e) Aparecen cuando la administración del fármaco coincide con la existencia de una infección vírica (v. apartado 6).

f) Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas (tipos A o B). Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular (v. apartado 7).

g) Aparecen de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento (tipos A o B). Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis (v. apartado 8).

h) Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos (tipo A). Se trata de una interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula (v. apartado 9).

En el capítulo 9 se exponen algunos ejemplos de las reacciones adversas y sus mecanismos provocadas por fármacos en diversos órganos y sistemas.

3. Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Por lo general son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Entre las causas que originan estas reacciones adversas destacan las que se exponen a continuación.

3.1. Modificaciones farmacocinéticas

En diversos capítulos se han señalado ya los numerosos factores farmacocinéticos que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos y que explican las variables respuestas interindividuales frente a una misma dosis. Algunos de estos factores son fisiológicos (p. ej., diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización), pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello se debe prestar especial atención a la aparición de reacciones adversas en los siguientes tipos de enfermos:

a) Enfermedad hepática. En general suele requerirse un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y de metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que presentan un índice elevado de extracción (v. cap. 9). Aparte la lesión parenquimatosa por sí misma, pueden influir las derivaciones *(shunts)* portosistémicas, la reducción del flujo hepático y la reducción de las proteínas plasmáticas.

b) Enfermedad renal. Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción o de filtración o de ambos. Pero, además, puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas (v. cap. 9).

c) Enfermedad cardíaca. La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución (v. cap. 9).

d) Variaciones farmacogenéticas. Pueden implicar cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos (v. cap. 8).

3.2. Modificaciones farmacodinámicas

Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto respecto a la unidad celular como en órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticos.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. Así, en enfermedades que cursen con reducción de los factores de la coagulación o con determinada enfermedad vascular (úlceras y varices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias. Las modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades pueden incrementar profundamente la toxicidad de los compuestos digitálicos y antiarrítmicos.

4. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos inmunológicos

Comprenden a las reacciones por hipersensibilidad que ocasionan alergia medicamentosa.

4.1. Características

Destacan las siguientes: *a)* no guardan relación con los efectos farmacológicos habituales del fármaco en cuestión; *b)* en general existe un período de latencia entre la primera vez que el paciente se expone al fármaco y la aparición de la reacción; *c)* el efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves; *d)* la reacción desaparece al suspender la medicación, y *e)* la reacción presenta la sintomatología característica de una reacción inmunológica:

— Fiebre.
— Erupciones cutáneas de tipo muy diverso: erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell.
— Alteraciones sanguíneas: trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica y anemia aplásica.
— Angioedema.
— *Shock* anafiláctico.
— Alteraciones respiratorias: las más frecuentes son la rinitis y el broncoespasmo o reacción asmática; a veces aparecen también neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante.
— Enfermedad del tejido conjuntivo: síndrome lúpico.
— Enfermedad del suero.

4.2. Factores

Por una parte hay que considerar los fármacos y, por la otra, al paciente.

Las macromoléculas del tipo de los péptidos, las proteínas y los dextranos originan con frecuencia reacciones alérgicas, porque tienen capacidad antigénica *per se*. Hay muchas moléculas pequeñas (haptenos) que sólo adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas del organismo. Estas moléculas pequeñas pueden ser el propio fármaco o alguno de sus metabolitos. En cuanto a los pacientes, unos son más sensibles que otros; evidentemente, deben existir factores genéticos que influyan en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica. En este sentido, la frontera entre la alergia medicamentosa y la farmacogenética queda borrada en aspectos concretos.

Hay personas que desarrollan alergia a un solo fármaco o a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada) o a fármacos múltiples de estructura muy diferente. Son más propensos los pacientes con antecedentes de enfermedad atópica (asma, eccema y fiebre del heno), angioedema hereditario o con historia previa de alergia medicamentosa.

Existen, además, factores ambientales que pueden condicionar la expresión de una reacción inmunológica. La exposición al sol, por ejemplo, es necesaria para que aparezcan las manifestaciones cutáneas de una reacción fotoalérgica por tiazidas o clorpromazina.

4.3. Mecanismos y tipos

Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos se han explicado considerando la molécula del fármaco como un hapteno que, mediante la unión covalente con una proteína, adquiría el carácter antigénico y podía ser presentado a los linfocitos B y T gracias a la unión covalente con el complejo MHC-péptido. Además de esta vía de sensibilización se han descubierto interacciones directas y reversibles del fármaco con receptores del sistema inmunitario, del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) o el receptor del linfocito T (TCR), que han desencadenado la activación de linfocitos T-fármaco-específicos, por ejemplo con lidocaína, sulfametoxazol, lamotrigina, carbamacepina, etcétera.

Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

a) Reacciones de tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, quininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo, angioedema o *shock* anafiláctico. Algunos fármacos, como los contrastes radiológicos, desencadenan reacciones clínicamente idénticas a las reacciones alérgicas sin que exista un mecanismo inmunológico en su producción. Se trata de las reacciones denominadas «anafilactoides» que se producen merced a la capacidad del fármaco para provocar la liberación de mediadores endógenos. A diferencia de las inmunológicas, se clasifican como reacciones de tipo A. La broncoconstricción que algunos fármacos pueden desencadenar en el paciente asmático pertenece también a este grupo de reacciones no inmunológicas.

b) Reacciones de tipo II, de carácter citotóxico. Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a esto se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemólisis, trombocitopenia o agranulocitosis.

c) Reacciones de tipo III por inmunocomplejos. El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares, y al activarse el complemento, se provoca una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatías, erupción maculopapular, glomerulonefritis y neuritis).

d) Reacciones de tipo IV, de hipersensibilidad diferida. El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Los linfocitos T fármaco-específicos CD4+ y CD8+ reconocen el fármaco a través del receptor TCR y desencadenan una reacción inflamatoria tisular, dando lugar a lesiones de carácter diferente según el patrón de citocinas liberadas tras la activación del clon de linfocitos T-fármaco-específico: el exantema maculopapular puede aparecer por reacción tipo TH1 con predominio de interferón γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) o ser de naturaleza TH2 si predominan las interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13. Las reacciones de carácter bulloso, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell, se caracterizan por el predominio de linfocitos T CD8+ que da lugar a una amplia apoptosis de los queratinocitos y a la citotoxicidad de Fas, perforina y granzyma B. El exantema pustular secundario a fármacos se desencadena a partir de la liberación de IL-8 y GM-CSF por parte de los linfocitos T.

5. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos (v. cap. 8); esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. En el contexto de este capítulo sólo interesa señalar las respuestas que se caractericen por su cualidad nociva o indeseable. Como ya se ha indicado, es probable que reacciones adversas de carácter alérgico tengan una causa inicial genética, pero en este caso se estudian sólo aquellas reacciones adversas en las que la herencia desempeña un papel patente en la producción de determinadas enzimas. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado.

En cuanto a los mecanismos, se distinguen dos tipos de reacciones: farmacocinéticas y farmacodinámicas.

5.1. Alteraciones farmacocinéticas

En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones de tipo A). Para la mayoría de los fármacos, la variabilidad con que se metabolizan en una población determinada sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bimodal o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes: unos a muy baja y otros a muy alta (v. caps. 5 y 8). Esta diferencia tan acusa-

da se debe a la presencia o la ausencia de una enzima determinada o a la presencia de formas enzimáticas distintas. El polimorfismo genético puede definirse mediante ensayos de genotipificación, pero queda por definir si estos ensayos van a servir como herramienta que mejore el cociente entre beneficio y riesgo de los tratamientos farmacológicos.

Casos muy conocidos son:

a) Acetilación por parte de la enzima *N*-acetiltransferasa, cuya distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da origen a los acetiladores rápidos y lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesiva. La relación entre acetiladores rápidos y lentos es de 40 a 60 en Europa, de 85 a 15 en Japón, y de 100 a 0 en los esquimales.

Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulación del fármaco o por causar algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isoniazida, la hidralazina y la procainamida, que en los acetiladores lentos provocan mayor índice de reacciones de tipo lupus o en la neuropatía propia de la isoniazida. Sin embargo, si el metabolito es tóxico, la mayor toxicidad ocurrirá en los acetiladores rápidos, como puede ser el caso de la toxicidad hepática de la isoniazida.

b) Hidrólisis de la succinilcolina producida por la seudocolinesterasa; esta hidrólisis suele ser tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina (v. cap. 18) sólo dura 3 o 4 min. Hay personas, sin embargo, cuya seudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que éste no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular (incluida la apnea) que se prolonga varias horas. Esta anormalidad aparece con una frecuencia de 1:2.500 individuos y se transmite de forma autosómica recesiva. Los heterocigotos no corren el riesgo de presentar esta reacción adversa.

c) Hidroxilación de fármacos, como la fenitoína, la debrisoquina y la fenformina. La alteración consiste en que la enzima posee menor actividad hidroxilante, con el consiguiente aumento de la toxicidad.

5.2. Alteraciones farmacodinámicas

Consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (reacciones de tipo B). El tipo de enzima que está alterado no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por dicho fármaco.

a) Fenómenos relacionados con la biología del hematíe. Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficit en alguna de las tres enzimas siguientes: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión reductasa y metahemoglobina reductasa (fig. 7-1). La G-6-PD cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato en fosfogluconato, a partir del cual se inicia la vía de las pentosas; merced a ella se genera abundante NADPH, que se comporta como donante importante de electrones en reacciones catalizadas por la glutatión reductasa; ésta convierte el glutatión oxidado en reducido, el cual a su vez es necesario para impedir la oxidación de varias proteínas del hematíe.

La carencia o disminución de G-6-PD en hematíes impide la producción de NADPH, con lo cual se favorece la acumulación de glutatión oxidado; si en estas condiciones el hematíe es expuesto a fármacos oxidantes (tabla 7-2), el proceso de oxidación de ciertos grupos químicos no está compensado por el glutatión reducido y aparece la

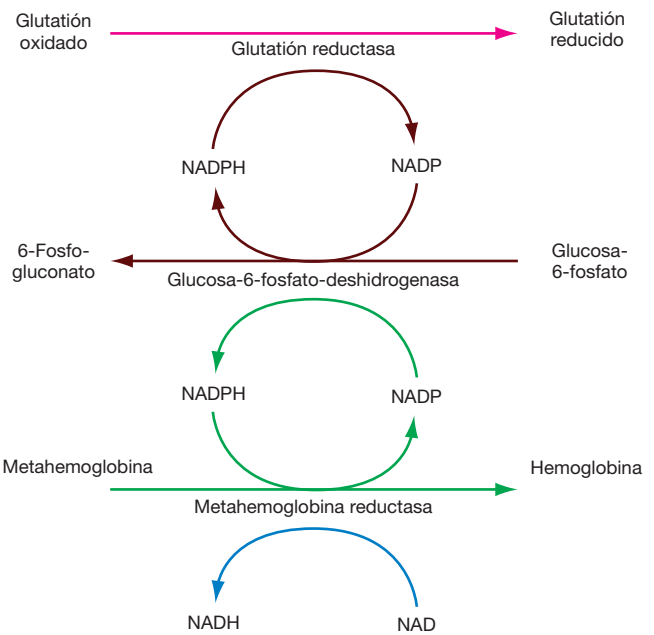


Figura 7-1. Interrelaciones metabólicas de las reacciones catalizadas por la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, la metahemoglobina reductasa y la glutatión reductasa en el hematíe.

Tabla 7-2. Fármacos capaces de desencadenar hemólisis en personas con deficiencia de G-6-PD

Fármacos con efecto muy pronunciado
Nitrofurantoína
Primaquina
Probenecida
Sulfamidas
Sulfafurazol
Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfasalazina
Otros fármacos de uso común
Analgésicos: salicilatos
Antimaláricos: cloroquina y mepacrina
Diversos: cloranfenicol, sulfonas, dimercaprol, quinidina y vitamina K

hemólisis. Esta deficiencia en G-6-PD, ligada al cromosoma X, varía según la raza: es rara en los caucásicos, elevada (50% o más) en los judíos sefarditas y del 10-20% en la raza negra. La enzima es heterogénea; en la variedad africana, la producción de G-6-PD es probablemente normal, pero su degradación está acelerada; en la variedad mediterránea la enzima es anormal y está afectada tanto en hematíes viejos como en jóvenes.

La deficiencia en glutatión reductasa origina directamente la disminución de glutatión reducido, por lo que los fármacos oxidantes actúan como en el caso anterior. Este defecto se transmite con carácter autosómico dominante.

La deficiencia en metahemoglobina reductasa impide que la metahemoglobina (forma oxidada de la hemoglobina) se reduzca adecuadamente. En este caso, la acción de los fármacos oxidantes (tabla 7-2) y de

otros con propiedades metahemoglobinizantes (nitritos y nitratos) origina la acumulación de metahemoglobina, con la consiguiente hipoxemia tisular, ya que la metahemoglobina no se desprende del O_2 adecuadamente en los tejidos. La herencia es de carácter autosómico recesivo.

b) Resistencias a los efectos farmacológicos. Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo de la cumarina, por la que se requieren dosis hasta 20 veces mayores que la habitual. Este tipo de resistencia es muy infrecuente y se transmite de forma autosómica dominante. El mecanismo de esta resistencia es desconocido. También existe una forma de resistencia a la vitamina D que se transmite de forma dominante ligada al sexo; origina raquitismo que exige dosis de vitamina D 1.000 veces mayores que las habituales.

c) Porfiria. En algunos pacientes, determinados fármacos inductores, entre los que destacan barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos y cloroquina, pueden desencadenar ataques de porfiria aguda. La porfiria, en sus diversas formas, es una enfermedad hereditaria en la que aparece un incremento en la actividad de la δ-ALA sintetasa, enzima necesaria para sintetizar el ácido δ-aminolevulínico (fig. 7-2). Esta reacción es la limitante en la síntesis de porfirinas, grupos hem y citocromos, entre ellos los citocromos P450. El hem suele actuar de elemento represor sobre la síntesis de δ-ALA sintetasa. En las porfirias existen deficiencias en la síntesis de porfirinas y del hem, lo que origina un estado de desrepresión e incremento de δ-ALA sintetasa. La aplicación de fármacos inductores enzimáticos puede provocar un fuerte aumento en la síntesis de citocromo P450 a partir del hem, lo que significaría mayor disminución en el nivel de hem y mayor desrepresión sobre la síntesis de δ-ALA sintetasa y de los productos derivados (porfirinas).

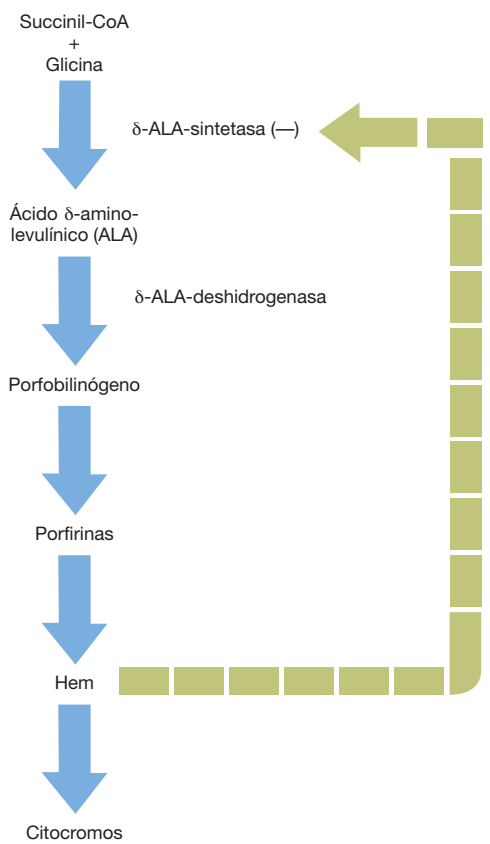


Figura 7-2. Biosíntesis del hem y su influencia en el desencadenamiento de la porfiria.

d) Otras reacciones. Reacciones raras o atípicas, producidas en ocasiones por algunos fármacos, pueden ser de carácter idiosincrásico. La hipertermia maligna provocada por ciertos anestésicos volátiles (halotano y metoxiflurano) y por la succinilcolina tiene carácter hereditario autosómico dominante (v. cap. 28). En otras alteraciones, el carácter transmisible es más difícil de demostrar, pero es posible que intervengan factores genéticos que originen reacciones agudas o crónicas, más o menos imprevisibles. Dada la importancia de los metabolitos reactivos intermedios en la producción de la toxicidad celular (v. más adelante) y la influencia genética en las vías metabólicas, se comprende que determinados efectos tóxicos de fármacos u otros productos industriales puedan tener una base genética.

6. Reacciones adversas causadas por la interacción fármaco-infección vírica

En la última década se ha ido desarrollando y consolidando la hipótesis de que pueda surgir cierta interacción entre virus y fármaco como base para el desarrollo de determinadas manifestaciones patológicas. Probablemente ha sido la experiencia en enfermos con sida, con una incidencia de reacciones adversas por medicamentos claramente superior a la de otros grupos de población, el detonante que ha hecho explorar y plantear este nuevo mecanismo patogénico, que ya era conocido en el caso de reacciones adversas, como las erupciones cutáneas por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa o la asociación cofactorial de la infección viral y el ácido acetilsalicílico en el desarrollo del síndrome de Reye.

6.1. Alteraciones farmacodinámicas

La infección vírica puede alterar la biología celular incrementando la sensibilidad a la acción tóxica de los fármacos o de sus metabolitos. Cultivando células mononucleares humanas de sangre periférica con un metabolito del sulfametoxazol se pudo comprobar que la infección previa por virus disminuía la viabilidad celular. La intensidad del efecto tóxico fue mayor en las células infectadas por virus linfotrópicos (VIH-IIIB) que en las infectadas por virus monocitotrópicos (SF-126).

La infección vírica previa parece que aumenta el riesgo de agranulocitosis provocada por fármacos. Dentro del estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplásica se seleccionó a un grupo de pacientes con agranulocitosis y a un grupo control, ambos hospitalizados, y se estudió la existencia de un proceso infeccioso en el mes previo al ingreso. El riesgo relativo (RR) de infección vírica previa fue de 2,4 (1,5-3,9) para los pacientes con agranulocitosis. También el antecedente de mononucleosis infecciosa (2-42 años antes) se asoció con un mayor riesgo (RR = 6,2) de agranulocitosis por fármacos. La latencia tan prolongada entre la infección y el desarrollo de agranulocitosis se podría explicar por la incorporación del genoma del virus de Epstein-Barr en las células del organismo.

La infección vírica (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus e influenza) facilita el cuadro de erupción cutánea por ampicilina. Hasta el 95% de los pacientes en que coinciden la infección por el virus de Epstein-Barr y el tratamiento con ampicilina desarrolla una erupción cutánea maculopapular, pruriginosa, con frecuencia purpúrica, que habitualmente aparece a los 7-12 días de iniciar el tratamiento.

El síndrome de Reye es otro posible ejemplo de interacción entre virus y fármaco. Se trata de una enfermedad mitocondrial que cursa con encefalopatía y disfunción hepática. Según los estudios de casos y controles, aparece en niños con infección por el virus varicela zóster o el virus de la influenza B tratados con ácido acetilsalicílico (AAS). Aunque no se pudo estimar el riesgo añadido por estos factores, la incidencia del síndrome ha descendido al disminuir la utilización de AAS como antitérmico en niños y adolescentes.

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratados con cotrimoxazol para la infección por *Pneumocystis carinii,* experimentan reacciones adversas (fiebre, erupción cutánea, neutropenia, trombocitopenia y hepatitis) con una frecuencia del 57-83%. Este tipo de reacciones adversas son mucho menos frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias debidas a otras causas cuando reciben el mismo tratamiento. También son más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad en los pacientes con el VIH cuando el cotrimoxazol se utiliza por infección respecto a su administración profiláctica.

6.2. Alteraciones farmacocinéticas

Distintos tipos de virus se han asociado con modificaciones de tipo farmacocinético, básicamente en el metabolismo hepático.

En niños asmáticos se ha encontrado un aumento de la semivida de la teofilina coincidiendo con infecciones víricas de las vías respiratorias altas, así como una disminución del aclaramiento de este fármaco en procesos por influenza B. Esta variación se ha atribuido al interferón, liberado en respuesta a la infección vírica, que inhibe la actividad del citocromo P450, disminuyendo así el aclaramiento de la teofilina. En pacientes portadores del virus de la hepatitis B, clínicamente asintomáticos, se ha encontrado cierto grado de inhibición del metabolismo oxidativo del metamizol en relación con individuos sanos. Según algunos autores, los pacientes infectados por el VIH, con enfermedad activa, presentan un fenotipo de acetilador lento en el 93% de los casos y, sin embargo, los pacientes VIH estables presentan dicho patrón con la misma frecuencia que los individuos sanos. Esta alteración metabólica y otras halladas en la oxidación podrían contribuir a explicar la mayor incidencia de efectos adversos por medicamentos en los pacientes con sida.

7. Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se deben a fenómenos adaptativos celulares, por ejemplo, los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia (v. cap. 33) o la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos (v. cap. 31) o las discinesias y otras alteraciones motóricas provocadas por la levodopa (v. cap. 30). En otros casos, se trata de fenómenos de rebote, como los que ocurren en los diversos cuadros de abstinencia al suspender de forma brusca ciertos psicofármacos (opioides, alcohol, etc.), en la hipertensión al interrumpir la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina) o en el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Finalmente, existe un conjunto multiforme de reacciones adversas que sólo se observan si la administración es prolongada: nefrotoxicidad crónica por analgésicos-antitérmicos, retinopatía pigmentaria por cloroquina, depósitos corneales por amiodarona, etc.

8. Reacciones adversas como fenómenos diferidos

8.1. Carcinogénesis

Es bien conocido el poder cancerígeno de muchos productos químicos; su análisis corresponde a la toxicología industrial, por lo que queda fuera del alcance de este capítulo. Existe un temor constante a que las sustancias químicas utilizadas como fármacos puedan, a la larga, producir cáncer. Salvo casos excepcionales, resulta difícil predecir con seguridad en las pruebas precomercialización la actividad carcinógena de un fármaco, ya que la acción requiere un contacto muy prolongado. Sólo los estudios epidemiológicos de farmacovigilancia (v. más adelante), expresamente dirigidos a detectar este problema, pueden ir determinando el potencial carcinógeno de un fármaco.

En el desarrollo de la carcinogénesis pueden intervenir mecanismos de genotoxicidad y mecanismos de inmunotoxicidad. Los agentes alquilantes que se utilizan como anticancerosos interactúan y pueden lesionar el genoma, dando lugar a mutaciones que, si no son reparadas de forma adecuada, pueden ser la base de una transformación maligna de las células afectadas. De hecho, la utilización de estos fármacos se ha asociado al desarrollo de una segunda neoplasia (leucemias agudas y linfoma) años después de alcanzada la curación de la neoplasia original (Hodgkin, cáncer de mama y otros). La capacidad de un fármaco determinado de interactuar y lesionar el material genético no define *per se* el riesgo de que aparezcan alteraciones patológicas en el individuo expuesto (alteración en células somáticas) o en sus descendientes (genoma de células germinales). Si los sistemas de reparación del ADN funcionan, los genes alterados pueden recuperar sus características normales. Tanto los fármacos citotóxicos como los inmunodepresores actúan sobre el sistema inmunitario disminuyendo la inmunocompetencia. El estado de inmunosupresión, además de facilitar la aparición de infecciones oportunistas, se asocia a un aumento en la incidencia del cáncer. Independientemente de los condicionantes genéticos, los fármacos inmunodepresores facilitan el desarrollo de linfomas y leucemias agudas, no ya en individuos con cáncer tratados con fármacos citotóxicos, sino en pacientes sin enfermedad tumoral (casos de artritis reumatoide o trasplantes renales).

Otro grupo de fármacos al que se responsabiliza de ocasionar cáncer es el de las hormonas, en especial los estrógenos. En este caso se trata de tumores dependientes de hormonas localizados en órganos genitales.

8.2. Toxicología prenatal y teratogénesis

La toxicología prenatal estudia todos los tipos de efectos tóxicos que llegan a interferir en el normal desarrollo prenatal. Es mejor reservar el término teratogénesis a la inducción de anormalidades estructurales visibles. A partir del desastre de la talidomida ocurrido en 1961, que produjo en Alemania alrededor de 10.000 niños con malformaciones, existe plena conciencia de la potencialidad de los fármacos para alterar el desarrollo del embrión y del feto (v. cap. 8). Por esta razón, ahora es obligatorio estudiar la actividad teratógena de todo nuevo fármaco en animales durante la fase preclínica. Sin embargo, la acción teratógena en animales no es enteramente extrapolable al ser humano, pues son muy diferentes las dosis de fármaco, las vías metabólicas que originan produc-

tos intermedios que pueden ser los agentes teratógenos, la sensibilidad de las células y órganos y el propio mecanismo de desarrollo. Los ensayos en animales son, pues, indicativos; en tanto no se ensaye el fármaco en la especie humana, no se pueden afirmar datos sobre su teratogenicidad. Sólo el análisis epidemiológico poscomercialización puede detectar y definir el potencial teratógeno real de un producto. Por supuesto, hay compuestos químicos que, por su estructura o su mecanismo de acción, son altamente sospechosos de que puedan provocar teratogenia. Como es evidente, si un fármaco es teratógeno debe ser claramente señalado; si no lo es en animales, subsiste cierto riesgo que deberá afrontarse según la naturaleza de la enfermedad de la embarazada y la existencia o ausencia de otros fármacos alternativos con los que se tenga más experiencia (v. cap. 8).

Además de la acción directa que las sustancias teratógenas ejercen sobre el embrión en desarrollo, puede haber un mecanismo genético detrás de la aparición de una malformación congénita; la acción de agentes genotóxicos sobre las células germinales puede condicionar en la siguiente o en posteriores generaciones un cuadro de teratogenia. En estos casos es prácticamente imposible identificar la causa debido a la separación en el tiempo con la manifestación patológica.

Cada fase del embarazo tiene sus peculiaridades de organogénesis, desarrollo y crecimiento (v. cap. 8). No obstante, el mayor riesgo, o al menos el de producir mayores alteraciones del desarrollo, se centra en el primer trimestre de embarazo, en especial entre la segunda y la octava semanas. Asimismo, durante el primer y el segundo meses de la gestación una mujer puede estar tomando fármacos sin saber que está embarazada. Éste es un dato que hay que tener en cuenta en la historia materna. Por ello se dice que siempre que una mujer presente la posibilidad de concebir, el médico debe tener en cuenta dicha posibilidad al prescribir un fármaco.

Las alteraciones en la última fase del embarazo pueden deberse a modificaciones provocadas sobre las funciones de diversos sistemas y órganos del feto, porque la toxicidad prenatal comprende aspectos más amplios que la teratogénesis. En efecto, la acción química sobre los órganos en desarrollo puede provocar alteraciones no visibles sino funcionales, que sean detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento. Es bien conocido el efecto carcinógeno del dietilestilbestrol, que se manifestaba en mujeres de 18 a 20 años cuyas madres lo habían tomado en las primeras semanas de embarazo. El contacto intenso de la madre con el alcohol provoca en el hijo el síndrome tóxico alcohólico fetal, con graves repercusiones sobre el desarrollo mental. Sin llegar a estos extremos, los fármacos pueden provocar alteraciones más sutiles en la función de los diversos órganos: cerebro, riñón, hígado, gónadas, etc., que sólo el estudio sistemático individual y epidemiológico será capaz de revelar.

En España se ha establecido un sistema, que viene recogiendo datos desde 1976 para el estudio epidemiológico de las anomalías congénitas (CIAC), que cuenta con la colaboración de muchos pediatras de la red hospitalaria y está coordinado desde el Instituto de Salud Carlos III.

9. Reacciones tóxicas directas

En ocasiones se producen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un órgano determinado. Esta acción tóxica provoca una grave perturbación de la función celular, que puede llegar a la eliminación progresiva, en ocasiones por apoptosis, en otros casos por necrosis; dependiendo de su localización y número, esta alteración puede ser de gravedad variable en el individuo, de carácter reversible o irreversible o, incluso, letal. Las reacciones de tipo tóxico suelen aparecer con dosis supraterapéuticas, aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, ocurren después de dosis terapéuticas; si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño, la probabilidad de que se produzca dicha acción tóxica es elevada. La toxicidad de carácter idiosincrático puede deberse a la formación de metabolitos reactivos en individuos con determinadas formas enzimáticas, a repuestas particulares de carácter inmunológico o a la toxicidad del fármaco sobre las mitocondrias. En cuanto a los órganos que con más frecuencia son lesionados, destacan aquellos en los que el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, muy en particular el hígado, donde existe una intensa dinámica metabólica, el riñón y el pulmón. Sin embargo, a veces hay un particular tropismo por algún órgano que origina toxicidad peculiar (p. ej., neurotoxicidad de los aminoglucósidos sobre el VIII par, cardiotoxicidad de la doxorubicina, miotoxicidad de las estatinas, etc.).

Este proceso tóxico de la molécula farmacológica está en estrecha relación con la acción tóxica de gran número de productos químicos, no útiles en terapéutica, pero ampliamente utilizados en la sociedad moderna como elementos integrantes de la tecnología industrial. Su estudio constituye el importantísimo capítulo de la toxicología industrial y ambiental, que no puede ser abordado en esta obra.

9.1. Factores determinantes

La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico o no, están determinados por varios factores: *a)* tipo de especie o producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia en el receptor diana; *b)* papel de dicho receptor en la función de la célula y del tejido y grado de irreversibilidad de su modificación; *c)* naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o del tejido lesionados, y *d)* eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos y para compensar y reparar la lesión celular.

En cuanto a los elementos iniciadores del proceso tóxico, se ha establecido la extraordinaria importancia de los denominados *productos intermedios reactivos,* que son derivados metabólicos de los productos originales que se forman en pequeña cantidad, tienen gran reaccionabilidad y, a veces, son de muy corta duración (fig. 7-3). Se han identificado cuatro tipos de elementos: *a)* electrófilos, es decir, elementos deficitarios o potencialmente deficitarios en un par de electrones: epóxidos, derivados azoxi e iones nitrenio; *b)* carbenos y nitrenos en los que se han perdido dos electrones (p. ej., CCl_2); *c)* radicales libres, por ejemplo, elementos que contienen un número impar

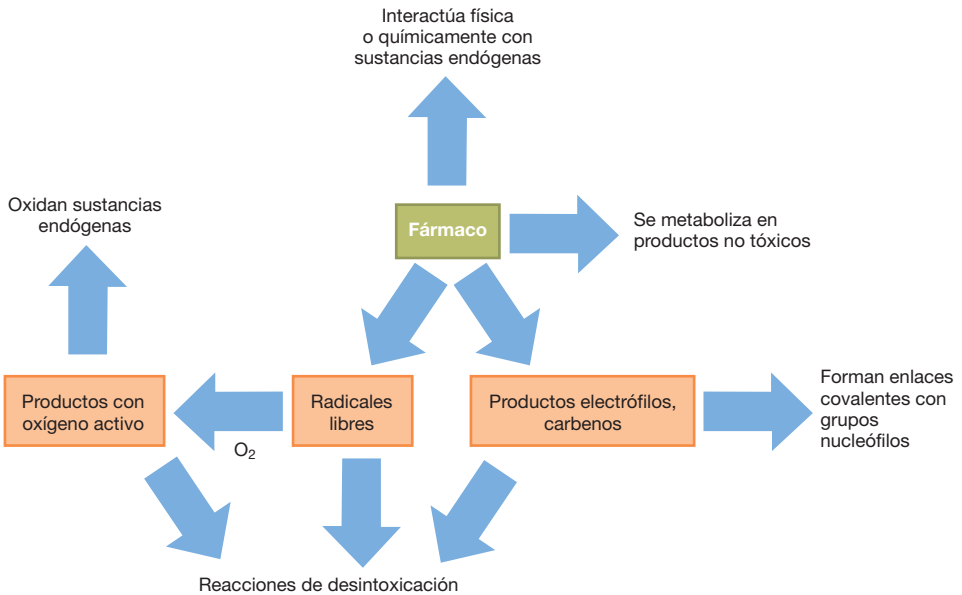


Figura 7-3. Reacciones metabólicas de fármacos que influyen en la iniciación de la lesión celular.

de átomos de carbono con o sin carga (como quinonas e iminas), y *d)* elementos con oxígeno activo ($O_2^{\bullet -}$, H_2O_2, $OH^{\bullet}$, $O_1^{\bullet}$).

Dada la importancia de los reactivos intermedios, es lógico asociar su toxicidad a la presencia y las peculiaridades de los procesos de metabolismo de productos exógenos. En este sentido, el sistema de la monooxigenasa citocromo P450-dependiente y otras enzimas adquieren un protagonismo especial. Puesto que la dotación enzimática metabolizante está determinada genéticamente —aunque en su expresión influyan también factores ambientales—, se comprende que ciertas reacciones tóxicas presenten una manifestación altamente individualizada: en primer lugar, en relación con la especie animal, pero, aun dentro de una misma especie, con determinados individuos (v. cap. 5).

Los productos intermedios reactivos interactúan con diversos radicales de moléculas intracelulares. Han sido muy estudiadas las interacciones covalentes con moléculas de ADN, que pueden originar modificaciones sustanciales y permanentes en el código genético, o con proteínas enzimáticas o estructurales que poseen grupos especiales (p. ej., –SH). Son también frecuentes la peroxidación de lípidos, aunque éste puede ser un fenómeno secundario y no inicial, y la activación de enzimas líticas no lisosómicas. La desestructuración de lípidos y proteínas asociados a las funciones de estructuras de membrana origina modificaciones profundas en los movimientos de iones (Na^+, K^+, Ca^{2+}, etc.) y en su distribución intracelular y extracelular, que lleva a la muerte celular. En la actualidad se está prestando particular atención a la movilización intracelular de Ca^{2+} y a los agregados o depósitos que se forman en determinadas estructuras subcelulares, como factores que a menudo aparecen en los fenómenos tóxicos celulares.

Las células contienen también sistemas protectores capaces de atrapar o inactivar los grupos activos de los productos tóxicos de sus metabolitos intermedios. Destaca entre ellos el glutatión reducido por su capacidad de conjugarse con electrófilos reactivos y evitar así su toxicidad. Mientras dichos sistemas se mantengan en activo, no hay acción tóxica, pero si el elevado número de moléculas reaccionantes termina por agotar la producción del agente celular protector, aparece la toxicidad. Así se explica, por ejemplo, la toxicidad hepática y renal diferida que aparece con sobredosis de paracetamol (v. cap. 23).

Sin embargo, la toxicidad no es siempre consecuencia de la presencia de productos intermedios reactivos; otras reacciones tóxicas se deben a interacciones no covalentes de elementos estables, que provocan inhibición competitiva de enzimas, depleción de cofactores, interacción física con biomembranas, etc. Las proteínas del organismo mediadoras de la toxicidad por fármacos constituyen un elemento importante para estudiar y definir los mecanismos de la toxicidad, en tal medida que se van agrupando en una base de datos, de acceso libre, para facilitar que se defina el potencial tóxico de los fármacos a ser posible antes de que lleguen a la comercialización.

II. FARMACOVIGILANCIA

1. Conceptos

Cuando se autoriza un medicamento, el número de pacientes expuestos suele ser menor de 3.000 personas (tabla 7-3) y suele excluirse de estos estudios a niños, ancianos y embarazadas, así como a pacientes con enfermedades graves u otros factores de riesgo. Además, el tiempo de exposición al fármaco es relativamente corto (v. cap. 11). Por ello, la información sobre las reacciones adversas de que se dispone en el momento de la autorización corresponde a reacciones adversas dependientes de la dosis y frecuentes, pero se sabe muy poco de las reacciones que aparecen en poblaciones especiales de riesgo, de los efectos crónicos que aparecen con tratamientos prolongados y de las reacciones idiosincrásicas «raras» que requieren que muchos pacientes hayan estado expuestos a un determinado fármaco. Esto obliga a que tras la autorización del fármaco se deban seguir controlando sus reacciones adversas.

La *farmacovigilancia* es una actividad de salud pública que tiene como objetivo identificar, evaluar y prevenir las re-

Tabla 7-3. Importancia de los estudios de farmacovigilancia poscomercialización en la detección de reacciones adversas poco frecuentes

A. Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización

Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000
Total: rara vez	> 2.000
en general	< 2.500

B. Número de pacientes requerido para detectar uno, dos o tres casos de una reacción adversa

Incidencia de la reacción		Número de pacientes requerido para detectar la reacción		
		1	2	3
1 de cada	100	300	480	650
1 de cada	200	600	960	1.300
1 de cada	1.000	3.000	4.800	6.500
1 de cada	2.000	6.000	9.600	13.000
1 de cada	10.000	30.000	48.000	65.000

acciones adversas a medicamentos, en especial las no descritas previamente que aparezcan tras su comercialización.

2. Objetivos

La farmacovigilancia estudia las reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos, genera una señal, cuantifica el riesgo, verifica una hipótesis, comunica el riesgo y adopta las medidas para evitarlo.

a) Señal. Suele ser una alerta sobre una nueva reacción adversa que suele partir del programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos o de la recopilación y publicación de series de casos donde se asocia una determinada patología con la exposición a un determinado fármaco. La señal puede partir de los centros de farmacovigilancia, de los profesionales sanitarios o de la propia industria farmacéutica.

b) Cuantificación del riesgo. Para investigar la señal, se ponen en marcha estudios específicos para cuantificar el riesgo. La mayor parte de estos estudios son epidemiológicos. Pueden ser descriptivos si sólo incluye un grupo en que se realiza dicha cuantificación o analíticos si se comparan dos grupos. La cuantificación descriptiva suele expresarse por el porcentaje de pacientes que se curan o la frecuencia con que se observa una reacción adversa. También es importante identificar y cuantificar la influencia de los factores de riesgo, como la edad del paciente, la dosis del fármaco o el tiempo de exposición.

c) Verificación de una hipótesis. Requiere comparar los resultados de dos grupos. Por ejemplo, se puede comparar el riesgo de experimentar una determinada reacción adversa que tiene una población expuesta con el que tiene otra no expuesta a un determinado medicamento mediante estudios de cohorte o de casos y controles. Los métodos epidemiológicos indican si la diferencia observada se debe al azar o no, pero no pueden demostrar si existe una relación causal o no. La relación causal sólo puede establecerse mediante estudios experimentales como los ensayos clínicos.

d) Comunicación del riesgo. Una vez cuantificado el riesgo, el Comité de seguridad de medicamentos de uso humano de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios valora la necesidad de comunicarlo a los profesionales sanitarios y a la población en general, de forma directa y a través de los centros de farmacovigilancia.

e) Medidas reguladoras. En los casos en que el riesgo lo hace necesario, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, el Ministerio de Sanidad y las comunidades autónomas actúan tomando las medidas reguladoras necesarias e informando a los profesionales sanitarios y los pacientes de dichas medidas. Las medidas pueden incluir la modificación de la ficha técnica y del prospecto para el paciente, el establecimiento de una vigilancia especial, la restricción de su uso en grupos especiales de población e incluso la retirada del medicamento.

La *aplicación de la farmacovigilancia* se inició en 1961 debido a los efectos teratógenos de la talidomida y ha detectado el síndrome del niño gris por cloranfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado durante el embarazo dietilestilbestrol, los efectos teratógenos de la isotretinoína, las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y la tromboembolia por anticonceptivos orales. Las consecuencias pueden ser la retirada de un medicamento peligroso o su utilización a dosis o en condiciones restringidas que reduzcan su toxicidad.

Se han retirado en diversos países por reacciones adversas: la talidomida por focomelia, la clozapina por agranulocitosis, la terolidina por arritmias, la fenformina por acidosis láctica, la nomifensina por hemólisis, el temafloxacino por hemólisis, la cimetidina por síndrome de Guillain-Barré, la fenilbutazona por síndrome de Stevens-Johnson y discrasias sanguíneas, la dipirona por agranulocitosis, el zomepiraco por *shock* anafiláctico, el benoxaprofeno por hepatotoxicidad y fototoxicidad, el practolol por fibrosis y toxicidad ocular y el clioquinol por neuropatía mieloóptica subaguda. En otros países se ha restringido su utilización, pero continúan utilizándose en situaciones especiales (talidomida, isotretinoína, clozapina y felbamato).

3. Expresión de la toxicidad

La morbilidad se expresa por el número de pacientes que presentan una determinada reacción adversa por unidad de población, unidad de tiempo o ambas (p. ej., 1 caso por 1.000 habitantes y año). También puede expresarse por el número de ingresos hospitalarios que provoca (o evita), el aumento o la disminución de los días de hospitalización y el aumento o disminución de los casos mortales.

Debe diferenciarse entre riesgo y toxicidad. El riesgo indica la probabilidad de que suceda algo, mientras que la toxicidad incluye la gravedad de lo que ocurra. Por ejemplo, el riesgo de agranulocitosis es similar al de la anemia aplásica, pero la mortalidad de la anemia aplásica es notablemente mayor que la de la agranulocitosis.

La frecuencia de una reacción adversa puede expresarse como muy frecuente (> 10%), frecuente (entre el 1 y el 10%), poco frecuente (entre el 1 y 1 por 1.000), rara (entre el 1 por 1.000 y el 1 por 10.000) y muy rara (menos del 1 por 10.000). La gravedad puede expresarse como mortal, grave (si pone en peligro la vida del paciente o requiere tomar medidas especiales), media (si requiere algún cambio de tratamiento) y leve (si no requiere ningún cambio de tratamiento). La relación causal puede expresarse como cierta, probable, posible, poco probable, condicional y no clasificable.

4. Expresión del riesgo

La cantidad de reacciones adversas puede expresarse como un número, una proporción (en la que el denominador incluye al numerador), una razón (en la que el denominador excluye al numerador) o una tasa (que siempre está referida a una unidad de tiempo).

En los *estudios descriptivos* el riesgo suele expresarse como prevalencia e incidencia. La prevalencia es la proporción de la población que tiene una determinada reacción adversa en un determinado momento y se obtiene dividiendo el número de pacientes que presenta dicha reacción adversa por el número de personas expuestas al fármaco. La prevalencia es una proporción, no una tasa. La incidencia o tasa de incidencia es el número de casos nuevos que se detectan en una población expuesta durante un tiempo determinado. La incidencia acumulada se obtiene dividiendo el número de reacciones adversas detectadas en un tiempo de observación por el número de personas expuestas al fármaco durante ese período y por el tiempo de observación. La incidencia acumulada infravalora la incidencia real, ya que no todos los pacientes han estado expuestos al fármaco durante todo el tiempo de observación. La incidencia real se expresa mejor mediante la densidad de incidencia, en que se utiliza el tiempo real de exposición al fármaco de cada paciente durante el período de observación.

En los *estudios analíticos,* como los de cohorte y los de casos y controles, se comparan dos grupos, uno expuesto y otro no expuesto al fármaco o al factor analizado, y se compara si presentan una reacción adversa (RA) o no:

	Con RA	Sin RA
Con fármaco	a	b
Sin fármaco	c	d

El *riesgo* (R) de la población expuesta es el cociente entre el número de pacientes que han presentado la reacción adversa y el número de pacientes expuestos:

$$R = a/(a + b)$$

El *riesgo relativo* (RR) es el cociente entre el riesgo de la población expuesta y el riesgo de la población no expuesta:

$$RR = [a/(a + b)]/[c/(c + d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo, el RR es 1. Para que un RR sea significativo es necesario que el intervalo de confianza del 95% sea mayor que 1 o menor que 1; si incluye el 1, no es significativo (fig. 7-4). Un RR de entre 1 y 2 indica que el factor aumenta ligeramente el riesgo, y un RR de entre 0,5 y 1, que protege frente a él. Un RR mayor de 2 o menor de 0,5 se considera clínicamente importante. Para valorar la importancia clínica, debe considerarse también la frecuencia absoluta de la reacción adversa y su gravedad. Por ejemplo, un aumento del RR de 3 de una reacción adversa grave que ocurra frecuentemente (p. ej., hemorragia por antiinflamatorios no esteroideos [AINE] en ancianos) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada 1.000 pacientes expuestos, mientras que un aumento del RR de una reacción adversa grave que suceda raramente (p. ej., la agranulocitosis por dipirona) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada millón de habitantes.

La ventaja u *odds* (O) es la proporción de las personas que presentan la reacción adversa respecto a las que no lo hacen:

$$O = a/b$$

y la razón de ventajas u *odds ratio* (OR) es el cociente de las ventajas de las personas expuestas y no expuestas:

$$OR = (a/b)/(c/d) = (a \times d)/(b \times c)$$

El significado de la *odds ratio* es muy similar al del RR y, de hecho, es muy similar a éste cuando la reacción adversa es muy rara, ya que en este caso a + b será muy parecido a b, es decir que:

$$[a/(a + b)]/[c/(c + d)] \text{ será similar a } (a/b)/(c/d)$$

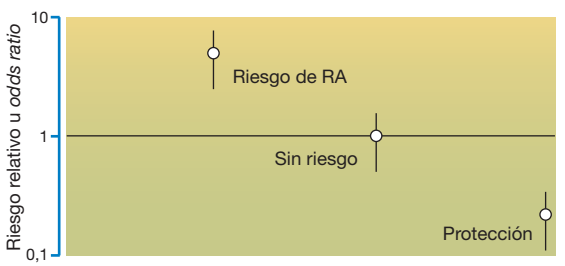


Figura 7-4. Presentación de resultados en un estudio de farmacovigilancia epidemiológico analítico. RA: reacciones adversas. (Según Speight y Holford, 1997.)

La *odds ratio* se utiliza en los estudios de tipo casos y controles en los que los individuos se escogen en razón de que presenten la reacción adversa o no, y no en función de la exposición. Por lo tanto, no se puede estimar el riesgo de tener una reacción adversa en los pacientes expuestos y no expuestos al fármaco, sino la proporción de pacientes que estuvieron expuestos al fármaco o no entre los pacientes que presentaban la reacción adversa (casos) o no (controles). También se utiliza para expresar los resultados de un metaanálisis.

El *riesgo absoluto o riesgo atribuible* (RA) o exceso de riesgo es la diferencia entre el riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta:

$$RA = [a/(a + b)] - [c/(c + d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo, el riesgo atribuible es 0.

El *número de pacientes a tratar* para conseguir un caso de eficacia (NNT, del inglés *Numbers Needed to Treat*) u observar un caso de reacción adversa (NNH, del inglés *Numbers Needed to Harm*) es el recíproco del riesgo atribuible:

$$NNT = 1/RA$$

Un fármaco que fuera eficaz en todos los pacientes tendría un NNT de 1. Cuanto mayor es la eficacia, menor es el nú-

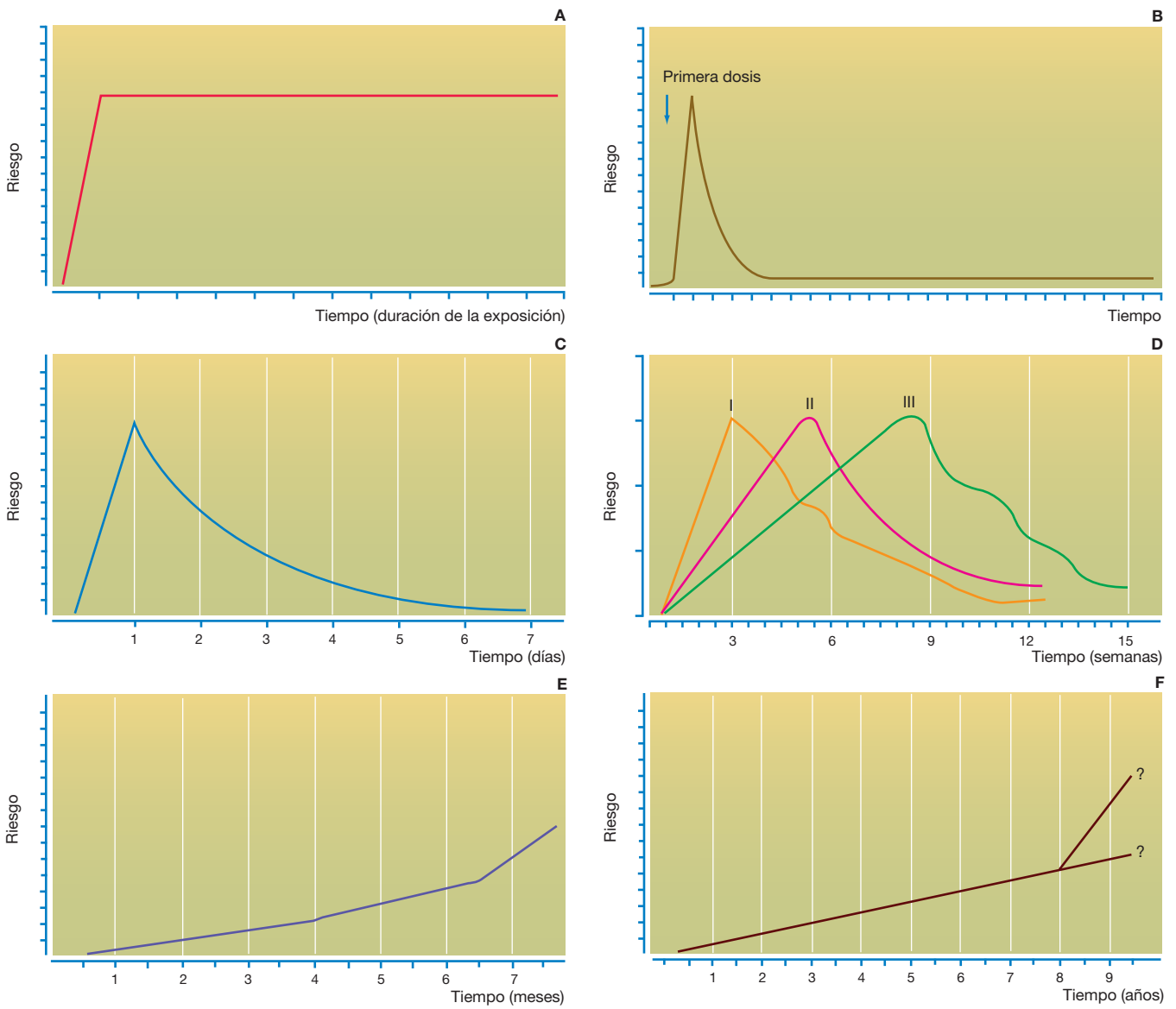


Figura 7-5. Ejemplos de curso temporal del riesgo. *A)* Riesgo constantemente elevado (crisis convulsivas por antidepresivos). *B)* Fenómeno de primera dosis (hipotensión por clonidina). *C)* Mecanismos compensadores precoces (microhemorragias gástricas por ácido acetilsalicílico). *D)* Reacciones alérgicas de tipo I (I), otras reacciones inmunológicas (II) y reacciones adversas por metabolitos tóxicos (III). *E)* Reacciones de fibrosis (metotrexato). F) Cánceres (anticonceptivos). (Según Speight y Holford, 1997.)

mero de pacientes a tratar para comprobar esa eficacia. Cuanto menor es la toxicidad mayor es el número de pacientes a tratar para ver una reacción adversa.

Curso temporal del riesgo. La incidencia se expresa por unidad de tiempo, lo que puede entenderse como que el riesgo se mantiene constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, hay reacciones adversas cuya incidencia varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se observe la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa. Por ello es conveniente valorar el riesgo a diferentes intervalos y expresarlo como una función del tiempo (fig. 7-5).

5. Tipos de estudios de farmacovigilancia

Los estudios de farmacovigilancia pueden clasificarse en experimentales (ensayos clínicos) y observacionales; los observacionales pueden dividirse en descriptivos y en analíticos (estudios de cohorte y de casos y controles). También pueden clasificarse en notificaciones espontáneas de casos (casos, series de casos y programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas), bases de datos multipropósito y bases de datos específicas (monitorización intensiva, estudios de farmacovigilancia poscomercialización y seguimiento de acontecimientos ligados a la prescripción), estudios epidemiológicos (de cohorte y de casos y controles) y ensayos clínicos.

Las características de los diferentes métodos de farmacovigilancia en relación con su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores tempranos, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la tabla 7-4. En la tabla 7-5 se indican los métodos más adecuados para detectar reacciones adversas en función de su frecuencia.

5.1. Casos y series de casos

a) Casos clínicos. Describen casos aislados sobre la toxicidad de un determinado tratamiento. En general, un caso aislado no permite establecer una relación causal, ya que no es posible descartar otras explicaciones. De forma excepcional pueden servir de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, y sirven para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. Este método permitió sospechar la focomelia por talidomida, el síndrome oculomucocutáneo por practolol, la hepatotoxicidad por halotano o la embolia pulmonar por anticonceptivos orales.

Tabla 7-4. Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos

Técnica	Coste	Sensibilidad	Indicador precoz	Indicador a largo plazo	Número de fármacos monitorizados
Notificaciones anecdóticas	+	+	++++	±	+++
Notificación voluntaria	++	++	+++	±	++++
Estadísticas vitales	+	0	+++	+	++
Monitorización intensiva	++	+++	++	0	++
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	++++	++++	++	++	+
Estudios de cohorte	+++	++++	+	++	+
Estudios de casos y controles	++	+++	++	+++	+++
Fusión de registros	++++	++++	+	+++	++++

Tabla 7-5. Métodos adecuados para detectar reacciones adversas en función de su frecuencia

Método	Frecuencia de la reacción adversa						
	>1/10	1/10 a 1/100	1/100 a 1/1.000	1/1.000 a 1/5.000	1/5.000 a 1/10.000	1/10.000 a 1/50.000	<1/50.000
Notificaciones espontáneas (internacional)	—			+	+	+	+
Notificaciones espontáneas (nacional)	—	—	+	+	+	+	
Monitorización intensiva hospitalaria	—		+	+		—	—
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción			+	+		—	—
Estudios de casos y controles	—	—		+	+	—	—
Fusión de registros	—	—	+	+		—	—
Estudios de cohorte	—		+		—	—	—
Comercialización monitorizada	—	+		—	—	—	—
Ensayos clínicos	+	+		—	—	—	—

b) Series de casos. Pueden proceder de un investigador, de un grupo de investigadores, de un hospital, de una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Generan una señal e incluso permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil de la reacción adversa. Contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con la que se produce en la población expuesta.

5.2. Notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas

Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su programa internacional de farmacovigilancia en el que participan más de 47 países y contiene más de dos millones de notificaciones. Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por el médico que las detecta, el farmacéutico u otros profesionales sanitarios, a los centros regionales de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia en impresos específicos denominados «tarjeta amarilla». Estos centros, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del médico notificador, codifican las notificaciones, las evalúan y las incluyen en la base de datos FEDRA de la Agencia Española del Medicamento, que a su vez las remite al Centro Internacional de la OMS en Uppsala. En la tarjeta amarilla se recogen las características del paciente, los medicamentos sospechosos, los períodos de administración, la enfermedad para la que se administran y las características de la posible reacción adversa (fig. 7-6). La relación causa-efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa se cataloga desde definida hasta improbable mediante una modificación de los criterios del algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 7-6).

Su objetivo principal es detectar de forma temprana las reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten. Este programa depende de la motivación y la voluntariedad del médico notificador. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de tipo B de baja incidencia, ya que, al agrupar a un gran número de países, la población en estudio es muy amplia. Sus principales limitaciones son la infranotificación y la dificultad en valorar la relación causa-efecto ya comentadas. Una señal puede partir de un solo centro cuando coinciden tres o más notificaciones graves o inesperadas en un bloque o cuando ante un caso grave o inesperado se consulta la base nacional FEDRA y se detectan tres o más notificaciones similares. También puede realizarse una búsqueda sistemática de señales mediante métodos automatizados ya comentados.

5.3. Estudios de cohorte y de casos y controles

Son estudios epidemiológicos observacionales en los que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas, pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis.

Los *estudios de cohorte* pueden ser prospectivos o retrospectivos, la selección de los pacientes se realiza sobre la base de la exposición o no a un medicamento y permite detectar múltiples reacciones adversas; mediante impresos específicamente diseñados, o a partir de las historias clínicas, se realiza un seguimiento de ambas poblaciones para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas que interese valorar (p. ej., la relación entre anticonceptivos y cáncer de mama o entre analgésicos y nefrotoxicidad).

En los *estudios de casos y controles*, la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada patología que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha patología. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes (p. ej., fármacos que pueden producir agranulocitosis o síndrome de Guillain-Barré), pero también ha contribuido a demostrar la relación causal de otras reacciones más frecuentes, como el aumento del riesgo de hemorragia por moxalactam.

Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en los casos y controles se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos (fig. 7-7). En los estudios de cohorte se estima tanto el RA como el RR. En los de casos y controles se puede valorar el RR como razón de ventajas, pero no el RA. Los estudios de cohorte de campo pueden requerir identificar los pacientes, a veces cientos de miles, expuestos y no expuestos a un medicamento mediante entrevista o análisis de sus historias clínicas y controlarlos durante años. Esto hace que este tipo de estudios sea poco frecuente.

Las *bases de datos multipropósito* recogen en una gran base los datos sobre acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en régimen extrahospitalario como hospitalario. Son de dos tipos, las que fusionan bases diferentes mediante un número de identificación común *(record-linkage-databases)*, como las de Group Health Cooperative of Puget Sound, Medicaid y Medicare de Estados Unidos y la de Saskatchewan de Canadá, y las que recogen en una base global los tratamientos y las patologías *(physician-office-bassed)*, como la General Practitioner Research Database (GPRD). La GPRD recoge los datos sobre acontecimientos clínicos y tratamientos prescritos en 4 millones de personas por unos 1.800 médicos de atención primaria que los atienden y ha servido para analizar la relación entre arritmias y terolidina, intentos de suicidio tras la administración de antidepresivos, riesgo de hemorragia gastrointestinal y alteraciones hepáticas tras la toma de AINE o riesgo de tromboembolia después de tratamiento con anticonceptivos y tratamiento hormonal sustitutivo. Existen pequeñas diferencias entre ellas: la GPRD parte de los medicamentos prescritos en atención primaria, la MEMO de Tayside de los dispensados tanto en atención

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción.) (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados.)

Sexo ____ Edad _____ Peso (kg) _____

FÁRMACO(S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

*Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (p. ej., mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

.....

.....

.....

MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre y apellidos .....

Dirección .....

Población .....

Telf. .....

Firma _____ Fecha / /

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas ☐

Figura 7-6. Tarjeta amarilla del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 7-6. Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco	Sí	?	?	?
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No

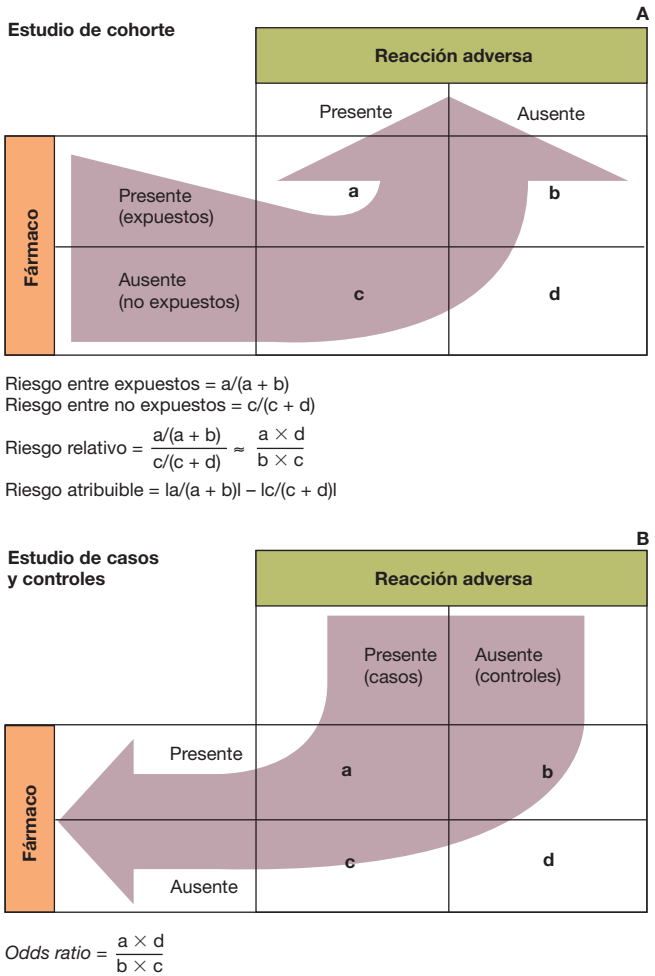


Figura 7-7. Estudio de cohorte *(A)* y estudio de casos y controles *(B)*.

primaria como especializada; los consumidos sólo pueden conocerse mediante entrevista o estudios de cumplimiento. La base de datos Medicaid de Estados Unidos incluye sólo a pacientes de beneficencia. Una de las más completas es la de Saskatchewan en Canadá, que incluye datos de atención primaria y especializada de toda la población. Estas bases permiten detectar reacciones adversas de baja frecuencia, establecer su frecuencia y riesgo. Aunque es probable que permitan detectar más señales que otros métodos, las bases de datos multipropósito se utilizan más para investigar la señal que para generarla. La calidad cualitativa y cuantitativa de estas bases debe contrastarse mediante un análisis de las historias clínicas, ya que una calidad deficiente repercutiría en una baja capacidad de detectar una asociación más que en detectar falsas asociaciones.

Las bases de datos multipropósito se han utilizado para realizar tanto estudios de cohorte como de casos y controles. También permiten realizar estudios de casos y controles en el contexto de un estudio de cohorte. La ventaja de estos estudios de casos y controles anidados dentro de un estudio de cohorte es que asegura que los controles son de la misma población que los casos y que permite valorar el RA. No obstante, estas grandes bases de datos pueden tener problemas respecto a la población incluida, la calidad de sus datos y la falta de información sobre factores de confusión característicos.

5.4. Otros estudios

a) Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados. Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria, independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso, así como las patologías presentadas por el paciente en el momento del ingreso y el alta a partir de la historia clínica del paciente y de entrevistas con los pacientes y médicos. Un ejemplo es el programa norteamericano Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas, y valorar cuantitativamente sospechas previas.

b) Estudios de farmacovigilancia poscomercialización (post-marketing surveillance). Estudian de forma sistemática la aparición de reacciones adversas en 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento. Pueden ser transversales (en los que se recogen en muestras representativas de la población la prevalencia de reacciones adversas) y longitudinales para el estudio de la incidencia y la estimación del RA. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el RR y la imposibilidad de detectar reacciones adversas raras.

c) Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (prescription-event monitoring). Consiste en identificar a los primeros 5.000 a 10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento a partir de los datos de dispensación y pedir a los médicos prescriptores que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa. Permite generar y verificar hipótesis sobre

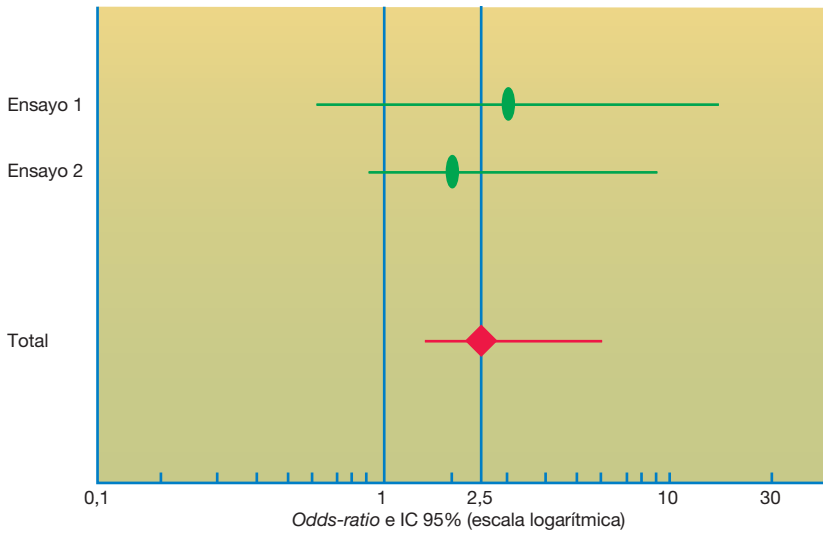


Figura 7-8. Metaanálisis. La combinación de los resultados de dos ensayos, que por sí solos no eran significativos, alcanza significación estadística.

nuevas reacciones adversas y establecer su incidencia. Este programa tiene datos sobre más de 700.000 pacientes tratados con nuevos medicamentos y se han realizado más de 65 estudios de cohorte con una media de 11.000 pacientes por cohorte. Una de sus características más importantes es que proporciona datos sobre el riesgo de efectos teratógenos y sobre el riesgo de reacciones adversas en poblaciones especiales, como ancianos y niños que habitualmente no se incluyen en los ensayos clínicos, como el riesgo de reacciones cutáneas graves por lamotrigina en niños.

5.5. Ensayos clínicos

Son los únicos estudios que, al controlar todos los factores de confusión, permiten comparar dos poblaciones que sólo se diferencian en la exposición al medicamento (de ellos se trata extensamente en el cap. 11). Por lo tanto, son los únicos que pueden demostrar estadísticamente una relación de causalidad. Sin embargo, como se ha comentado, tienen importantes limitaciones que impiden su uso más habitual en farmacovigilancia. De hecho, hay estudios, como los de los efectos teratógenos, que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Los ensayos clínicos encaminados a investigar posibles reacciones adversas deben incluir un número de pacientes suficientemente amplio como para detectar reacciones adversas poco frecuentes y su duración debería permitir detectar las reacciones adversas que aparecen con una exposición prolongada. En cuanto a la selección de los pacientes, debería realizarse en las poblaciones de riesgo, como ancianos, niños o pacientes con otras patologías o que toman determinados medicamentos que aumentan el riesgo. En estos ensayos clínicos es importante que haya un grupo independiente de seguridad con capacidad para analizar los acontecimientos adversos que se vayan produciendo en relación con el tratamiento.

5.6. Metaanálisis

Permite combinar los resultados de múltiples estudios (tanto ensayos clínicos como estudios de cohorte o estudios de casos y controles), cuyo tamaño individual no permite extraer conclusiones válidas, con el fin de llegar a una única conclusión sobre la eficacia y toxicidad de un determinado tratamiento (p. ej., la eficacia y toxicidad de los aminoglucósidos en una toma al día frente a tres tomas al día). En la figura 7-8 puede verse cómo la combinación de los resultados de dos ensayos, que por sí solos no eran significativos, alcanza significación estadística. En estos metaanálisis deben valorarse los estudios que se han incluido y excluido, la calidad de dichos estudios, la forma de expresar los resultados y la homogeneidad de la población estudiada. Uno de sus problemas es el sesgo de que sólo se publiquen los ensayos con resultados positivos. El metaanálisis es cada vez más utilizado y aceptado para valorar de forma conjunta los resultados de diversos ensayos clínicos, pero todavía no está bien establecida su utilización con estudios epidemiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Reacciones adversas

Adkinson NF Jr. Drug Allergy. En: Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF Jr, Busse WW, editors. Allergy: principles and practice. St. Louis: Mosby; 1998. p. 1212-24.

Aronson JK, editor. Meyler's side effects of drugs. 15.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.

Atkinson AJ Jr, Markey SP. Biochemical mechanisms of drug toxicity. En: Atkinson AJ Jr, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. San Diego: Academic Press; 2001. p. 181-200.

Brusich D. Genetic toxicology. En: Hayes AW, editor. Principles and methods of toxicology. 2.ª ed. Nueva York: Raven Press; 1989.
Clark DWJ. Genetically determined variability in acetylation and oxidation: therapeutic implications. Drugs. 1985;29:342-75.
Descotes J. Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs. Drug Safety. 2005;28:127-36.
Fridovich I. Superoxide radical: an endogenous toxicant. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1983;23:239-57.
Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drugs events in ambulatory care. N Engl J Med. 2003;348:1556-64.
Glasgow JFT. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. Drug Safety. 2006;29:1111-21.
Goodman JI, Vorce RL, Baranyi-Furlog BL. Genetic toxicology: chemical carcinogens modify DNA in a random fashion. Trends Pharmacol Sci. 1986;7:354-7.
Graham MA, Riley RJ, Kerr DJ. Drug metabolism in carcinogenesis and cancer therapy. Pharmac Ther. 1991;51:275-89.
Green S. Nuclear receptors and chemical carcinogenesis. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:251-5.
Kaplowitz A, Aw TY, Ookhtens M. The regulation of hepatic glutathione. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1985;25:715-44.
Kovacic P, Somanathan R. Mechanism of teratogenesis: electron transfer, reactive oxigen species, and antioxidants. Birth Defects Res C Embryo Today. 2006;78:308-25.
Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of recent literature. Drug Safety. 2007;30:379-407.
Lasagna L. The diseases drugs cause. Perspectives in biology and medicine. 1964;714:457-70.
Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients-a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279:1200-5.
Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. Drug Safety. 1997;16:1-8.
Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. Am Fam Physician. 2007;76: 391-6.
Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. Drug Safety. 2007;30:307-16.
Meth MJ, Sperber KE. Phenotypic diversity in delayed drug hypersensitivity: an immunologic explanation. Mt Sinai J Med. 2006;73:769-76.
Monks TJ, Lau SS. Reactive intermediates and their toxicological significance. Toxicology. 1988;52:1-53.
Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principals of T-cell-mediated adverse drug reactions in skin. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6:109-24.
Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. Allergol Int. 2006;55:17-25.
Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. BMJ. 2004;329:19-23.
Raviglione MC, Pablos-Mendez A, Battan R. Clinical features and management of severe dermatological reactions to drugs. Drug Safety. 1990; 5:39-64.
Rieder MJ. Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. Drug Safety. 1994;11:196-212.
Vincent PC. Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. Drugs. 1986;31:52-63.
Wells PG, Winn LM. Biochemical toxicology of chemical teratogenesis. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1996;31:1-40.
Zhang JX, Huang WJ, Zeng JH, Huang WH, et al. DITOP: drug-induced toxicity related protein database. Bioinformatics. 2007;23:1710-2. Disponible en: http://bioinf.xmu.edu.cn/databases/ADR/index.html

Farmacovigilancia

Armijo JA, González-Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García AG, Gandía L, editores. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. p. 161-90.
Grupo IFAS. Guías de farmacovigilancia de la Unión Europea. Madrid: AMIFE; 2000.
Grupo IFAS. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Jarpyo; 1998.
Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 1993.
Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Safety. 1997;16:355-65.
Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety. 1999;21:429-47.
Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug related problems. Drug Safety. 2000;22:415-23.
Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3.ª ed. Chichester: John Wiley and Sons; 2000.
Vallvé C. Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia. Barcelona: J.R. Prous; 1987.

8 Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos

J.A. Armijo y M.B. Sánchez

I. FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

La respuesta a los fármacos varía de forma importante de unos individuos a otros en función de la presencia o ausencia de factores relacionados con el paciente, la enfermedad y su tratamiento. En este capítulo se analizan los factores relacionados con el paciente entre los que destacan los factores genéticos y étnicos, los factores individuales ambientales (como el tipo de dieta, el hábito de fumar, el hábito de tomar alcohol, el ejercicio) y otros factores individuales fisiológicos (como son el sexo, la edad y el embarazo y la lactancia) (tabla 8-1).

1. Factores genéticos

Uno de los principales factores responsable de las diferencias individuales en la respuesta a los fármacos son las diferencias genéticas. Lo más frecuente es que la variabilidad en la respuesta se deba a factores genéticos que provocan diferencias en la velocidad de metabolismo de los fármacos, pero también pueden provocar diferencias en el transporte a través de las membranas celulares y en la susceptibilidad de los receptores u otras dianas farmacológicas. Se ha estimado que las diferencias genéticas pueden explicar del 20 al 95% de la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.

Tabla 8-1. Factores que influyen en la respuesta a los fármacos

- **A. Factores relacionados con el paciente**
  - Factores genéticos y étnicos
  - Factores individuales ambientales
    - Ingesta de alimentos y tipo de dieta
    - Hábito de fumar
    - Hábito de tomar alcohol
    - Ejercicio
  - Ritmos circadianos
  - Factores individuales fisiológicos
    - Género
    - Edad
    - Embarazo
    - Lactancia
- **B. Factores relacionados con su enfermedad (patologías concomitantes)**
- **C. Factores relacionados con su tratamiento (interacciones con otros fármacos)**

La *farmacogenética* estudia la influencia de la herencia sobre la respuesta a los fármacos o agentes tóxicos o, dicho de otra forma, las bases genéticas de las diferencias individuales en la respuesta a los fármacos. Partiendo del fenotipo, por ejemplo, las diferencias de los pacientes en sensibilidad o resistencia, o las diferencias en las concentraciones plasmáticas alcanzadas, la farmacogenética busca una explicación genética a estas diferencias. Los objetivos de la farmacogenética son identificar las variaciones en la respuesta de origen genético, estudiar los mecanismos moleculares que la causan, evaluar sus implicaciones clínicas y desarrollar métodos para identificar a los individuos susceptibles con el fin de evitar una respuesta anómala. Estos métodos pueden consistir en valorar el genotipo (farmacogenómica), pero también en valorar la expresión de la proteína, su actividad o las concentraciones de los productos de su actividad.

La herencia puede ser poligénica o monogénica. En la *monogénica* la variabilidad de un carácter, como el aclaramiento de un fármaco, depende de un solo gen, mientras que en la *poligénica* depende de dos o más genes. La distribución de frecuencias del nivel estable alcanzado con una dosis en una población de individuos en la herencia poligénica es unimodal, es decir, corresponde a una campana de Gauss, mientras que en la monogénica puede ser bimodal (fig. 8-1), trimodal e incluso tetramodal. En general, la herencia poligénica es más sensible que la monogénica a la influencia de factores individuales y ambientales, como la dieta, el alcohol o el tabaco.

La estructura de los genes puede variar de unos individuos a otros de una forma más o menos amplia. En los cambios mayores puede haber deleción o duplicación de un gen completo o translocación de partes de varios genes que pueden dar lugar a un gen nuevo. En los cambios menores o microcambios puede haber cambios en una sola base (*Single Nucleotide Polimorphism,* SNP) o en varias bases. Puede haber deleción, inserción o cambios en la longitud de la secuencia por duplicaciones o multiplicaciones (fig. 8-2). La deleción suele producir pérdida de función, mientras que la multiplicación la aumenta. A su vez, los SNP pueden afectar a los exones que codifican aminoácidos, lo que habitualmente repercute en la actividad de la enzima, a intrones cuya influencia puede ser silente, o a la región reguladora del gen que altera la expresión del gen. Por ello, aunque el número de SNP

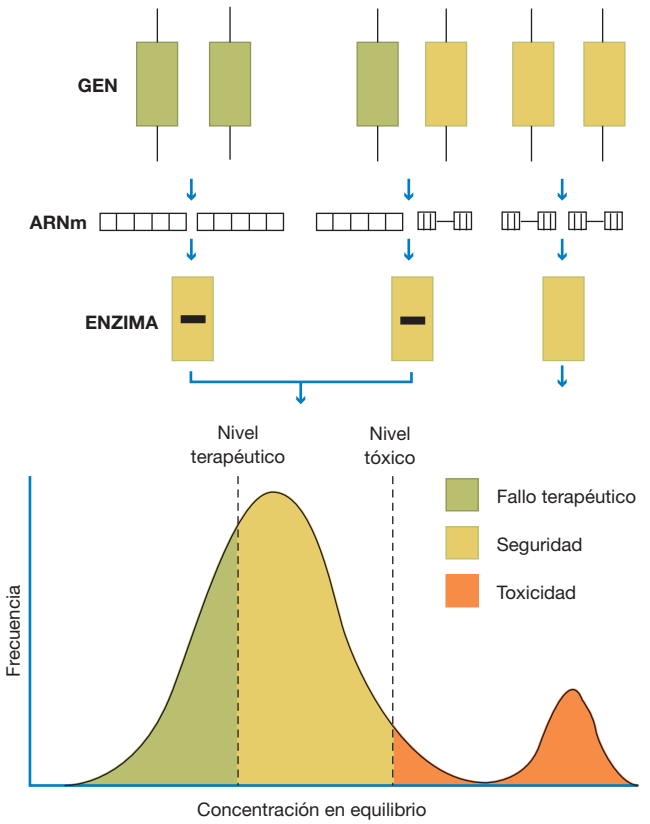


Figura 8-1. Polimorfismo genético en la hidroxilación de la debrisoquina. Los homocigotos con los alelos materno y paterno normales *(verde)* y los heterocigotos con sólo uno normal, producen un ARNm capaz de producir una debrisoquina hidroxilasa funcionante. Los homocigotos con los alelos materno y paterno mutantes producen un ARNm inestable incapaz de producir una enzima funcionante, lo que produce un metabolismo lento. La distribución de los niveles estables alcanzados con una dosis en la población es bimodal, y la campana de Gauss pequeña corresponde al fenotipo de metabolizadores lentos.

es muy elevado, el número de los que llegan a tener relevancia clínica es mucho menor (fig. 8-3).

Cada una de estas variantes del gen original producidas por una mutación es una variante alélica del gen original. Esta variante alélica se hereda y se encuentra en todas las células del cuerpo. Puesto que cada célula lleva dos copias del mismo gen, es posible que lleve dos genes originales o dos variantes alélicas iguales (homocigoto) o un gen original y una variante alélica (heterocigoto).

Se considera que existe *polimorfismo genético* cuando un determinado alelo mutante, que suele producir un fenotipo anómalo, se observa en más del 1% de la población. Los individuos homocigotos con alelos normales pueden expresar un fenotipo, por ejemplo, una eliminación del fármaco más rápida, mientras que los homocigotos con alelos anómalos pueden mostrar otro fenotipo, como una eliminación más lenta (fig. 8-1).

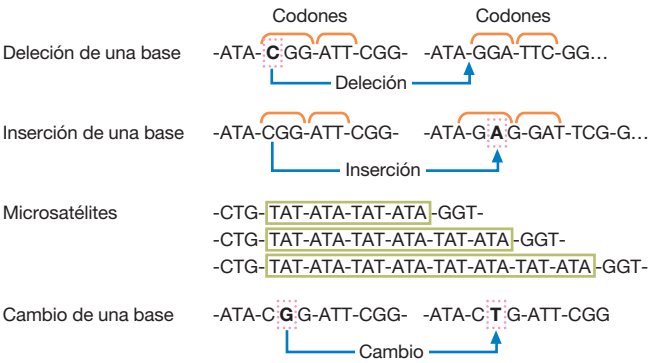


Figura 8-2. Principales causas de variabilidad genética. (Modificada de Danesi R, et al., 2006.)

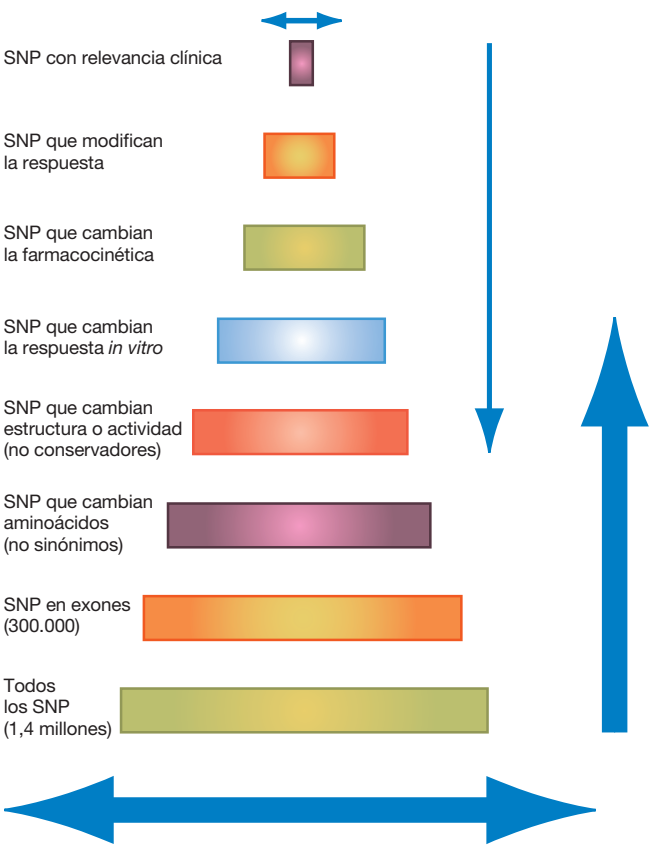


Figura 8-3. Relevancia clínica de los polimorfismos de una base (SNP): gran número de SNP no tienen relevancia clínica porque no afectan a la proteína o sus consecuencias no son suficientemente acusadas. (Modificada de Flockhart y Bertilsson, 2007).

Podemos ver las consecuencias de la existencia de estos polimorfismos genéticos sobre la respuesta al tratamiento en el caso de la nortriptilina (fig. 8-4). Los pacientes ultralentos tienen un aclaramiento muy pequeño, lo que produce concentraciones plasmáticas muy elevadas con riesgo de toxicidad, por lo que requieren dosis muy bajas. Por el contrario, los ultrarrápidos tienen un aclaramiento muy alto

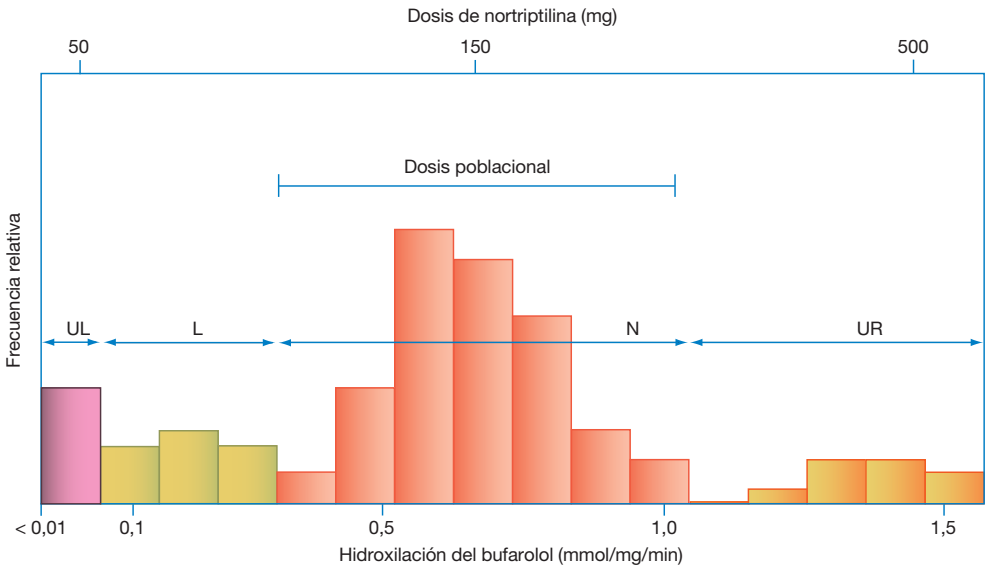


Figura 8-4. Variación en el metabolismo de la nortriptilina en la población europea en función de la actividad del CYP2D6 expresada por la hidroxilación del bufuralol. Se identifican cuatro fenotipos: metabolizadores ultralentos que carecen de la enzima (UL), metabolizadores lentos que son heterocigotos o focalmente deficitarios (L), metabolizadores normales que tienen los dos alelos normales (N) y metabolizadores ultrarrápidos que tienen genes duplicados o multiplicados (UR). A pesar de una diferencia de dosis de 50 a 500 mg, suele tratarse a todos los pacientes con 150 mg que corresponde a la dosis media para toda la población. (Modificada de Ingelman-Sundberg, 2004.)

que produce concentraciones plasmáticas muy bajas con riesgo de ineficacia, por lo que necesitan dosis que pueden ser 10 veces mayores que las de los ultralentos. La explicación genética de estas diferencias es que los ultralentos tienen mutaciones en los genes que codifican la enzima que metaboliza la nortriptilina que reducen la actividad de la enzima, mientras que los ultrarrápidos tienen otras mutaciones que aumentan la actividad de dicha enzima.

La *farmacogenómica* estudia el genoma para identificar anomalías sencillas o complejas que permitan predecir la respuesta a los fármacos y, por tanto, la conveniencia de utilizar o no un medicamento, o de administrar más o menos dosis en un determinado paciente. Además, valora su influencia sobre la etiología y el pronóstico de la enfermedad, lo que permitirá identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar agentes farmacológicos que actúen de forma adecuada sobre ellas. Se puede decir que la farmacogenética analiza el fenotipo, valora el genotipo en pacientes con dicho fenotipo y busca una asociación que lo explique. La farmacogenómica parte del genotipo e intenta predecir la respuesta al tratamiento para recomendar la pauta de actuación más adecuada para ese genotipo.

La *monitorización farmacogenómica* genotipifica a los pacientes antes de iniciar el tratamiento (de forma similar a como se valora el aclaramiento de creatinina en un paciente con insuficiencia renal) para predecir el fenotipo que va a presentar y estimar la dosis con la que debe iniciarse el tratamiento para conseguir una buena eficacia sin toxicidad. Se ha estimado que la monitorización farmacogenómica puede mejorar la eficacia del 10-20% de los tratamientos farmacológicos y reducir en un 10-15% la incidencia de reacciones adversas. Sin embargo, está todavía en desarrollo y puede ser compleja debido al elevado número de polimorfismos, la dificultad para determinarlos e integrar su efecto en un fenotipo resultante y a la posibilidad de que el efecto dependa más de un haplotipo (es decir, de un conjunto de polimorfismos) que de un solo polimorfismo. Por ello, todavía se prefiere en muchos casos determinar directamente el fenotipo que determinar el genotipo. En el ejemplo de la nortripitilina, si el genotipo de un paciente indica que va a eliminar muy lentamente la nortriptilina, se puede iniciar el tratamiento con 50 mg, mientras que si indica que la va a eliminar muy deprisa debería empezarse el tratamiento con 500 mg. En la tabla 8-2 pueden verse ejemplos de polimorfismos del citocromo P450, las consecuencias que tienen sobre la actividad de la enzima y la frecuencia con la que se dan en la población caucasiana y en otras etnias. La relevancia de un determinado polimorfismo viene condicionada por el efecto sobre la enzima y por la frecuencia con la que se observa en la población.

El polimorfismo genético puede ser farmacocinético y farmacodinámico. El farmacocinético afecta a las enzimas de fase I y II que intervienen en el metabolismo de los fármacos y a los transportadores de los que depende el acceso a determinados órganos diana (tabla 8-3). El farmacodinámico afecta a los receptores y otras dianas farmacológicas (tabla 8-4). Ambos polimorfismos afectan a numerosos fármacos y pueden provocar respuestas no deseadas, como ineficacia o toxicidad.

En general, los polimorfismos farmacocinéticos que reducen el metabolismo de los fármacos aumentan sus concentraciones plasmáticas, lo que puede aumentar su eficacia pero también puede aumentar su toxicidad dependiente de la dosis en los metabolizadores lentos; por ejemplo, la hepatotoxicidad y la neuropatía de la perhexelina en los pacientes con lenta eliminación mediante el CYP2D6. La escasa fre-

Tabla 8-2. Ejemplos de polimorfismos genéticos humanos que afectan a isoenzimas del citocromo P450 y diferencias étnicas

Enzima	Implicación en el metabolismo de los fármacos	Principales alelos	Cambio funcional en el nucleótido (cambio de aminoácido)	Consecuencias sobre la enzima (actividad)	Fenotipo	Frecuencia en caucasianos (%)	Frecuencia en orientales (%)	Frecuencia en la raza negra (%)	Frecuencia en pacientes etíopes y de Arabia Saudí (%)
CYP2C9	10%	CYP2C9*2	C430T (Arg144Cys)	Afinidad por la oxidorreductasa reducida (12% de actividad)	Ultralento	20	<1	2-9	
		CYP2C9*3	A1075C (Ile359Leu)	Alteración en la especificidad del sustrato (5% de actividad)	Ultralento	11	2-8	1-4	
CYP2C19	5%	CYP2C19*2	G681A (sitio de empalme aberrante)	Enzima inactiva	Ultralento	13	23-32	13	14-15
		CYP2C19*3	G636A (codón de terminación prematuro)	Enzima inactiva	Ultralento	0	6-10		0-2
CYP2D6	20-30%	CYP2D6*2 × N	Duplicaciones o multiplicaciones del gen (Arg296Cys, Ser486Thr)	Actividad aumentada	Ultrarrápido	1-5	0-2	2	10-16
		CYP2D6*4	G1846A (sitio de empalme defectuoso)	Enzima inactiva	Ultralento	12-21	1	2	1-4
		CYP2D6*5	Deleción del gen	No hay enzima	Ultralento	2-7	6	4	1-3
		CYP2D6*10	C100T (Pro34Ser, Ser486Thr)	Enzima inestable (reducida)	Normal	1-2	51	6	3-9

Tabla 8-3. Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacocinética de los fármacos

Polimorfismo	Consecuencias
A. En enzimas fase I: isoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas	
CYP1A2	En los ultralentos: mayor riesgo de discinesia tardía por clozapina, olanzapina o haloperidol; mayor toxicidad de la fenacetina
CYP2C9	En los ultralentos: mayor riesgo de hemorragia por warfarina, y mayor riesgo de toxicidad por fenitoína, valproato, ilbuprofeno, glipizida, glibenclamida, leucotrienos, losartán, tolbutamida y torasemida
CYP2C19	En los ultralentos: mayor eficacia en la erradicación del *Helicobacter pylori* de amoxicilina + claritromicina + inhibidores de la bomba de protones; mayor eficacia antiulcerosa del omeprazol; mayor eficacia y toxicidad de isoniazida, sertralina y citalopram y sedación excesiva por diazepam
CYP2D6	En los ultralentos: mayor toxicidad por antidepresivos tricíclicos y fluoxetina: hepatotoxicidad y neuropatía periférica por perhexelina; mayor riesgo de discinesia tardía por clozapina, risperidona, clorpromazina y haloperidol e ineficacia de la codeína por menor paso a morfina En los ultrarrápidos: menor eficacia de los antidepresivos tricíclicos y ondansetrón y depresión respiratoria por codeína
CYP3A5	En los pacientes que sobreexpresan esta enzima: menor biodisponibilidad de rifampicina, ceftriaxona, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	En los ultralentos: mayor toxicidad del 5-fluorouracilo
Aldehído-deshidrogenasa (ALDH2)	En los ultralentos: toxicidad por etanol
B. En enzimas fase II	
N-acetiltransferasa (NAT-2)	En los acetiladores lentos: mayor riesgo de hepatotoxicidad y neuropatía periférica por isoniazida; mayor frecuencia de lupus por hidralazina, procainamida e isoniazida; mayor toxicidad de sulfamidas, sulfapiridina, dapsona, clonazepam, nitrazepam, aminoglutetimida y cafeína En los acetiladores rápidos: ineficacia de la isoniazida
Uridín-difosfo-glucuronil transferasa (UGT1A1)	En los ultralentos: mayor riesgo de neutropenia por irinotecán; mayor riesgo de hepatotoxicidad por tolcapona y mayor riesgo de hiperbilirrubinemia por tranilast
Tiopurina metiltransferasa (TPMT)	En los ultralentos: mayor riesgo de toxicidad por azatioprina, 6-mercaptopurina y tioguanina; mayor riesgo de hemorragias y toxicidad hematológica de moxalactam y cefalosporinas
Glutatión-S-transferasa (GSTM1, GSTT1, GSTP1)	En los deficientes en GSTM1 y GSTP1: mayor riesgo de hepatotoxicidad por tacrina y troglitazona En los que sobreexpresan GSTP1: resistencia al cisplatino y al cloranbucilo
Seudocolinesterasa (BCHE, CHE1)	En los que sobreexpresan GSTM1: menor ototoxicidad del cisplatino En los ultralentos: apnea prolongada por succinilcolina y mayor toxicidad por cocaína
C. En los transportadores	
Glucoproteína P (MDR1)	En los que sobreexpresan glucoproteína P: mayor resistencia de la epilepsia a los antiepilépticos; mayor resistencia del cáncer de mama y vejiga a las antraciclinas; menores concentraciones plasmáticas y menor acceso a linfocitos, SNC y feto de los inhibidores de la proteasa En los que infraexpresan la glucoproteína P: mayores niveles y neurotoxicidad de ciclosporina y tacrolimus
MRP	En los que sobreexpresan este transportador: menores niveles intracelulares de fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, penicilina, rifampicina, clotrimazol
ABCA1	Fluvastatina: menor respuesta en algunas variantes alélicas
Transportador específico del fotorreceptor (ABCA4)	Cloroquina e hidroxicloroquina: ¿retinopatía en algunas variantes alélicas?

cuencia de algunos polimorfismos hará que una reacción dependiente de la dosis pueda parecer idiosincrásica. Por ejemplo, la apnea prolongada producida por la succinilcolina en los pacientes con deficiencia de butirilcolinesterasa es una reacción adversa dependiente de la dosis, pero que se observa en un porcentaje muy pequeño de pacientes (1 de cada 2.500) que tienen este polimorfismo. La contribución de los factores genéticos a las reacciones adversas producidas por los fármacos no está clara, pero el 59% de los 27 fármacos que causan con más frecuencia reacciones adversas se metabolizan por al menos una enzima con una variante alélica asociada con menor actividad. En concreto, el CYP1A2 metaboliza el 75% de estos fármacos y el CYP2D6 el 38%. Los polimorfismos que aumentan el metabolismo de los fármacos reducen sus concentraciones plasmáticas, lo que puede originar ineficacia en los metabolizadores rápidos.

Respecto a los polimorfismos farmacodinámicos, pueden igualmente aumentar o reducir los efectos de los fármacos.

El ejemplo más llamativo de ineficacia es el de los fármacos que actúan sobre dianas muy específicas cuya ausencia hará que el fármaco sea ineficaz, como sucede con algunos antineoplásicos, lo que hace obligado genotipificar al paciente para saber si tiene o no la diana antes de administrar el fármaco. En cuanto a la toxicidad, pueden dar lugar a reacciones adversas idiosincrásicas. De hecho, la primera reacción adversa farmacogenética se describió en el año 510 antes de Cristo por Pitágoras, al señalar que sólo algunos hombres que comían

Tabla 8-4. Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacodinamia de los fármacos

Polimorfismo	Consecuencias
A. En los receptores sobre los que actúan los fármacos	
Receptor β_2-adrenérgico (RA-β_2)	β_2-adrenérgicos (albuterol): más exacerbaciones y desarrollo de tolerancia en los pacientes asmáticos con el genotipo arg16arg
Receptores de la dopamina tipo 2 (DRD2)	Clozapina, haloperidol: respuesta temprana a la clozapina y al haloperidol y síndrome neuroléptico maligno
Receptores de la dopamina tipo 3 (DRD3)	Olanzapina: mejoría de los síntomas positivos y discinesia tardía
Receptor de la serotonina 5HT2A (HTR2A)	Clozapina, risperidona: eficacia
Receptor de la serotonina 5HT2C (HTR2C)	Clozapina: aumento de peso
Receptor de la serotonina 5HT6	Clozapina: eficacia
Transportador de la serotonina (5-HTT)	Clozapina y fluvoxamina: eficacia
Transportador de la serotonina (SERT)	Alosetrón: mejor respuesta en los homocigotos con la variante larga
Receptor opioide mu (OPRM1)	Heroína: adicción
Receptor rianodina (RYR1)	Anestésicos generales (halotano + succinilcolina): hipertermia maligna
B. En canales iónicos	
Canales de potasio (KVLQT1, HERG, KCNE1, KCNE2)	Fármacos que alargan el QT, como cisaprida, claritromicina, eritromicina, quinidina, sulfametoxazol o terfenadina: mayor riesgo de arritmias y *torsades de pointes* en los pacientes con mutaciones en los canales de potasio
C. En enzimas que son diana de los fármacos	
5-Lipoxigenasa (ALOX5)	Leucotrienos (zileuton): menor respuesta en los mutantes que expresan menos lipoxigenasa
Enzima de conversión de la angiotensina (ECA)	Inhibidores de la ECA: mayores niveles y respuesta en los homocigotos ECA-DD y mayor susceptibilidad a la tos en los homocigotos ECA-II.
Timidilato sintetasa (TSER)	5-Fluorouracilo: ineficacia en los pacientes con el alelo TSER*3/3 que sobreexpresan la enzima
Ribonucleótido reductasa (RR)	Gemcitabina: resistencia en los pacientes que sobreexpresan la enzima
Metilentetrahidrofólico reductasa (MTHFR)	Metotrexato: mayor toxicidad en los pacientes con deficiencia de la enzima
Acetilcolinesterasa (ACHE)	Piridostigmina: neurotoxicidad en pacientes con aumento de esta enzima
D. En enzimas implicadas en reacciones adversas	
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Dapsona, nitrofurantoína, primaquina sulfamidas: anemia hemolítica en los pacientes con deficiencia de esta enzima
Metahemoglobina reductasa (DIA1)	Nitritos, dapsona: metahemoglobinemia y hemólisis en los pacientes con deficiencia de esta enzima
Porfobilinógeno desaminasa (PBGD)	Antiepilépticos inductores, sulfamidas: crisis de porfiria aguda en pacientes con deficiencia
E. En dianas relacionadas con el efecto antitumoral	
Exonucleasa (TP53)	5-Fluorouracilo: resistencia de los tumores con mutaciones en TP53 que inhiben la apoptosis Cisplatino: resistencia del cáncer de ovario con mutaciones en TP53
Sistema de reparación (MMR)	5-Fluorouracilo: resistencia de los tumores deficientes en MMR
Sistema de reparación (MGMT)	Carmustina: menos eficacia en el glioma en los pacientes con la metilguanina-metiltransferasa metilada
Sistema de reparación de nucleótidos (ERCC1)	Cisplatino: resistencia del cáncer colorrectal en los que sobreexpresan este complemento y mayor respuesta en los que lo infraexpresan
Sistema de reparación de nucleótidos (XPF)	Oxaliplatino: resistencia del cáncer colorrectal en los pacientes con determinadas mutaciones de este elemento del complejo
Oncoproteína HER2/neu	Paclitaxel: resistencia en los pacientes que sobreexpresan tubulina β-IVa
Glucoproteína erbB1 (EGFR o HER1)	Erlotinib y gefitinib: resistencia del cáncer de pulmón no microcítico avanzado que no expresan esta proteína Cetuximab: resistencia del cáncer colorrectal que no expresa esta proteína
Tirosincinasa erbB2 (HER2)	Trastuzumab: resistencia del cáncer de mama avanzado que no expresa esta proteína
Receptor del factor de células madre (c-kit/SCFR)	Imatinib: resistencia de los tumores de la estroma gastrointestinal y la leucemia mieloide crónica en pacientes con determinadas mutaciones de este receptor
F. En dianas relacionadas con el sistema inmune	
Antígenos leucocitarios humanos (HLA)	Vacuna de la hepatitis B: ineficacia de la vacuna en diversos haplotipos Abacavir: hipersensibilidad en pacientes con determinados haplotipos Carbamazepina: síndrome de Stevens-Johnson Hidralazina: lupus en los que tienen HLA-DR4 positivo

Continúa

Tabla 8-4. Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacodinamia de los fármacos *(cont.)*

Polimorfismo	Consecuencias
Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)	Abacavir: hipersensibilidad Carbamazepina: síndrome de Stevens-Johnson Clozapina: agranulocitosis Antirretrovirales: lipodistrofia
G. Con efectos indirectos sobre el efecto de los fármacos	
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Infliximab y etanercept: mayor eficacia en los deficientes en este factor Antirretrovirales. Lipodistrofia en los pacientes con algunas mutaciones en este gen
Colesterol-éster transferasa (CETP)	Pravastatina: menor efecto sobre la progresión de la arterioesclerosis en los homocigotos B2/B2
Apolipoproteína E (APOE)	Simvastatina: menor efecto sobre la mortalidad en los pacientes con el alelo APOE4 Tacrina: menor respuesta de la enfermedad de Alzheimer en los pacientes con el alelo APOE4
Estromelisina 1 (MMP3)	Pravastatina: mejor respuesta en los pacientes con el alelo 6A
Protrombina (F2) y factor V (F5)	Anticonceptivos orales: mayor riesgo de trombosis
Factor IX (F9)	Warfarina: hemorragia
Gen PML/RARα	Retinoide: respuesta de la leucemia promielocítica aguda
ARN mitocondrial (12S rRNA)	Aminoglucósidos: ototoxicidad en los pacientes con mutaciones que aumentan la fijación del aminoglucósido

habas presentaban anemia hemolítica, posteriormente observada también con la primaquina en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Otro ejemplo es el lupus por hidralazina, que es más frecuente en los pacientes con antígenos leucocitarios humanos (HLA)-DR4 +.

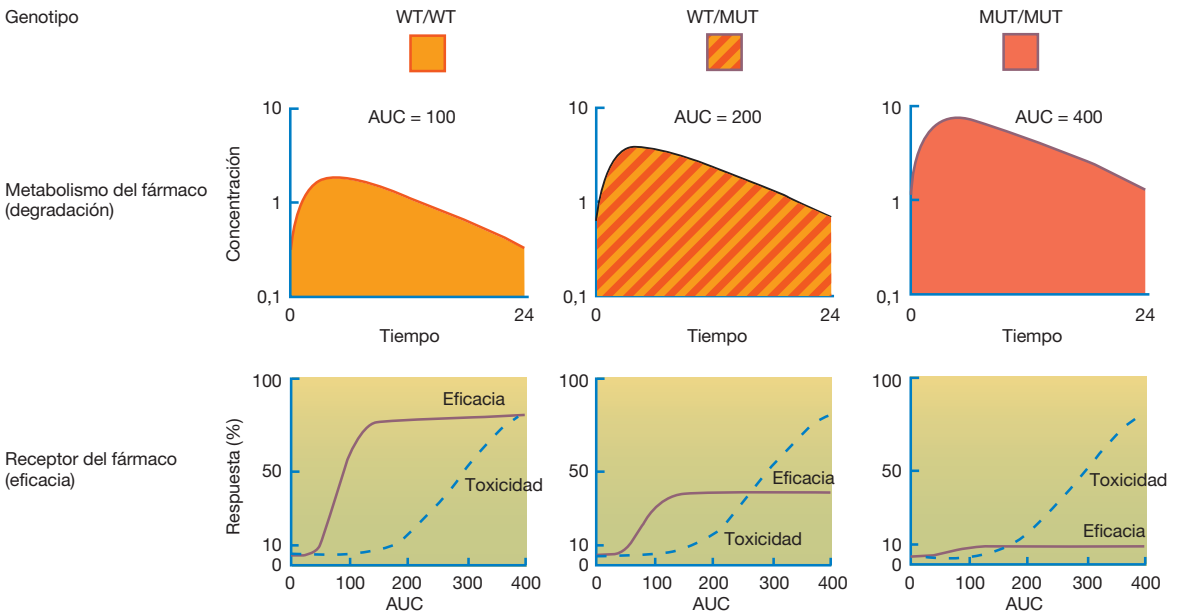
En algunos casos puede haber una suma de polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por ejemplo, el lupus por hidralazina es más frecuente en los pacientes HLA-DR4 positivos, que además son acetiladores lentos. En el caso de la warfarina, la capacidad de predecir su efecto aumenta si a la genotipificación de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 que intervienen en su metabolismo se añade la de la vitamina K-carboxilasa (VKOR) sobre la que actúa. En la figura 8-5 pueden verse las consecuencias sobre los efectos de la acción conjunta poligénica de un polimorfismo farmacocinético y otro farmacodinámico.

1.1. Polimorfismos farmacocinéticos en el metabolismo de los fármacos

El polimorfismo en el metabolismo de los fármacos puede afectar a las enzimas de la fase I, principalmente las isoformas del citocromo P450 (especialmente CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2), y a las enzimas de la fase II, como la *N*-acetiltransferasa, sulfotransferasas y glutatión-transferasas, así como a la metiltransferasa (tabla 8-3). Las mutaciones de los genes que codifican estas enzimas suelen producir una disminución de la actividad de la enzima que reduce el aclaramiento de los fármacos y aumenta sus concentraciones plasmáticas y sus efectos. Un ejemplo es el mayor riesgo de hemorragia por warfarina en los pacientes con las variantes alélicas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 que la metabolizan más lentamente. Otro ejemplo son los vómitos por sulfasalazina, la neuropatía periférica por isoniazida o el lupus eritematoso por procainamida en los acetiladores lentos. De forma ocasional se pueden observar otras consecuencias:

- Aumento de una vía metabólica no habitual debido a la menor actividad de la vía habitual. Por ejemplo, la mayor toxicidad de la fenacetina en los pacientes con lenta eliminación mediante el CYP1A2.
- Aumento del metabolismo que produce ineficacia. La dosis estándar de nortriptilina puede ser insuficiente en los pacientes que la eliminan muy rápido mediante el CYP2D6.
- Aumento del metabolismo que incrementa la concentración de un metabolito tóxico. Por ejemplo, los pacientes con un incremento del metabolismo mediante el CYP2D6 aumentan la formación de morfina a partir de la codeína, lo que puede provocar depresión respiratoria.
- Formación de metabolitos reactivos que producen una reacción idiosincrática. Por ejemplo, la hipersensibilidad por sulfametoxazol (que se atribuye a metabolitos reactivos), se produce con mucha más frecuencia en los pacientes con sida, lo que puede deberse a cambios en las vías por las que se metaboliza el sulfametoxazol.
- Disminución del metabolismo de metabolitos reactivos. Por ejemplo, el aumento de la ototoxicidad del cisplatino o de la hepatotoxicidad de la tacrina en pacientes deficientes en la glutatión-S-transferasa que participa en la detoxicación de metabolitos reactivos.

a) Polimorfismo en el CYP2D6. El CYP2D6 es, tras el CYP3A4, la isoenzima con mayor relevancia en el metabolismo de los fármacos. Sus polimorfismos explicaron los fenotipos ultralentos y ultrarrápidos de la debrisoquina y abrieron el camino para el fundamento genómico de la farmacogenética. El 5-10% de los caucasianos (6% de los españoles) tiene el fenotipo metabolizador lento que se expresa mediante un patrón mendeliano autosómico recesivo. Los metabolizadores lentos, asociados principalmente con el alelo CYP2D6*4, que presenta



Respuesta poligénica al fármaco

Genotipo del metabolismo		Genotipo del receptor	Respuesta: Eficacia (%)	Respuesta: Toxicidad
	+		65	Baja (5%)
	+		32	Baja
	+		9	Baja
	+		79	Moderada (15%)
	+		40	Moderada
	+		10	Moderada
	+		80	Intensa (80%)
	+		40	Intensa
	+		10	Intensa

Figura 8-5. Consecuencias sobre los efectos terapéuticos y tóxicos de la acción conjunta poligénica de un polimorfismo farmacocinético (que reduce el metabolismo del fármaco, aumentando su área bajo la curva [AUC]), y otro farmacodinámico (que reduce su eficacia manteniendo la toxicidad). Nótese que una mayor AUC producirá mayor toxicidad, pero la eficacia dependerá del efecto sobre el receptor. (Modificada de Linder et al., 2006.)

una mutación en el sitio de empalme que lo hace defectuoso, tienen mayores concentraciones plasmáticas y mayor riesgo de toxicidad por antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, antipsicóticos, antiarrítmicos y antianginosos (v. cap. 5) y deberían recibir un 30% de la dosis estándar. En el caso de la perhexilina, el mayor riesgo de hepatotoxicidad y neuropatía periférica contribuyó a restringir el uso de este antianginoso. En los neurolépticos como clorpromazina, haloperidol, olanzapina y risperidona se ha asociado con mayor susceptibilidad a la discinesia tardía, pero no con la eficacia. En estos metabolizadores lentos está reducida la formación de metabolitos activos de la encainida y codeína, y aumenta la formación de metabolitos activos de la amitriptilina y la tioridazina. En el caso de la codeína puede haber ineficacia en los metabolizadores lentos por escasa formación de morfina a partir de la codeína.

En sentido opuesto, hay pacientes con una variante alélica (CYP2D6*2 × N) que duplica o multiplica el gen *CYP2D6* y que son metabolizadores ultrarrápidos de la debrisoquina (1,5% de escandinavos, 7% de españoles) en los que no se puede obtener un efecto terapéutico con dosis estándar porque sus concentraciones plasmáticas son muy bajas. En el caso del ondansetrón se puede necesitar el doble de la dosis estándar para conseguir su efecto antiemético. En el caso de la nortriptilina, como ya se ha comentado, los metabolizadores ultrarrá-

pidos pueden llegar a necesitar 500 mg/día frente a los 50 mg/día que requiere un metabolizador ultralento (fig. 8-4). En la codeína hay un exceso de formación de morfina, y puede producir depresión respiratoria. En los pacientes en los que se considere necesario conocer el patrón metabolizador antes de iniciar el tratamiento, se puede valorar el fenotipo viendo la velocidad con la que se elimina la debrisoquina (también se pueden utilizar el dextrometorfano, la esparteína y la desipramina) o se puede valorar la presencia de los alelos más frecuentemente asociados con un patrón ultralento o ultrarrápido.

b) Polimorfismo en el CYP2C19. El 2-5% de los caucasianos (1% de los españoles) son metabolizadores lentos para esta enzima con una transmisión autosómica recesiva. En los metabolizadores ultralentos está aumentado el riesgo de hemorragia por warfarina. Están aumentados los niveles y los efectos de citalopram, diazepam y nordiazepam, ibuprofeno, isoniazida, omeprazol y sertralina, por lo que pueden requerir un 40% de la dosis estándar. La asociación de amoxicilina más claritromicina más inhibidores de la bomba de protones es más eficaz en la erradicación del *Helicobacter pylori*. La eficacia de 20 mg/día de omeprazol en el tratamiento de la úlcera duodenal es del 100% en los metabolizadores lentos y del 25% en los rápidos en los que haría falta una dosis de 40 o 60 mg/día; se puede optar por genotipificar al paciente y darle la dosis que necesita o dar a todos los pacientes 40 o 60 mg/día para asegurar la eficacia. En el caso del proguanil, disminuye la eficacia porque no se transforma en su metabolito activo. El marcador del fenotipo es la mefenitoína, aunque también se utiliza el omeprazol. También se puede genotipificar al paciente para conocer sus alelos.

c) Polimorfismo en el CYP2C9. Los principales alelos que producen un fenotipo metabolizador ultralento son el CYP2C9*2 y el CYP2C9*3. El 30-40% de los caucasianos son heterocigotos con un alelo defectuoso que puede producir un fenotipo lento intermedio y el 4% son homocigotos con los dos alelos defectuosos que producen un fenotipo ultralento. Esta menor actividad enzimática aumenta el riesgo de hemorragia por warfarina, podría potenciar la hepatotoxicidad de algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el diclofenaco y aumenta las concentraciones y la toxicidad de otros sustratos, como fenitoína, glibenclamida, glipizida, ibuprofeno, leucotrienos, losartán, tolbutamida y valproato, por lo que estos pacientes pueden requerir menores dosis.

d) Polimorfismo en el CYP1A2. El CYP1A2 participa en el metabolismo de numerosos fármacos implicados en reacciones adversas, pero sus polimorfismos son muy infrecuentes. Los metabolizadores ultralentos pueden tener mayor susceptibilidad a la discinesia tardía por neurolépticos como clozapina, olanzapina o haloperidol. También se ha asociado con mayor toxicidad la fenacetina. La prueba de la cafeína puede utilizarse para determinar la actividad de esta enzima y los factores que la alteran.

e) Polimorfismo en el CYP3A5. El CYP3A4 es la isoenzima más relevante para el metabolismo de los fármacos (metaboliza el 30-40% de los fármacos). Sin embargo, aunque hay una importante variabilidad interindividual en la actividad de esta enzima, se debe más a la influencia de otros factores como los inductores e inhibidores que a polimorfismo genético, que es infrecuente. Muchos fármacos se metabolizan también mediante el CYP3A5, en el que si hay polimorfismos genéticos, pero la actividad del CYP3A4 hace que estos polimorfismos del CYP3A5 tengan escasa relevancia clínica. Los pacientes con el alelo CYP3A5*1 tienen mayor actividad del CYP3A5 en el epitelio intestinal que los que tienen otros alelos, lo que reducirá la biodisponibilidad de rifampicina, ceftriaxona, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa.

f) Polimorfismo en la dihidropirimidina deshidrogenasa. Metaboliza el 5-fluorouracilo. Los pacientes con el alelo DPD*2A que produce una enzima inactiva en el 3% de la población tienen mayores concentraciones de 5-fluorouracilo que pueden producir una toxicidad importante.

g) Polimorfismo de la N-acetiltransferasa. La N-acetilación hepática, una reacción de conjugación de fase II que experimentan un amplio número de fármacos (v. cap. 5), está mediada por las enzimas polimórficas N-acetiltransferasas tipos 1 y 2 (NAT1, NAT2). Los seres humanos pueden ser acetiladores rápidos (con transmisión autosómica dominante) o acetiladores lentos (con transmisión autosómica recesiva). En Europa son acetiladores lentos de la isoniazida (NAT2) el 60% de la población. En los acetiladores lentos hay mayor riesgo de neuropatía periférica por isoniazida, mayor frecuencia de lupus por hidralazina, procainamida e isoniazida; mayor toxicidad por aminoglutetimida, cafeína clozazepam, dapsona, nitrazepam, sulfamidas, sulfapiridina. Deben utilizarse dosis menores de isoniazida, hidralazina, procainamida y sulfapiridina para evitar la toxicidad. La relevancia del fenotipo acetilador en relación con la susceptibilidad a la hepatotoxicidad de la isoniazida no está clara, pero parece mayor en los acetiladores lentos por favorecer la formación de hidrazina tóxica, en especial en presencia de rifampicina. En los acetiladores rápidos puede haber ineficacia de la isoniazida, de la hidralazina o de la sulfapiridina, y se necesitarán dosis mayores. Los pacientes tratados con procainamida tendrán concentraciones menores de procainamida pero mayores de su metabolito activo, la N-acetilprocainamida. El marcador del fenotipo es la isoniazida, aunque también se utilizan la sulfapiridina y la cafeína.

h) Polimorfismo de la uridín-difosfo-glucuronil transferasa. Esta enzima, igual que el citocromo P450, tiene diversas isoformas, como la UGT1A1, la UGT1A4 y la UGT2B7 (v. cap. 5). Los pacientes con el alelo UGT1A1*28 (que está presente en el 40% de los caucasianos, de los que el 8% presenta el síndrome de Gilbert) tienen menos actividad de la UGT1A1, lo que aumenta las concentraciones de irinotecán, con mayor riesgo de neutropenia; los valores de tolcopona, con mayor riesgo de hepatotoxicidad, y de tranilast, con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia. Polimorfismos de UGT1A4 y UGT2B7 pueden producir valores elevados de lamotrigina y de ácido valproico, respectivamente.

i) Polimorfismo de la metiltransferasa. Las tiopurinas incluyen la 6-mercaptopurina (que se utiliza en la leucemia linfoblástica aguda y en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales), la tioguanina (que se utiliza en la leucemia mieloblástica aguda) y la azatioprina (que se utiliza en la prevención del rechazo en los trasplantes, enfermedad reumática y enfermedades dermatológicas). En realidad son profármacos que requieren que se formen nucleótidos de la tioguanina y que éstos se incorporen al ADN. La tiopurina metiltransferasa metaboliza las tiopurinas a un metabolito inactivo, por lo que cuanto mayor es su actividad, menor es la acción de las tiopurinas. La frecuencia de individuos caucasianos metabolizadores lentos es del 11%, y la de los homocigotos que carecen de tiopurina-metiltransferasa, del 0,3%. Los alelos más implicados en este fenotipo metabolizador ultralento son TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C. Aunque la frecuencia de estos polimorfismos es mucho menor que la de los acetiladores lentos, constituye una de las alteraciones genéticas de mayor relevancia en farmacoterapia debido a las importantes reacciones adversas que presentan los metabolizadores ultralentos tratados con dosis estándar de azatioprina, tioguanina y 6-mercaptopurina. En los pacientes sin esta enzima, la toxicidad puede ser muy grave e incluso mortal. Estas reacciones adversas pueden reducirse utilizando dosis menores, por lo que la monitorización farmacogenética (de la actividad de la tiopurina-metiltransferasa o de la concentración de 6-tioguanina en hematíes) o farmacogenómica (de los principales alelos) es muy importante para el tratamiento de estas enfermedades. Además, los pacientes ultralentos tienen mayor riesgo de tener hemorragias por

moxalactam y cefalosporinas debido a que el metabolismno del grupo 1-metilentetrazol-5-tiol, al que se atribuye la hipoprotrombinemia, está reducido.

j) Polimorfismo de la glutatión-S-transferasa. Metaboliza algunos antineoplásicos conjugándolos con glutatión. Los pacientes con alta actividad de la enzima pueden ser resistentes, mientras que los deficientes pueden asociarse con menos recidivas pero también con mayor toxicidad. El 50% de la población puede tener deleción del gen *GSTM1* y el 2% del gen *GSTT1*. Los pacientes deficientes en *GSTM1* y *GSTT1* tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad por tacrina y por troglitazona. Por el contrario, los pacientes con el alelo GSTM3*B que sobreexpresan la enzima tienen menor riesgo de ototoxicidad por cisplatino. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello suelen tener sobreexpresión del gen *GSTP,* y son más resistentes al cisplatino que los deficientes. Además, las mutaciones en GSTP1 que aumentan la actividad pueden producir resistencia al clorambucilo.

k) Polimorfismo de la seudocolinesterasa. Los pacientes con una deficiencia en la colinesterasa plasmática, de carácter autosómico recesivo, que se observa en uno de cada 2.500 individuos, produce un enlentecimiento muy importante en la eliminación de la succinilcolina que puede producir una apnea prolongada. En los metabolizadores ultralentos también puede observarse mayor toxicidad por cocaína.

1.2. Polimorfismos farmacocinéticos en los transportadores de fármacos

Se estima que el número de transportadores en el genoma humano puede ser de 500 a 4.500 y que muchos de ellos pueden reconocer fármacos e influir en sus efectos.

Estos transportadores pueden afectar a la absorción de los fármacos y a su eliminación a través de la orina o la bilis. Además, pueden formar parte de barreras especiales y limitar el acceso de los fármacos al cerebro, el feto, los testículos, los ovarios o los linfocitos (v. cap. 4). Así pues, los polimorfismos en los genes que codifican estos transportadores pueden producir diferencias en las concentraciones plasmáticas y diferencias en el acceso a estos órganos.

El polimorfismo C3435T del exón 26 del gen *MDR1* que codifica la glucoproteína P, es un SNP sinónimo, es decir, que no altera el aminoácido codificado. A pesar de ello, los homocigotos con los alelos CC expresan más glucoproteína P que los homocigotos con los alelos TT. Los pacientes con el genotipo 3435C tienen menores concentraciones plasmáticas de algunos fármacos, como la digoxina, algunos antiepilépticos como la fenitoína, algunos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa y algunos inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus. Además, los pacientes con este genotipo tienen menores concentraciones de fenitoína en el foco epiléptico y se ha sugerido que la resistencia de algunos pacientes al tratamiento antiepiléptico podría deberse a diferencias genéticas en la actividad de estos transportadores que impediría su acumulación cerebral. También se ha sugerido que el genotipo 3435CC se asocia con resistencia a los inhibidores de la proteasa (por menor acceso a áreas críticas como linfocitos, sistema nervioso central [SNC] y feto) y a antineoplásicos como las antraciclinas. Por el contrario, el genotipo 3435TT que infraexpresa esta proteína se ha asociado con mayores concentraciones y mayor neurotoxicidad de la ciclosporina y el tacrolimus. Hay otro polimorfismo, el G2677T, en el exón 21 que es «no sinónimo», es decir, que modifica el aminoácido que codifica (Ala893Ser) y que se asocia con el polimorfismo C3435T. Por ello se postuló que el efecto sobre la glucoproteína P atribuido al polimorfismo C3435T podría deberse al G2677T. Curiosamente, la influencia del polimorfismo G2677T sobre la glucoproteína P es menor que la del C3435T.

Variantes alélicas del transportador específico del fotorreceptor (ABCA4) se han asociado con la retinopatía de Stargardt y probablemente con la retinopatía producida por la cloroquina y la hidroxicloroquina.

1.3. Polimorfismos farmacodinámicos en los receptores y otras dianas farmacológicas

Concentraciones similares de un fármaco en el lugar de acción pueden dar lugar a diferencias notables en la respuesta farmacológica debido a polimorfismo genético en los receptores u otras dianas farmacológicas, como enzimas o proteínas involucradas en la transducción de señales. Los genes que codifican estas proteínas pueden tener polimorfismo genético, lo que puede afectar a la eficacia y la incidencia o gravedad de reacciones adversas (tabla 8-4). En unos casos, la implicación es directa. Por ejemplo, si hay una anomalía en la enzima de conversión de la angiotensina parece razonable que modifique el efecto de los fármacos que la inhiben. En otros casos la relación es menos directa. Por ejemplo, que determinadas mutaciones del receptor β_2 adrenérgico faciliten el desarrollo de tolerancia a la acción del albuterol. En otros casos, el efecto es indirecto, es decir, la diana influye sobre el pronóstico de la enfermedad y modifica indirectamente la respuesta al fármaco. Por ejemplo, las mutaciones en la colesterol-éster transferasa, que reducen la respuesta al efecto sobre la progresión de la arterioesclerosis de las estatinas.

a) Polimorfismo en los receptores. Los principales receptores implicados son los β-adrenérgicos, los dopaminérgicos, los serotoninérgicos y los opioides. Hay polimorfismo en los *receptores β-adrenérgicos* que condicionan diferencias en la respuesta de los pacientes asmáticos a β-adrenérgicos como el albuterol. Por ejemplo, los homocigotos Arg16Arg tienen más exacerbaciones y más desarrollo de tolerancia que los homocigotos Gly16Gly. Variantes de los *receptores de la dopamina D2* se han asociado con la respuesta temprana a la clozapina y al haloperidol, así como con el síndrome neuroléptico maligno. A su vez, mutaciones en el *receptor D3* se han asociado con la respuesta de los síntomas positivos a la olanzapina y con la aparición de discinesia tardía. Mutaciones en el *receptor de la serotonina 2A* se han asociado con la eficacia de la clozapina y de la risperidona. A su vez, hay mutaciones en el *receptor 2C* que se han asociado con el aumento de peso producido por la clozapina y mutaciones en el *receptor de la serotonina 6* y del transportador de la serotonina que se han asociado con la eficacia de la clozapina. A su vez, hay alelos del *receptor opioide mu* que influyen en el desarrollo de la adición. Variantes del *receptor rianodina* se han asociado con la hipertemia maligna por halotano más succinilcolina.

b) Polimorfismo en canales iónicos. Los pacientes con mutaciones en los genes que codifican canales de potasio dependientes de voltaje, como KVLQT1, HERG, KCNE1 y KCNE2, tienen mayor riesgo de que los fármacos que alargan el QT puedan producir arritmias y *torsades de pointes*. Por ejemplo, el riesgo de *torsades de pointes* por claritromicina y sulfametoxazol-trimetoprima se ha asociado con mutaciones en KCNE2.

c) Polimorfismo en enzimas que son dianas de los fármacos. Las mutaciones que aumentan o reducen la actividad de la enzima

hacen que el efecto del fármaco sea diferente. En enzimas relacionadas con el efecto de los antineoplásicos se ha observado que en los pacientes que sobreexpresan timidilato-sintetasa hay menos eficacia del 5-fluorouracilo, en los que sobreexpresan ribonucleótido reductasa menos eficacia de la gemcitabina y en los que tienen deficiencia de metilentetrahidrofólico reductasa se observa mayor toxicidad del metotrexato. En otras enzimas, los leucotrienos son menos eficaces en las mutaciones que expresan menos lipoxigenasa y la piridostigmina es más tóxica en los pacientes que expresan más acetilcolinesterasa.

d) Polimorfismo en enzimas implicadas en reacciones adversas. La deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa aumenta el riesgo de metahemoglobimenia y de hemólisis de la primaquina, sulfamidas, dapsona y nitrofurantoína y la deficiencia en metahemoglonina-reductasa la de los nitritos y dapsona. A su vez, la deficiencia en porfobilinógeno desaminasa aumenta el riesgo de crisis de porfiria provocada por los antiepilépticos inductores y las sulfamidas.

e) Polimorfismo en dianas relacionadas con el efecto antitumoral. Las mutaciones que afectan a la mayor o menor presencia de factores que influyen en el desarrollo tumoral como la exonucleasa TP53, elementos del sistema de reparación (NMR, ERCC1, XPF) o la oncoproteína HER2/neu pueden influir de forma importante en el efecto del 5-fluorouracilo, el cisplatino y el paclitaxel. Por otra parte, el desarrollo de antitumorales como el erlotinib, gefitinib, trastuzumab e imatinib que actúan de forma muy específica inhibiendo factores de los que depende el desarrollo del tumor, ha hecho que la eficacia de estos fármacos dependa críticamente de la presencia o ausencia de estos factores. La comercialización del imitanib supuso un avance en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, pero pronto se vio que sólo respondían algunos pacientes. Esos pacientes eran los que tenían mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidermoide (EGFR) que aumentaba la expresión de la proteína erbB1. Por ello, la monitorización farmacogenómica de los pacientes que van a recibir estos fármacos debería hacerse de forma obligada antes de administrarlos (tabla 8-4).

f) Polimorfismo en dianas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones idiosicrásicas son multifactoriales y es muy complejo asociar su aparición con polimorfismos genéticos. No obstante, se ha establecido cierta asociación entre mutaciones en los genes que codifican el antígeno leucocitario de histocompatibilidad y el complejo principal de histocompatibilidad e ineficacia de la vacuna de la hepatitis B, hipersensibilidad por abacavir, síndrome de Stevens-Johnson por carbamazepina, lupus por hidralazina, agranulocitosis por clozapina, y lipodistrofia por antirretrovirales (tabla 8-4).

g) Polimorfismos con efectos indirectos. Hay polimorfismos que no se asocian con cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco ni con su distribución y tampoco se asocian con dianas sobre las que actúa el fármaco. Afectan a factores que influyen en el curso de la enfermedad y que, de forma indirecta, inciden en la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, los polimorfismos que afectan a los factores de la coagulación influyen en el riesgo de tromboembolia de los anticonceptivos orales y los que afectan a la colesterol-éster-transferasa influyen en la eficacia de la pravastatina para impedir la progresión de la arterioesclerosis.

h) Otras anomalías farmacodinámicas genéticamente condicionadas. El *glaucoma* provocado por corticoides tópicos o sistémicos es de causa desconocida, tiene carácter autosómico recesivo y afecta al 5% de la población de Estados Unidos. La *resistencia a la warfarina* se debe a una mayor sensibilidad hepática a la vitamina K y es autosómica dominante. El *sofoco por alcohol* en pacientes tratados con clorpropamida, de causa desconocida, es autosómica dominante y afecta al 30% de los caucasianos.

2. Factores étnicos

Las diferencias étnicas son analizadas por la *farmacoantropología* y no sólo dependen de la herencia, sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos y estilo de vida, dieta, factores ambientales y culturales.

El porcentaje de la población que presenta un determinado patrón genético puede variar de forma importante de unas razas a otras. En la tabla 8-2 se describe la frecuencia de determinados alelos en los pacientes caucasianos, orientales y de raza negra, y son llamativas las diferencias raciales en algunos de estos polimorfismos. Esto explica que, a su vez, el fenotipo metabolizador ultralento o ultrarrápido se observe con diferentes frecuencias en las diferentes razas. Por ejemplo, los metabolizadores ultralentos del CYP2D6 se observan en el 5-10% de los caucasianos, el 4% de los de raza negra y el 1% de los orientales; los ultralentos del CYP2C19 en el 2-5% de los caucasianos y el 23% de los orientales y los ultralentos del CYP2C9 en el 10% de los caucasianos y 2% de los orientales. Los acetiladores lentos se observan en el 50% de los caucasianos, el 10% de los orientales y el 80% de los egipcios. La deficiencia en la acetaldehído deshidrogenasa en el 5% de los caucasianos y en el 85% de los orientales.

Al mismo tiempo, individuos con una carga genética diferente viven en ambientes distintos, con diferentes costumbres y alimentación, lo que se traduce también en diferencias raciales en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, los metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 se observan en el 29% de los etíopes, en el 10% de los españoles, italianos y turcos, en el 1-2% de los caucasianos del norte de Europa y prácticamente no se observa en orientales. Se ha sugerido que el tipo de alimentación seleccionó esta variante alélica en Etiopía, que se transmitió por las emigraciones más al sur que al norte de Europa. De igual forma, la menor capacidad de oxidación del nifedipino y de N-desmetilación de la codeína (ambas dependientes del CYP3A4, que es muy inducible) que se observa en los asiáticos respecto a los caucasianos, podría deberse más a factores ambientales que a diferencias genéticas.

También se han descrito diferencias farmacodinámicas interétnicas, como la mayor sensibilidad a la acción hemolítica de la primaquina en las áreas con paludismo endémico, o la mayor sensibilidad a la acción antihipertensiva del propranolol y a la acción taquicardizante de la atropina en África y Asia, que no es atribuible a diferencias farmacocinéticas. En Japón se han descrito menores concentraciones pero con más efecto del propranolol y del litio y mayores concentraciones con mayores efectos del haloperidol.

3. Factores ambientales y hábitos

3.1. Dieta

La influencia de los *alimentos* sobre la absorción de los fármacos y su biodisponibilidad se analizan en el capítulo 4 (v. tabla 4-3). En este caso interesa señalar la influencia que

la naturaleza de la *dieta* tiene sobre la capacidad metabolizante de los fármacos y que, en consecuencia, se convierte en un factor de variabilidad individual frente a la acción de los fármacos.

Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones contrapuestas sobre el metabolismo oxidativo de los fármacos: la dieta hiperproteica tiende a incrementar el metabolismo oxidativo de algunos fármacos (p. ej., la teofilina o el propranolol), mientras que el aumento de hidratos de carbono tiende a reducirlo. La dieta hipoproteica e hipocalórica reduce el metabolismo del oxazepam, pero no afecta la del paracetamol. El incremento proteico aumenta el contenido de citocromo P450 en los microsomas hepáticos y el peso del hígado, de una forma que recuerda a la inducción enzimática producida por el fenobarbital, mientras que la dieta rica en hidratos de carbono reduce el contenido de citocromo P450 y la síntesis de ácido δ-aminolevulínico-sintetasa, enzima que controla la velocidad de síntesis del hem. La dieta hipoproteica puede reducir, además, el flujo renal plasmático, el aclaramiento de creatinina y la excreción renal de fármacos.

Diversos elementos de la dieta, como la carne a la brasa, las verduras crucíferas, metilxantinas, zumo de pomelo, zumo de naranja amarga y hierba de San Juan pueden inhibir o inducir el CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 o la glucoproteína P. Aunque en algunos casos se ha cuantificado la influencia de estos factores sobre la eliminación de los fármacos (tabla 8-5), es complejo y difícil debido al efecto conjunto de los múltiples elementos de la dieta. Por ello, la influencia de la dieta se suele considerar como uno de los elementos no cuantificados que contribuyen a la variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta a los fármacos.

Se ha estudiado con gran precisión la influencia ejercida por una forma particular de preparación de alimentos: *el asado de carnes a la brasa* con carbón vegetal. Durante la preparación se forman hidrocarburos aromáticos policíclicos, similares a los que se aspiran al fumar tabaco o marihuana; estos productos de combustión incompleta se forman debido al goteo del asado sobre el carbón y son volatilizados y redepositados en la carne. Dada la capacidad inductora de los hidrocarburos sobre la oxidación mediante el CYP1A2 y la glucuronidación, no es de extrañar que el consumo de carne así preparada acelere el metabolismo de algunos fármacos, como la fenacetina, al igual que ocurre en el fumador.

También las *verduras crucíferas* (p. ej., berza, repollo o coles de Bruselas) incrementan algunas reacciones de oxidación mediante el CYP1A2 (que reduce el área bajo la curva [AUC] de la fenacetina) y de glucuronidación. Además, las *metilxantinas,* cafeína, teofilina y teobromina, que se encuentran en bebidas y se consumen en abundancia (café, refrescos de cola, té o chocolate), también pueden modificar algunos procesos metabólicos, incluidos los de las propias metilxantinas. Las metilxantinas inducen el CYP1A2 que metaboliza gran número de fármacos (v. cap. 5), y es la diana principal de la mayoría de las interacciones clínicas entre la ingesta dietética de cafeína y un gran número de fármacos. La *dieta vegetariana* puede alterar el metabolismo de los fármacos de acuerdo con su contenido proteico; si éste es bajo, es probable que disminuya el aclaramiento metabólico.

El *zumo de pomelo* inhibe de forma importante la actividad del CYP3A4 y del CYP1A2 aumentando las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas (v. cap. 5). La administración con zumo de pomelo produce un incremento significativo en el AUC de algunos fármacos, como ciclosporina, midazolam, terfenadina y felodipino, que puede ser mayor del 300% y aumentar su toxicidad, por lo

Tabla 8-5. Influencia de la dieta sobre algunas enzimas y transportadores

	Enzima o transportador	Elemento de la dieta	Efecto	Consecuencia
Fase I	CYP3A4	Zumo de pomelo	Inhibidor	Aumenta AUC de ciclosporina, midazolam, terfenadina y felodipino un 300%
		Zumo de naranja amarga	Inhibidor	Aumenta el AUC del felodipino un 76%
		Vino tinto	Inhibidor	Aumenta el AUC del felodipino y la ciclosporina un 15%
		Hierba de San Juan	Inductor	Reduce el AUC de ciclosporina, indinavir y alprazolam un 60%
		Ajo	Inductor	Reduce el AUC del saquinavir un 50%
	CYP1A2	Cafeína	Inhibidor	Tiene un efecto discreto
		Zumo de pomelo	Inhibidor	Aumenta el AUC de la cafeína un 30%, pero no el de la teofilina
		Crucíferas	Inductor	Disminuye el AUC de la fenacetina un 49%
		Carne a la brasa	Inductor	Disminuye el AUC de la fenacetina un 75%
	CYP2E1	Etanol	Inductor	Disminuye el AUC de la clorzoxazona un 50% en alcohólicos
		Berro	Inhibidor	Aumenta el AUC de la clorzoxazona un 50%
Fase II	UGT y GST	Verduras	Inductor	Son modestos inductores de la UGT y de la GST
Transportadores	Glucoproteína P	Zumo de pomelo	Inhibidor	Aumenta el AUC de la ciclosporina un 40%
		Hierba de San Juan	Inductor	Disminuye el AUC de la digoxina un 25%
	OATP	Zumos	Inhibidor	Muchos zumos son potenciales inhibidores de la OATP

AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; GST: glutatión-S-transferasa; OATP: transportador de aniones orgánicos; UGT: uridín-difosfo-glucuronil transferasa.

Modificada de Harris et al., 2003.

que se recomienda evitar el consumo de este zumo en pacientes tratados con estos fármacos. Además, el zumo de pomelo reduce la actividad de la glucoproteína P, lo que reduce la biodisponibilidad de la digoxina y de la ciclosporina. El *zumo de naranja amarga o naranja de Sevilla* también inhibe el CYP3A4, aumentando el AUC del felodipino, pero no parece afectar a la glucoproteína P, ya que no aumenta el AUC de la ciclosporina. El vino tinto inhibe el CYP3A4, el ajo lo induce y el berro inhibe el CYP2E1. La *hierba de San Juan* induce el CYP3A4 y disminuye el AUC de ciclosporina, indinavir y alprazolam. También induce la glucoproteína P, lo que reduce la absorción de la digoxina en el 25%.

3.2. Tabaco

El hábito de *fumar* influye también sobre el aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP1A2, debido a la acción inductora de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los fumadores requieren dosis mayores de teofilina, clozapina o insulina y pueden presentar reacciones adversas cuando dejan de fumar. Además, el hábito de fumar puede reducir el efecto sedante de las benzodiazepinas, el efecto antihipertensivo de los bloqueadores β o el efecto analgésico de los opioides (tabla 8-6).

3.3. Alcohol

El efecto del alcohol sobre el metabolismo de los fármacos depende de la cantidad y de su carácter agudo o crónico. Una ingesta aguda alta inhibe varios citocromos y aumenta las concentraciones plasmáticas de amitriptilina, diazepam, fenitoína o warfarina. Por el contrario, el consumo crónico produce una acción inductora que reduce las concentraciones plasmáticas de fenitoína o warfarina. Además, el alcohol aumenta la hepatotoxicidad del paracetamol y otros fármacos.

4. Contaminantes

Numerosos *contaminantes* experimentan una transformación metabólica en el organismo humano y en ocasiones se convierten en productos más tóxicos que el producto original (incluida la carcinogénesis). En el grado en que los factores dietéticos pueden inducir ciertas vías metabólicas y facilitar así la producción de sustancias más tóxicas, se comprende la trascendencia sanitaria que pueden llegar a tener estos factores.

5. Ritmos circadianos y otros ritmos

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco pueden variar a lo largo del día, de forma similar a lo observado con algunas hormonas, lo que puede in-

Tabla 8-6. Influencia del tabaco sobre la farmacocinética y farmacodinamia de algunos fármacos

Fármaco	Mecanismo	Consecuencia
A. Influencia farmacocinética		
Alcohol	Retrasa el vaciamiento gástrico	Reduce la velocidad de absorción y la concentración máxima
Cafeína	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento un 56%
Clorpromazina		Disminuye el AUC un 36%
Clorazepato		Disminuye el AUC
Clozapina	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento un 28%
Codeína	Aumenta la glucuronidación	No afecta el AUC
Estradiol	Aumenta la 2-hidroxilación	Posible efecto antiestrogénico
Flecainida		Aumenta el aclaramiento un 61%
Fluvoxamina	Induce el CYP1A2	Reduce el AUC un 44%
Haloperidol		Aumenta el aclaramiento un 44%
Heparina		Aumenta el aclaramiento y reduce la semivida
Imipramina		
Insulina	Reduce la absorción subcutánea	Puede requerir dosis mayores
Lidocaína	Reduce la biodisponibilidad oral	Reduce el AUC un 200%
Mexiletina	Aumenta la oxidación y la glucuronidación	Aumenta el aclaramiento un 25%
Nortriptilina		
Olanzapina	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento un 98%
Propranolol		Aumenta el aclaramiento un 77%
Tacrina	Induce el CYP1A2	Reduce el AUC 10 veces
Teofilina	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento entre un 58 y un 100%
Warfarina		Aumenta el aclaramiento un 13%
B. Influencia farmacodinámica		
Benzodiazepinas	Probable estimulación del SNC	Reduce la sedación y la somnolencia
β-bloqueantes	Activación simpática por la nicotina	Menos efecto sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
Opioides		Menor efecto analgésico que requiere mayores dosis

Modificada de Zevin y Benowitz, 1999.

fluir en los efectos observados. La *cronofarmacología* estudia las variaciones en la respuesta a los fármacos relacionadas con su momento de administración y la cronofarmacocinética las variaciones de la farmacocinética, especialmente del metabolismo. El citocromo P450 y la conjugación con glucurónido son mayores durante el día, mientras que la conjugación con sulfato y glutatión son mayores durante la noche. Se han descrito cambios circadianos para la ampicilina, la carbamazepina, los corticoides, la ciclosporina, la digoxina, la indometacina, el litio, la teofilina y el valproato sódico. En el caso de la ciclosporina se ha descrito un aumento del 23% en el AUC de concentraciones plasmáticas cuando se administra a las 9 de la noche respecto a las 12 de la mañana.

El momento de administración de algunos antineoplásicos y de los corticoides influye en sus efectos terapéuticos y tóxicos. En algunos casos, el ejercicio puede influir en la farmacocinética de los fármacos. Por ejemplo, los niveles estables de digoxina son menores en los pacientes ambulatorios que en los ingresados. Por ello, no puede descartarse que parte de los efectos atribuidos a cambios circadianos se deban al ciclo reposo-actividad.

La cronofarmacología incluye también otros ritmos, como el ciclo menstrual y la menopausia. El ciclo menstrual se acompaña de importantes cambios hormonales que pueden influir en el metabolismo de los fármacos. Por ejemplo, disminuye las concentraciones plasmáticas de fenitoína, lo que puede contribuir a la aparición de crisis catameniales. De igual forma, se deberán tener en cuenta los cambios hormonales y su influencia sobre el metabolismo de los fármacos que se producen durante la menopausia.

6. Diferencias farmacológicas entre hombres y mujeres

Las diferencias entre hombres y mujeres pueden ser sexuales (derivadas de la fisiología y de las diferencias hormonales y reproductoras) y de género (derivadas de diferencias culturales y de diferencias en los hábitos dietéticos, de fumar o de beber alcohol). En gran parte de los ensayos clínicos se ha excluido a las mujeres o suponen una fracción tan pequeña de la muestra que no permite estratificar los resultados. Los ensayos clínicos que comparan los resultados en hombres y mujeres ha aumentado de forma importante a partir de 1980, pero sigue siendo limitado. Por ejemplo, de las 300 solicitudes de registro presentadas a la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana desde 1995 hasta 2000, sólo se hizo este análisis en 163. Los datos disponibles, aunque limitados, sugieren que las diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres son escasas, pero que puede haber importantes diferencias farmacodinámicas.

Respecto a la absorción, las mujeres tienen menos esterasas en el intestino, lo que aumenta la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico; también parecen tener menos acetaldehído deshidrogenasa, lo que aumenta el nivel de alcohol. En cuanto a la distribución, tienen mayor proporción de grasa, lo que reduce el volumen de distribución de fármacos poco liposolubles, como el metronidazol y la digoxina, por lo que puede requerirse menos dosis de carga de digoxina. Además, aumenta el volumen de distribución de los fármacos liposolubles, como diazepam, nitrazepam y clordiazepóxido, y al aumentar la semivida, alarga la duración del efecto del vecuronio. En el caso de las fluoroquinolonas, las mujeres tienen menos volumen de distribución, mayor acumulación en hígado y miocardio y menor acumulación en el músculo. No parece haber diferencias en la excreción renal de los fármacos.

En cuanto al metabolismo, las mujeres tienen mayor oxidación (alprazolam, diazepam), igual reducción (bromazepam, lorazepam, nitrazepam, triazolam) y menor conjugación (clordiazepóxido, oxazepam, temazepam). Los estrógenos parecen aumentar la actividad del CYP3A4, ya que el aclaramiento del tirilazad es mayor en mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas y que en hombres. Sin embargo, los anticonceptivos orales no modifican la actividad del CYP3A4. Por ello, se ha sugerido que las diferencias podrían deberse a que las mujeres expresan menos glucoproteína P en el hepatocito, permitiendo que llegue más sustrato hasta el CYP3A4.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que las mujeres pueden tomar anticonceptivos orales que pueden aumentar el metabolismo de otros fármacos, induciendo la glucuronidación, y pueden reducir el de otros por mecanismos desconocidos. Las mujeres toman también con más frecuencia plantas medicinales y suplementos dietéticos, por ejemplo la hierba de San Juan, un popular antidepresivo cuyo efecto inductor sobre el CYP3A4 y la glucoproteína P ya se ha comentado.

Las diferencias más importantes entre hombres y mujeres son farmacodinámicas. Una de las diferencias más importantes y graves es que las mujeres tienen un riesgo al menos el doble que los hombres de presentar *torsades de pointes* por los más de 49 fármacos que alargan el QT, cuya lista actualizada puede encontrarse en www.torsades.org. Este aumento del riesgo se observa tras la adolescencia, que es cuando se alarga el QT en las mujeres y no en los hombres. Esto se ha atribuido a que los estrógenos reducen la expresión de canales de potasio, mientras que los andrógenos la aumentan. El riesgo de *torsades de pointes* en las mujeres es tres veces mayor con el sotalol y no se observó con el probucol hasta que se incluyeron mujeres en los ensayos clínicos.

El ácido acetilsalicílico protege mejor del ictus y especialmente del infarto de miocardio a los hombres que a las mujeres, lo que se atribuye a que el ácido acetilsalicílico tiene mayor efecto antiagregante *in vitro* en la sangre de los hombres. Esta diferencia disminuye en pacientes orquitectomizados y aumenta cuando se añade testosterona. La dosis de propranolol en mujeres es similar a la de los hombres porque, aunque las mujeres tienen mayores concentraciones plasmáticas, tienen una menor sensibilidad que las compensa. El amlodipino produce mayor efecto antihipertensivo en mujeres sin que esté claro si se debe a que hay mayores concentraciones plasmáticas o a diferencias farmacodinámicas. La meperidina, la morfina y el fentanilo ocasionan más náuseas y vómitos en mujeres, sin que esté claro si se debe a diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las mujeres tienen mayor aclaramiento y menores concentraciones de metilprednisolona, pero se compensa con una mayor sensibilidad a los efectos.

II. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN NIÑOS

La edad es, junto con los factores genéticos, uno de los factores que más influye sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos y, por tanto, en sus efectos. Esta influencia es especialmente acusada en las edades extremas, es decir, en el recién nacido o neonato por inmadurez y en el anciano por involución de algunas de sus funciones fisiológicas.

El niño, desde una perspectiva psicológica, médica o farmacológica, no se puede considerar como un «adulto en miniatura». Esta fase del desarrollo tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares y rápidamente cambiantes que requieren pautas terapéuticas especiales.

Los ensayos clínicos, que tanto han ayudado al establecimiento de pautas eficaces y seguras en el adulto, son escasos en niños, hasta el punto de que, igual que a las embarazadas, se les haya considerado «huérfanos terapéuticos». Por ello, ha sido habitual que la administración de los medicamentos en el niño se haya basado en las dosis establecidas en ensayos con adultos que son extrapolados al niño adaptando la dosis en función de la superficie corporal o el peso. Sin embargo, este procedimiento produjo algunos desastres terapéuticos, como el *kernicterus* por sulfamidas o el síndrome del niño gris por cloranfenicol. En la actualidad se considera que, aunque la eficacia y la seguridad de un fármaco deben verificarse primero en el adulto, es necesario realizar también ensayos clínicos en el niño con aquellos fármacos que vayan a utilizarse en esta población. De hecho, la toxicidad de la zidovudina, que se utiliza para prevenir la infección del neonato (que la elimina con tanta dificultad como el cloranfenicol), se ha podido evitar gracias a la realización de estos ensayos clínicos.

A. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DEL NIÑO A LOS FÁRMACOS

De forma convencional se consideran varias etapas que pueden ser diferentes desde el punto de vista farmacológico: *prematuro,* antes de las 36 semanas; *neonato,* durante el primer mes de vida; *lactante,* del primer mes al primer año de vida; *niño,* del año 1 al 12, y *adolescente,* del año 12 al 18.

En el feto, los fármacos se encuentran en equilibrio con la madre a través de la placenta que, actuando como un órgano de excreción para el feto, compensa su inmadurez hepática y renal. Tras el nacimiento se pone de manifiesto esta inmadurez, tanto más cuanto más prematuro sea el neonato, con un elevado riesgo de que los fármacos se acumulen y tengan efectos tóxicos. De forma muy rápida en el neonato a término y más lentamente en el prematuro, se produce la maduración de los mecanismos de excreción renal y hepática que se completa en el lactante. En el niño de 1 año, el aclaramiento hepático puede ser mayor que en el adulto, lo que determina que la dosis/kg del adulto, que podía provocar altos niveles y toxicidad en el neonato, pueda ser insuficiente en el niño. Finalmente, los parámetros farmacocinéticos evolucionan hasta alcanzar los valores del adulto.

1. Factores farmacocinéticos

1.1. Absorción

La *absorción percutánea* se halla aumentada en el neonato y en el lactante, ya que el estrato córneo aumenta en grosor y celularidad hasta los 4 meses. La absorción puede estar especialmente aumentada cuando la piel está edematosa o quemada, y se han descrito reacciones adversas con sustancias que no suelen producirlas por vía tópica en el adulto. Se han descrito reacciones adversas por ácido bórico, difenhidramina, hidrocortisona, lidocaína, prometazina, propilenglicol y yodo tópicos, metahemoglobinemia por sulfamidas, sordera permanente por aminoglucósidos más polimixina, anemia hemolítica por naftaleno en niños con déficit de G-6-PD y neurotoxicidad por hexaclorofeno tópicos. La administración percutánea debería evitarse en los niños menores de 2 semanas.

La *absorción oral* depende del pH gástrico, la motilidad intestinal y el primer paso hepático. En el neonato el pH gástrico está elevado (sobre todo en el prematuro), alcanzando los valores del adulto a los 3 meses. El vaciado gástrico está alargado y alcanza los valores del adulto a los 6 meses. En las primeras 2 semanas de vida se considera que la absorción está reducida, salvo en los fármacos con primer paso hepático, en los que está aumentada. Está reducida la absorción oral de fenobarbital, fenitoína, paracetamol y rifampicina, se absorben bien la carbamazepina y el diazepam, y en mayor cantidad la ampicilina, la amoxicilina, la digoxina, la flucloxacilina y la zidovudina. En el lactante y el niño, la absorción es similar a la del adulto, excepto la de algunos fármacos, como el propranolol y el dextropropoxifeno, que puede estar reducida debido a un mayor primer paso hepático.

La *absorción intramuscular* puede estar reducida las primeras 2 semanas de vida debido a un menor flujo sanguíneo, sobre todo en el prematuro y si existe edema o alteraciones cardiovasculares. No deberían administrarse por vía intramuscular digoxina, fenitoína ni diazepam, y se han descrito problemas en la absorción de la gentamicina.

1.2. Distribución

El volumen de distribución depende del agua, la grasa y la unión a proteínas. La *proporción de agua* es mayor en el neonato prematuro (85%) y a término (75%) que en el adulto (60%), por lo que los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas (sulfamidas, penicilinas y aminoglucósidos) tendrán un volumen de distribución mayor en el neonato y en especial en el prematuro. Los edemas reducirán las concentraciones de estos fármacos y la deshidratación las aumentará. Por el contrario, la *proporción de grasa* es menor en el neonato prematuro (3%) o a término (12%) que en el niño de 1 año (30%) o en el adulto (18%), por lo que los fármacos liposolubles, como los anestésicos inhalato-

rios y los hipnóticos, tendrán menor volumen de distribución en el neonato y mayor en el niño (fig. 8-6). Por ejemplo, el volumen de distribución del fenobarbital es de 0,6 L/kg en el neonato, aumenta de 0,6 a 1,2 en el lactante y desciende hasta 0,75 en el adulto.

La *fracción libre* de los fármacos en el neonato es mayor que en el adulto debido a la menor concentración de albúmina (ampicilina, penicilina, cloxacilina, diazepam y flucloxacilina), de α_1-glucoproteína (alprenolol y lidocaína), aumento de ácidos grasos (diazepam) o disminución de la afinidad (salicilatos). La albúmina alcanza los valores del adulto a los 12 meses. La α_1-glucoproteína es tres veces menor en el neonato e iguala a la del adulto a los 12 meses. La menor unión a proteínas se acentúa si existe hiperbilirrubinemia o interacciones con otros fármacos. En la práctica hay que tener precaución con el uso de fenitoína y diazepam, y en la interpretación de las concentraciones plasmáticas, por lo que debe utilizarse un intervalo óptimo menor. A partir del año de vida, la unión a proteínas es similar a la del adulto, pero puede estar reducida en presencia de uremia, síndrome nefrótico, alteraciones hepáticas o malnutrición.

A su vez, algunos fármacos ácidos utilizados en el neonato, como ácido fusídico, cefalosporinas (cefoperazona y moxalactam), contrastes yodados, penicilinas (cloxacilina y flucloxacilina), salicilatos, sulfasalazina o sulfisoxazol, pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina con riesgo de *kernicterus*.

La *permeabilidad de la barrera hematoencefálica* (BHE) es mayor en el neonato, y se observa un mayor efecto de ansiolíticos y opioides (cuya dosis deberá reducirse), anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Estos efectos son mayores si hay acidosis, hipoxia e hipotermia. Está aumentada la permeabilidad de la BHE para el cloranfenicol y cotrimoxazol y —en presencia de meningitis— para las penicilinas, las cefalosporinas, la rifampicina y la vancomicina. Sin embargo, en las meningitis no deberían emplearse los aminoglucósidos sistémicos (no acceden al SNC) ni los corticoides (no son útiles y disminuyen la permeabilidad de la BHE). El *crecimiento del SNC* es más rápido que el del resto del cuerpo, lo que hace que las concentraciones de metotrexato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con la dosis estándar intratecal de 12 mg/m^2 sean menores en el niño que en el adulto con riesgo de ineficacia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La glucoproteína P se expresa en los riñones y el hígado a partir de las 11-14 semanas de gestación y en la BHE de la 23 a la 42.

1.3. Excreción renal

La maduración de la función renal está relacionada con la edad posconcepcional, es decir, la suma de las edades gesta-

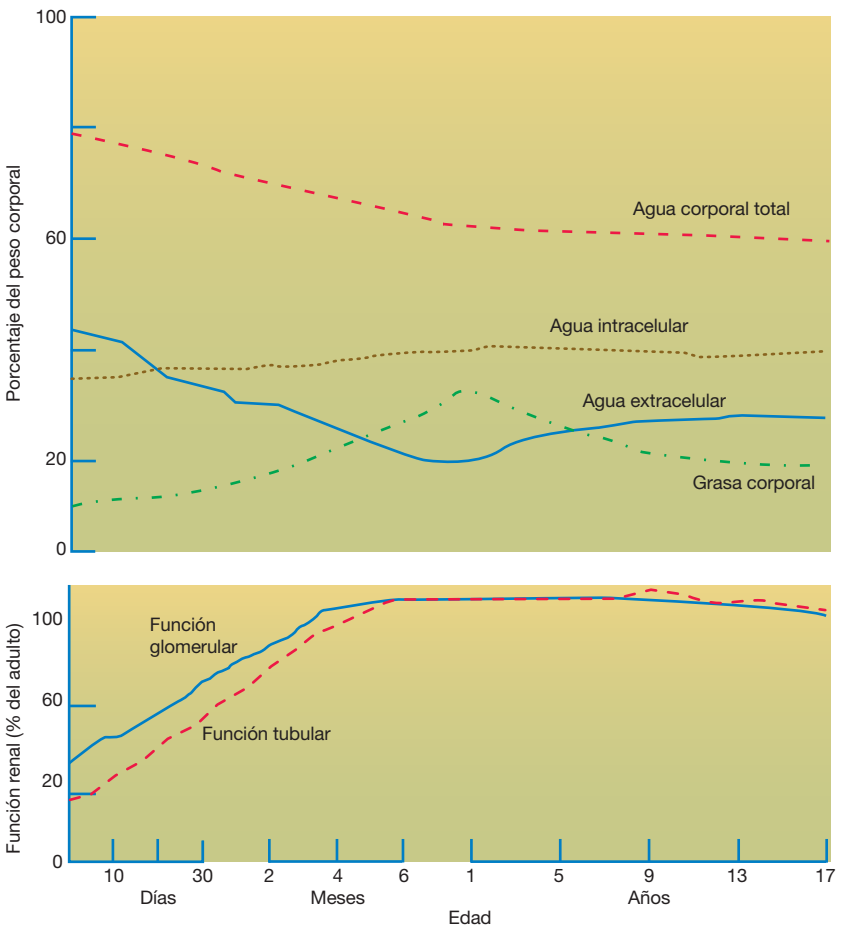


Figura 8-6. Evolución del agua corporal, agua intracelular y agua extracelular, así como de la función renal. (De Maples et al., 2006.)

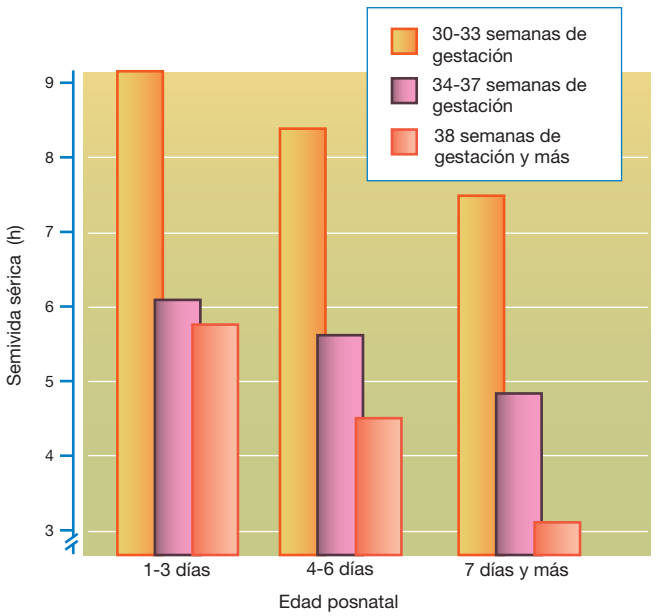


Figura 8-7. Evolución de la semivida de la kanamicina con la edad en niños con diferente edad gestacional. Obsérvese la notable diferencia entre el prematuro (33 semanas) y el niño a término, así como la mayor lentitud con que mejora la eliminación renal de la kanamicina en el prematuro respecto al niño a término.

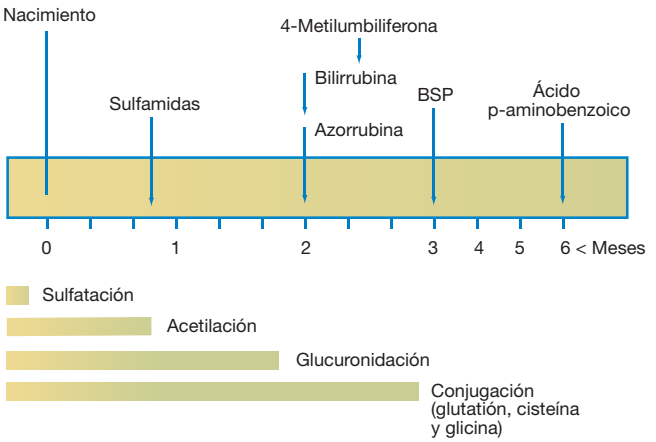


Figura 8-8. Secuencia de maduración de diferentes funciones metabólicas hepáticas y sustancias utilizadas como prueba para evaluar estas funciones.

cional y posnatal. La función glomerular se dobla en una semana y alcanza los valores del adulto a los 3-6 meses; la secreción tubular madura más lentamente que la glomerular (fig. 8-6). En los niños a término se observa un importante acortamiento de la semivida en la primera semana de vida, mientras que en los prematuros la maduración de estos procesos se retrasará tanto más cuanto más inmaduro sea el neonato (fig. 8-7). Aunque están afectados todos los fármacos con excreción renal, supone mayor riesgo para fármacos con un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, digoxina y vancomicina. Las enfermedades del niño pueden influir también en la eliminación de los fármacos; por ejemplo, la fibrosis quística aumenta la eliminación renal de algunos antibióticos.

1.4. Metabolismo

La maduración no es igual para todos los procesos metabólicos. En el momento del nacimiento, el neonato a término tiene una importante actividad del CYP3A7 que desaparece en el adulto, una actividad de la tiopurina-metiltransferasa que es 1,5 veces la del adulto y una capacidad de sulfatación similar a la del adulto. Otras enzimas tienen menor actividad en el momento del nacimiento y se alcanza la capacidad del adulto de oxidación pasados de días a meses (CYP2D6 en días, CYP2C9 y CYP3A4 en 1 mes y CYP1A2 en 4-5 meses), de acetilación a los 1-2 meses, de glucuronidación a los 2-24 meses y de conjugación con otros sustratos a los 3-24 meses (fig. 8-8). La maduración metabólica se retrasará tanto más cuanto más prematuro sea el neonato. La cisapride se metaboliza más por el CYP3A4 que por el CYP3A7, por lo que en los prematuros se acumula y produce alargamiento del QT y *torsades de pointes*. La dificultad en eliminar los fármacos dependerá de la existencia de otras vías de eliminación que también estén afectadas. El cloranfenicol se acumula en el neonato porque no puede glucuronizarse ni eliminarse por el riñón; el 50% de la teofilina se elimina inalterada por el riñón en el prematuro frente al 10% en el adulto; la falta de eliminación del paracetamol por glucuronidación se compensa por sulfatación; el diazepam no puede hidrolizarse ni conjugarse, pero sí desmetilarse; la oxidación del fenobarbital, la fenitoína o la teofilina está reducida, pero puede ser normal si se han administrado fármacos inductores durante el embarazo.

Finalizada la maduración metabólica, el niño puede tener una capacidad metabólica mayor que el adulto (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4), lo que se ha atribuido a que el volumen del hígado en proporción al peso del niño de un año es el doble que en el niño de 12 años. Esta mayor capacidad metabólica del niño se observa con fármacos que dependen de la capacidad metabólica del hepatocito (antiepilépticos, busulfán, diazepam y teofilina) o del flujo sanguíneo hepático (propranolol y dextropropoxifeno).

2. Factores farmacodinámicos

En los niños con déficit de G-6-PD, la administración de diversos fármacos, incluso en pequeñas cantidades a través de la leche, puede producir una anemia hemolítica muy grave en el neonato por el riesgo de hiperbilirrubinemia y *kernicterus*. En el niño de 3 a 10 años es más frecuente la hipertermia maligna por anestésicos generales (33% de los casos). Hay mayor sensibilidad a la acción de los parasimpaticomiméticos (lactante y niño), a los bloqueadores de la placa motriz despolarizantes (neonato prematuro), al lansoprazol

(lactantes), a los parasimpaticomiméticos, a los efectos distónicos de los antagonistas dopaminérgicos como las benzamidas (lactante y niño) y a la warfarina (niños). Por el contrario, tienen menor sensibilidad a la acción de la adrenalina (neonato) y de la digoxina. El fenobarbital o los antihistamínicos suelen producir excitación paradójica en el niño. Los corticoides alteran el crecimiento óseo del niño y las tetraciclinas el de los dientes.

B. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL NIÑO

1. Elección del fármaco

En primer lugar debe plantearse si el medicamento es necesario. Casi el 70% de los fármacos utilizados en los niños se administran para procesos banales y autolimitantes o para síntomas en los que no está claro el beneficio del tratamiento farmacológico. Así, por ejemplo, suelen administrarse incorrectamente y se podría evitar el uso de:

a) Antiinfecciosos para infecciones respiratorias habitualmente víricas.
b) Descongestionantes nasales que producen más efectos secundarios que beneficios.
c) Astringentes en diarreas que curarían antes sin ellos.
d) Antieméticos por vía oral que son expulsados o provocan vómitos.
e) Antitérmicos inadecuados o en asociación para fiebres que no los requieren.
f) Antidepresivos tricíclicos para la enuresis nocturna, causantes del 75% de las muertes por intoxicaciones medicamentosas en niños.
g) Sedación de niños insomnes o hiperactivos con fármacos que producen excitación paradójica.
h) Utilización de espasmolíticos cuando hay dolor abdominal.
i) Fármacos para aumentar el apetito.
j) Inmunoglobulinas profilácticas en niños pequeños con infecciones respiratorias frecuentes.

Cuando el tratamiento farmacológico es necesario, debe elegirse un fármaco que haya demostrado ser eficaz y seguro en ensayos clínicos realizados en niños. Los datos sobre la utilización en el niño son escasos, incluso de fármacos de uso frecuente como salicilatos, paracetamol, antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas. Debe prestarse especial atención a la posibilidad de interferencias con el crecimiento (corticoides y citotóxicos), la dentición (tetraciclinas) y el desarrollo psicomotor (fenobarbital).

2. Diseño de la pauta de administración

Alrededor del 50% de los niños no toman correctamente la medicación prescrita, por lo que es conveniente diseñar un tratamiento que favorezca el cumplimiento terapéutico (v. cap. 12).

La vía oral es de elección. Los niños mayores de 4 años son capaces de tragar tabletas pequeñas que, si es necesario, pueden trocearse y mezclar con los alimentos o disolver en alguna bebida. Las cápsulas pueden abrirse y mezclar el contenido con los alimentos. No deben fraccionarse o masticarse los preparados con cubierta entérica o los preparados de liberación lenta (teofilinas). En algunas ocasiones es difícil fraccionar el preparado para administrar la dosis correcta (fenitoína). Las soluciones son más fáciles de dosificar en gotas o mililitros, pero pueden tener edulcorantes (con riesgo de caries o intolerancia) o tartracina (con riesgo de hipersensibilidad).

La vía rectal debe evitarse, excepto para la administración de clonazepam o diazepam en solución rectal para cortar una convulsión o de supositorios de un antiemético o de paracetamol cuando la vía oral no es posible. La vía inhalatoria es importante para la administración de β_2-adrenérgicos, corticoides, cromoglicato o anticolinérgicos en niños asmáticos. Los niños menores de 4 años utilizan mal los inhaladores a pesar de los dispositivos expansores, y es preferible administrarlos mediante nebulizadores equipados con mascarilla o pieza bucal. La vía intramuscular está poco indicada porque es dolorosa (hidrocortisona y eritromicina), la absorción es imprevisible (fenitoína) o no ofrece ventajas sobre la vía oral (digoxina). Cuando sea necesaria (antieméticos, algunos anticonvulsivantes o penicilinas de liberación retardada), debe tenerse en cuenta que la administración en la zona glútea es con frecuencia subcutánea en lugar de intramuscular, por lo que se prefiere la administración en el cuádriceps. La vía cutánea debería evitarse en los niños menores de 2 semanas.

En el neonato el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles es mayor, por lo que las concentraciones tras dosis únicas serán más bajas y se necesitarán dosis de carga más altas. Por el contrario, tanto el aclaramiento renal como hepático están reducidos, por lo que se suelen requerir dosis de mantenimiento más bajas, tanto más cuanto menor sea su edad gestacional y posnatal. Estas dosis deben ir adaptándose al ritmo de maduración, lo que, a veces, requiere un aumento sustancial de dosis a los pocos días de vida. En los fármacos con bajo índice terapéutico, como aminoglucósidos, vancomicina, digoxina, teofilina, fenobarbital o fenitoína es conveniente controlar las concentraciones plasmáticas.

En el niño, la dosis/kg inicial de choque es similar a la del adulto. El aclaramiento renal a partir de los 6 meses es equivalente al del adulto, por lo que las dosis/kg de mantenimiento son similares, con excepciones como la digoxina, en la que se requieren dosis más elevadas. El aclaramiento hepático de algunos fármacos, como antiepilépticos o teofilina, es más alto en el niño de 1-2 años que en el adulto, por lo que necesitan dosis/kg de mantenimiento más altas. Las dosis pueden variar en presencia de enfermedad renal, hepática o cardiovascular.

La semivida, que condiciona el tiempo que tarda en observarse el efecto y el número de tomas, depende directamente

del volumen de distribución e inversamente del aclaramiento. En el neonato, el volumen de distribución suele estar aumentado y el aclaramiento reducido, por lo que la semivida está muy alargada. En el niño de 1 a 2 años, el volumen de distribución se asemeja más al del adulto y el aclaramiento puede ser mayor, por lo que la semivida es más corta y puede ser necesario un mayor número de tomas.

El cálculo de la dosis que debe utilizarse en niños debe basarse, siempre que sea posible, en los ensayos clínicos realizados en niños. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos no se dispone de estudios, por lo que se han propuesto múltiples procedimientos para estimar la dosis del niño en función de la dosis del adulto y del peso o la superficie corporal:

$$\text{Dosis del niño} = \text{Dosis del adulto} \cdot \frac{\text{Peso del niño o superficie corporal del niño}}{\text{Peso del adulto o superficie corporal del adulto}}$$

En general, se considera que la superficie corporal es más adecuada que el peso para estimar la dosis en el lactante y el niño pequeño. Sin embargo, hay excepciones a esta regla (p. ej., la dosis de vincristina se ajusta mejor con el peso que con la superficie corporal), por lo que se han sugerido pautas sobre cuándo se deben utilizar el peso o la superficie corporal.

La dosis inicial depende del volumen de distribución. En los fármacos con volumen de distribución pequeño (< 0,4 l/kg), como la mayor parte de los hidrofílicos, debería estimarse en función de la superficie corporal, mientras que en los fármacos con un volumen de distribución grande (> 0,6 l/kg), como algunos hidrofílicos y la mayor parte de los hidrofóbicos, debería calcularse en función del peso.

La dosis de mantenimiento depende del aclaramiento. En los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, puede calcularse la dosis de mantenimiento a partir de la del adulto y la superficie corporal (en lactantes de 2 a 6 meses y en mayores de 6 meses cuando los fármacos se metabolizan mediante el CYP2D6 o la UGT) o el peso (en mayores de 6 meses cuando los fármacos se metabolizan por otras vías). En los fármacos que se eliminan principalmente por filtración glomerular se puede estimar la dosis en función de la edad gestacional cuando tienen menos de 7 días, en función de la dosis del adulto y la velocidad de filtrado glomerular cuando tienen entre 7 días y 2 años y en función de la dosis del adulto y de la superficie corporal en los mayores de 2 años. En los fármacos que se eliminan principalmente por secreción tubular se calcula la dosis de mantenimiento en función de la dosis del adulto y de las velocidades de secreción tubular del niño y del adulto.

Además de la influencia de la edad, debe tenerse en cuenta que hay enfermedades propias de la infancia que influyen de forma importante en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, la fibrosis quística aumenta el aclaramiento y reduce las concentraciones plasmáticas de fármacos que se metabolizan en el hígado (ibuprofeno, furosemida, teofilina, cloxacilina) y de fármacos que se eliminan por el riñón (ceftazidima, ticarcilina, gentamicina).

3. Riesgo de intoxicación

El niño está particularmente expuesto a las intoxicaciones medicamentosas. La causa más frecuente de intoxicaciones (más del 30%) la constituyen los medicamentos, seguidos de productos del hogar (aproximadamente el 25%), alimentos, tabaco y licores (aproximadamente el 12%), y productos químicos (aproximadamente el 5%). Las intoxicaciones medicamentosas más graves, que pueden ser mortales, son producidas por antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, ácido acetilsalicílico, paracetamol, benzodiazepinas, cardiotóxicos y simpaticomiméticos. Las intoxicaciones por medicamentos son 3,5 veces más frecuentes en los niños menores de 15 años (especialmente en los niños de 2 a 3 años) que en los mayores de 15 años.

Estas intoxicaciones pueden deberse a *ingesta accidental* de fármacos en los niños pequeños que comienzan a explorar su entorno y tienen acceso a su medicación (salicilatos, antidepresivos) o a la utilizada por sus familiares. Otras veces se deben a *intoxicaciones* en el curso de un tratamiento derivadas del desconocimiento de la farmacología clínica de los fármacos en el niño (*kernicterus* por sulfamidas, síndrome del niño gris por cloranfenicol e intoxicaciones por teofilina), o de errores o dificultad en la dosificación. En algunos casos *se deben a intentos suicidas,* más frecuentes en la adolescencia (salicilatos, paracetamol, benzodiazepinas y barbitúricos). Para reducir el riesgo de estas intoxicaciones deben adoptarse algunas precauciones:

a) Evitar los medicamentos que han demostrado ser peligrosos en el niño (tetraciclinas, cloranfenicol).
b) Evitar los medicamentos innecesarios.
c) Elegir medicamentos que hayan demostrado ser eficaces y seguros en el niño.
d) Diseñar un tratamiento adecuado en cuanto a dosis y forma de administración, teniendo en cuenta que el niño no es un adulto de poco peso, especialmente en el neonato.
e) Controlar el tratamiento, si es necesario mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas, de fármacos como aminoglucósidos, antiepilépticos, antineoplásicos, corticoides, digoxina o teofilina.
f) Diseñar un tratamiento lo más simple posible, dar instrucciones claras y controlar el cumplimiento terapéutico y la retirada de la medicación.
g) Utilizar envases que resulten difíciles de abrir para el niño.
h) Guardar los medicamentos que utiliza el niño o sus familiares en un botiquín fuera del alcance de los niños y cerrado con llave.
i) No guardar en el hogar los medicamentos que sobran, ya que, además de favorecer la automedicación, pueden caducar y ser ineficaces o incluso perjudiciales.
j) Evitar la automedicación.
k) Evitar los juegos infantiles con «medicinas».

III. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

A. FACTORES QUE ALTERAN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

Los avances terapéuticos han hecho que la esperanza de vida de la población aumente y que sea cada vez más elevado el porcentaje de personas mayores. En España, el porcentaje

de personas mayores de 65 años era del 16,7% en el año 2000 y se estima que será del 19,8% el año 2020. Asimismo, se observa un aumento del porcentaje de ancianos mayores de 80 años, edad en que los problemas de utilización de los medicamentos se incrementan notablemente.

El anciano tiene más enfermedades crónicas y toma más fármacos que los más jóvenes. Por ejemplo, un mismo paciente puede tener hipertensión, cardiopatía isquémica, osteoartritis, osteoporosis, diabetes tipo 2 y cáncer de próstata o de mama, a los que se pueden asociar insomnio, depresión y ansiedad, con sus respectivos tratamientos. De hecho, los mayores de 65 años ocupan la tercera parte de las camas hospitalarias, representan las tres cuartas partes de las consultas ambulatorias y consumen el 30% de los medicamentos. El 85% de los mayores de 65 años toman algún fármaco (como media tres o cuatro). Este mayor consumo de medicamentos se debe más a prescripción facultativa para esas múltiples patologías que requieren y tienen un tratamiento eficaz, que a un aumento de la automedicación.

En el anciano son también más frecuentes y graves los problemas terapéuticos por ineficacia o toxicidad. El 20% de las personas mayores de 70 años tiene problemas medicamentosos que requieren hospitalización y más de la mitad de los ingresos por este tipo de problemas se produce en mayores de 60 años. La ineficacia se debe principalmente a incumplimiento (debido a la dificultad que puede tener el anciano para comprender y recordar las instrucciones y para tomar la medicación) y en algunos casos a interacciones que reducen la acción de los fármacos. Las reacciones adversas a medicamentos son 2-5 veces más frecuentes en el anciano, tanto más cuanto mayores sean su edad (en particular los mayores de 80 años), la gravedad de su enfermedad y el número de fármacos que tome. La mayor frecuencia de reacciones adversas en el anciano se atribuye especialmente a la utilización de un alto número de medicamentos que provocan interacciones y favorecen el incumplimiento, a lo que se añaden cambios farmacocinéticos que tienden a aumentar las concentraciones plasmáticas y una menor capacidad de compensación de los efectos farmacológicos.

1. Factores farmacocinéticos

En el anciano se producen cambios fisiológicos que se acentúan con la edad (fig. 8-9), que afectan a la absorción, la distribución y, en particular, a la eliminación de numerosos fármacos (tabla 8-7). Se puede estratificar al anciano en tres grupos: de 65 a 75 años, de 75 a 85 años y de más de 85 años. La mayor parte de los datos de que se dispone se han obtenido en el grupo de 65 a 75 años y, por lo tanto, no se pueden extrapolar a los grupos de edad más avanzada. Además, a los cambios debidos a la edad deben sumarse las alteraciones farmacocinéticas causadas por procesos patológicos e interacciones con otros fármacos coadministrados que son tanto o más importantes que la influencia de la edad.

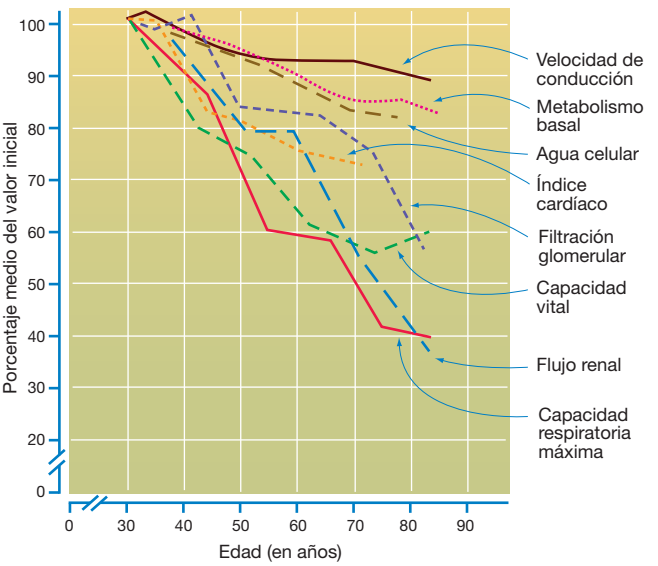


Figura 8-9. Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad.

Tabla 8-7. Cambios farmacocinéticos en el anciano

Proceso	Cambio en el anciano
Absorción gastrointestinal	=
Distribución	
Volumen del compartimento central	= o ↓
Volumen del compartimento periférico	
Fármacos lipofílicos	↑↑
Fármacos hidrofílicos	↓↓
Unión a las proteínas del plasma	
Albúmina	↓
α_1-glucoproteína	↑
Eliminación	
Excreción renal	↓↓
Metabolismo fase I	
CYP1A2	= o ↓
CYP2C9	= o ↓
CYP2C19	= o ↓
CYP2D6	= o ↓
CYP2E1	= o ↓
CYP3A	↓
Metabolismo fase II	
Acetilación	=
Glucuronidación	=
Sulfatación	=

De Abernethy, 2007.

1.1. Absorción

En el anciano se produce un aumento del pH gástrico, retraso del vaciado gástrico, y disminución de la motilidad y del flujo sanguíneo intestinal, que sugieren la posibilidad de alteraciones en la absorción de los fármacos, y se ha descrito una disminución de la absorción activa de hierro, cal-

cio y vitaminas. Sin embargo, aunque es menor la velocidad de absorción de clordiazepóxido, nitrazepam o digoxina, no se han descrito alteraciones en la cantidad absorbida de ningún fármaco que repercutan en sus efectos. Por el contrario, las alteraciones patológicas (estenosis pilórica, pancreatitis, enteritis y síndromes de mala absorción), quirúrgicas (gastrectomía) e iatrogénicas (colestiramina y antiácidos) pueden reducir de forma importante la absorción de los fármacos. Además, está aumentada la absorción de fármacos como el propranolol por disminución de su primer paso hepático.

1.2. Distribución

El agua total y la masa muscular disminuyen con la edad, mientras que la proporción de grasa aumenta. Aunque cabe esperar que los fármacos hidrosolubles (con menos volumen de distribución) alcancen mayores concentraciones (etanol y paracetamol), y los liposolubles (con más volumen de distribución) menores concentraciones, pero más duraderas (benzodiazepinas, lidocaína o barbitúricos), las repercusiones de estos cambios son poco importantes en la práctica clínica. La concentración total de proteínas plasmáticas no cambia en el anciano, pero la concentración de albúmina y su afinidad por los fármacos disminuyen, por lo que está reducida la unión a proteínas de fenitoína, tolbutamida y warfarina. Por el contrario la α_1-glucoproteína aumenta con enfermedades crónicas, por lo que la unión a proteínas de los antidepresivos, antipsicóticos y β-bloqueantes puede estar incrementada. Estas alteraciones repercuten con frecuencia en la interpretación del nivel total (cuyos cambios pueden no reflejar los cambios en la concentración libre), en la eliminación y en los efectos de los fármacos, pero su significado clínico en el anciano no está establecido.

1.3. Excreción renal

El aspecto farmacocinético más importante en el anciano es la disminución de la excreción renal de los fármacos. El número de glomérulos, el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la secreción tubular disminuyen de forma progresiva con la edad. Además, la excreción renal de los fármacos se encuentra notablemente reducida si existe deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, nefropatías y pielonefritis. Por lo tanto, debe controlarse el tratamiento con fármacos que se eliminan por el riñón y tienen un índice terapéutico pequeño (amantadina, aminoglucósidos, atenolol, cimetidina, digoxina, hipoglucemiantes orales, litio, procainamida, sotalol o vancomicina), cuyo aclaramiento renal disminuye con el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica puede ser engañosa (aumenta menos de lo esperado, ya que está reducida su formación por reducción de la masa muscular), por lo que la estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica debe corregirse en función de la edad mediante la fórmula de Cockroft-Gault (v. cap. 9):

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \cdot \text{(peso en kg)}}{72 \cdot \text{(creatinina sérica en mg/dL)}} \cdot (0{,}85 \text{ en mujeres})$$

1.4. Metabolismo

La masa y el flujo sanguíneo hepático están reducidos en relación con el peso en el anciano, por lo que disminuyen el metabolismo oxidativo mediante el CYP3A4 en un 10-40% (alprazolam, dihidropiridinas, diltiazem, midazolam, triazolam o verapamilo) y, de forma menos clara, el metabolismo mediante el CYP2C (celecoxib, diazepam, fenitoína o warfarina), CYP1A2 (teofilina) y otras reacciones de fase I (desipramina, imipramina, flurazepam o trazodona), así como de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático (lidocaína y propranolol). Por el contrario, las reacciones de fase II, como la glucuronidación (lorazepam u oxazepam), sulfatación (paracetamol) y acetilación (isoniazida o procainamida) están preservadas. Es particularmente importante el efecto excesivo de las benzodiazepinas, ya que es causa de caídas y fracturas de cadera. En cualquier caso, la influencia de factores genéticos, de enfermedad cardíaca o hepática y de interacciones con fármacos inhibidores del metabolismo suele ser mayor que la influencia de la edad. La acción inductora del metabolismo del tabaco parece que es menor en el anciano, mientras que la acción inhibidora del metabolismo de la cimetidina es más acusada.

2. Factores farmacodinámicos

Igual que en la farmacocinética, se deben considerar los cambios debidos a la edad y los derivados de enfermedades concomitantes, como las demencias, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades psiquiátricas. Ambos alteran la sensibilidad del anciano a los fármacos y la respuesta compensadora a su acción. La edad reduce la corteza prefrontal y afecta a los núcleos subcorticales monoaminérgicos. Se observa un enlentecimiento de las funciones mentales. Los sistemas dopaminérgicos, en especial los relacionados con el receptor D2 disminuyen incluso aunque no haya parkinsonismo. El anciano es más sensible a los depresores del SNC, a los neurolépticos y a los anticolinérgicos, así como a la hipotensión ortostática y a los cambios de temperatura.

El anciano necesita la mitad de la dosis de alfentanilo, fentanilo o propofol para inducir anestesia debido a una mayor sensibilidad, mientras que el mayor efecto del midazolam, el triazolam o el tiopental se debe a factores farmacocinéticos que aumentan sus concentraciones séricas. Además, hay una incidencia de discinesia tardía por clorpromazina o haloperidol 3-5 veces mayor que en los más jóvenes.

La hipotensión postural es frecuente en el anciano, a causa de la disminución de la respuesta a los barorreceptores y de la respuesta vasomotora y del aumento de capacitancia venosa. Esta hipotensión

postural es acentuada o provocada por fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y levodopa), vasos y función cardíaca (antihipertensores). La hipotensión postural es más intensa tras las comidas y en los pacientes tratados con diuréticos, y puede ser causa de caídas y fracturas de cadera. Los diuréticos producen hipotensión ortostática con facilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección mayor del 40%. Los efectos proarritmógenos de algunos fármacos como los neurolépticos están aumentados en el anciano. También está aumentada la sensibilidad a los anticoagulantes orales y reducida la sensibilidad de los receptores β (con menor efecto taquicardizante de la isoprenalina o las dihidropiridinas y menor efecto bradicardizante de los β-bloqueantes). Los β-bloqueantes parecen menos eficaces como antihipertensores en el anciano, pero igual de eficaces para el tratamiento postinfarto y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) también son menos eficaces como antihipertensores e igual de eficaces para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el anciano.

Los anticolinérgicos y otros fármacos con acción anticolinérgica, como antihistamínicos y neurolépticos, pueden empeorar la función cognitiva y producir en el anciano prostático retención urinaria con mayor frecuencia. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) producen con más facilidad en el anciano insuficiencia renal, hiperpotasemia y úlcera gástrica; los IECA, hiperpotasemia. La teofilina y la digoxina producen más toxicidad en el anciano, incluso con concentraciones plasmáticas dentro del intervalo óptimo, y la isoniazida más hepatotoxicidad. La administración de suero fisiológico IV produce con mayor frecuencia sobrecarga cardíaca o renal.

B. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

1. Fármacos que deben utilizarse con precaución

Los fármacos más utilizados en el anciano son los psicofármacos, fármacos para el tratamiento cardiovascular, los vasodilatadores y la insulina. Las reacciones adversas más frecuentes son confusión, ataxia, caídas, hipotensión postural, retención urinaria y estreñimiento. Los fármacos que suelen ocasionar más reacciones adversas son los antihipertensores, los antiparkinsonianos, los antipsicóticos y los sedantes; los que causan efectos más graves, incluso letales, son los anticoagulantes y los antibióticos. Las reacciones adversas son más frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes orales, digoxina y teofilina. Algunos fármacos deben evitarse en el anciano porque hay otros que se toleran mejor. Otros deben controlarse porque producen efectos secundarios en el anciano que no suelen observarse en individuos más jóvenes. En otros casos deben utilizarse dosis menores para evitar concentraciones excesivamente elevadas o porque su acción en el anciano es más intensa (tabla 8-8).

2. Pautas para la utilización de los fármacos en el anciano

La mayor frecuencia de reacciones adversas en el anciano es la consecuencia de la utilización de muchos medicamen-

Tabla 8-8. Fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en el anciano

1. Fármacos que deben evitarse	
Barbitúricos	Confusión y reacciones psicóticas
Clortalidona	Diuresis prolongada e incontinencia
Colestiramina	Disminuye la absorción de otros fármacos
Disopiramida	Insuficiencia cardíaca y efectos anticolinérgicos
Estreptomicina	Ototoxicidad
Nitrofurantoína	Debe evitarse si hay insuficiencia renal
Pentazocina	Confusión
Tetraciclinas	Hepatotoxicidad
2. Fármacos que producen efectos secundarios no habituales	
Clorpromazina	Hipotensión postural
Disopiramida	Retención urinaria
Estrógenos	Retención hídrica
Isoniazida	Hepatotoxicidad
Metildopa	Depresión
Trihexifenidil	Alucinaciones visuales y auditivas
3. Fármacos que deben utilizarse a dosis más bajas	
Alprazolam	Sedación
Aminoglucósidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Antidepresivos	Hipotensión y efectos anticolinérgicos
Atropina	Confusión y retención urinaria
Benzodiazepinas	Sedación y dificultad psicomotora
Carbamazepina	Monitorizar
Cefalosporinas	
Celecoxib	Toxicidad
Cimetidina	Confusión
Clorpropamida	Hipoglucemia e hiponatremia
Diazepam	Sedación
Digoxina	Náuseas, confusión y arritmias
Dihidropiridinas	Toxicidad
Diltiazem	Toxicidad
Fenitoína	Monitorizar
Fenobarbital	Confusión y monitorizar
Flurazepam	Sedación
Halotano	
Laxantes	Diarrea (evitar abuso de laxantes estimulantes)
Levodopa	Hipotensión y confusión
Lidocaína	Toxicidad
Litio	Monitorizar
Midazolam	Sedación
Morfina	Confusión
Neurolépticos	Hipotensión, efectos anticolinérgicos, discinesia tardía y síntomas extrapiramidales
Pancuronio	Retraso en la recuperación
Penicilinas	Convulsiones
Petidina	Confusión
Prazosina	Hipotensión ortostática (empezar con dosis bajas)
Procainamida	Náuseas, lupus y arritmias
Quinidina	Náuseas, diarrea y arritmias
Sotalol	Toxicidad
Teofilina	Náuseas, temblor y arritmias
Tiopental	
Tiroxina	Angina y arritmias (empezar con dosis muy bajas)
Trazodona	Toxicidad, sedación
Triazolam	Sedación
Vancomicina	Nefrotoxicidad
Verapamilo	Toxicidad
Warfarina	Hemorragia (empezar con dosis bajas)

tos, del incumplimiento y las interacciones, de la tendencia a alcanzar concentraciones más elevadas y de la menor capacidad de compensar los efectos indeseables de los fármacos. Por ello, la prescripción en el anciano debe reducir el número de fármacos, evitar los que sean peligrosos y las interacciones, ajustar las dosis y controlar los efectos secundarios que se producen con mayor frecuencia en el anciano.

a) Elección del tratamiento. En primer lugar debe plantearse si la medicación es necesaria: hay enfermedades del anciano que no requieren tratamiento y otras para las que no se dispone de un tratamiento eficaz. Con frecuencia, los ancianos mejoran cuando se les retiran los medicamentos que están tomando. Esto no significa que deba privarse al anciano de los fármacos que realmente mejoran su calidad de vida, sino evitar todo medicamento que no aporte un beneficio real. Deben elegirse los fármacos mejor tolerados y cómodos de tomar, y evitar los que tienen un riesgo elevado.

b) Valoración de posibles interacciones. Cuando el tratamiento es complejo o el paciente recibe ya otros tratamientos, debe valorarse la posibilidad de interacciones. Las interacciones más frecuentes son:

α) Digitálicos con diuréticos perdedores de potasio o con propranolol.
β) Hipoglucemiantes orales con tiazidas.
γ) Antiácidos con fenotiazinas y tetraciclinas.
δ) Suma de efectos depresores del SNC entre benzodiazepinas, antidepresivos, antieméticos o antihistamínicos.
ε) Suma de efectos anticolinérgicos.

c) Pauta de administración. Hay que diseñar una pauta sencilla con el menor número de medicamentos, de tomas y de número de pastillas, y dar las instrucciones por escrito para evitar errores en la toma de la medicación. El anciano puede tener dificultad para oír y recordar las instrucciones, leer etiquetas pequeñas o distinguir entre pastillas semejantes. En algunos casos es conveniente que alguien supervise la toma de la medicación. Los envases deben ser fáciles de abrir, y la forma, el tamaño y el color de los medicamentos debe facilitar su identificación. El anciano puede tener dificultad para tragar tabletas grandes, por lo que en ocasiones es necesario utilizar soluciones o suspensiones e, incluso, supositorios. En general se requieren dosis menores, por lo que es conveniente empezar con dosis bajas y aumentarlas sólo si es necesario, siempre que sea posible en una o dos tomas al día.

d) Control del tratamiento. Es importante controlar la posible aparición de efectos secundarios, retirar o cambiar los que no sean eficaces y evitar que los medicamentos se tomen más tiempo del necesario.

IV. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

La utilización de fármacos en el embarazo ha de tener en cuenta dos aspectos: *a)* los efectos sobre el feto de los fármacos administrados a la madre, y *b)* la influencia del embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos.

A. EFECTOS SOBRE EL FETO

Los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto pueden ser de tres tipos: *a)* efectos teratógenos, que se producen principalmente en el primer trimestre del embarazo; *b)* efectos sobre el desarrollo, que pueden producirse durante todo el embarazo, y *c)* efectos secundarios sobre el feto y neonato, que se producen en el tercer trimestre, en especial en torno al parto.

1. Efectos teratógenos

1.1. Conceptos

Aproximadamente el 70% de las concepciones se pierden antes de implantarse, el 20% en abortos espontáneos y el 15% son partos prematuros. Las *malformaciones congénitas* son los defectos morfológicos observables a simple vista en el momento del nacimiento. Las mayores se observan en 2-3 de cada 100 nacimientos y las menores en 7 a 14. Las malformaciones congénitas mayores producen el 20% de la mortalidad infantil y son la principal causa de las hospitalizaciones. Los *efectos teratógenos* son, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), «los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente». Así pues, los efectos teratógenos de los fármacos incluyen no sólo las alteraciones del desarrollo estructurales y macroscópicas, sino también las alteraciones del desarrollo microscópicas y las alteraciones funcionales que pueden detectarse más tardíamente. Deben considerarse efectos teratógenos principales los que afectan a la calidad de vida, incluidas las alteraciones importantes del desarrollo intelectual.

1.2. Mecanismos de la acción teratógena

Un agente teratógeno es el que puede producir un efecto teratógeno durante el desarrollo del feto. Los principales agentes teratógenos son las alteraciones cromosómicas (5%), alteraciones monogénicas (20%), poligénicas (65%) y ambientales (10%). Dentro de las ambientales, las más importantes son las irradiaciones (< 1%), las enfermedades maternales (1-2%), las infecciones (2-3%) y los agentes químicos incluidos los fármacos (4-5%). De todos estos factores, los únicos que pueden evitarse para prevenir los efectos teratógenos son los fármacos.

Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos pueden ser de origen genético, por acción directa del fármaco o sus metabolitos sobre los tejidos embrionarios o por alteración del aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión:

a) Mutaciones. Las mutaciones causadas por los fármacos en las células somáticas del feto originan malformaciones en el individuo, pero no en su descendencia; las mutaciones en las células germinales pueden pasar desapercibidas en el individuo, pero se transmiten a sus descendientes.

b) Alteraciones cromosómicas. Los defectos en la separación de los cromosomas y las interferencias en las mitosis dan origen a defectos en la dotación cromosómica; la alteración de la replicación y transcripción de los ácidos nucleicos, como la que producen algunos citotóxicos, altera la síntesis de proteínas.

c) Efectos directos. Los fármacos o sus metabolitos pueden causar efectos directos sobre el feto que produzcan la malformación. Pueden producir cambios en las hormonas que regulan la diferenciación sexual; pueden cambiar la composición o las características de las membranas que alteren su permeabilidad, dando lugar a alteraciones osmóticas que producen edemas, alteraciones morfológicas e isquemia en los tejidos fetales, y pueden producir una inhibición de la síntesis o de la actividad enzimática que bloquee los numerosos procesos celulares que la requieren. La talidomida produce una lesión del ADN por radicales libres que disminuye al pretratar con un atrapador de radicales libres.

d) Efectos indirectos. Los fármacos pueden actuar indirectamente sobre el feto disminuyendo el aporte materno de nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo del feto, o disminuyendo su paso a través de la placenta.

1.3. Consecuencias de los efectos teratógenos

La agresión teratógena puede producir un fallo en la interacción intercelular, en la migración celular o desorganización celular mecánica. Los efectos teratógenos de los fármacos pueden producir:

a) Infertilidad. La mutagénesis en las células germinales produce infertilidad y los efectos teratógenos graves en las fases tempranas del desarrollo producen la muerte del embrión, quedando ocultos como infertilidad.

b) Muerte. Los abortos espontáneos y la muerte perinatal son producidos por la acción de fármacos como la aminopterina sobre el feto, pero también por factores maternos, como el tabaco. Los anticoagulantes orales, que atraviesan la placenta, producen hemorragias y muerte fetal, pero la heparina, que no la atraviesa, aumenta la mortalidad perinatal.

c) Alteraciones del crecimiento fetal. Pueden deberse a efectos directos sobre el feto (p. ej., alcohol) o a efectos sobre la circulación placentaria (p. ej., tabaco).

d) Alteraciones del desarrollo. Pueden ser morfológicas (p. ej., embriopatía por warfarina), bioquímicas (p. ej., cretinismo) o de la conducta (p. ej., síndrome fetal alcohólico).

e) Efectos diferidos. Incluyen alteraciones genéticas, carcinogénesis, efectos sobre la conducta y sobre la capacidad reproductiva.

1.4. Fármacos teratógenos

Aunque la frecuencia de las malformaciones congénitas atribuidas a fármacos parece relativamente baja (aproximadamente un 0,8 por 1.000 neonatos vivos), debe tenerse en cuenta que mientras la mortalidad y morbilidad perinatal de cualquier causa disminuyen, la debida a malformaciones se mantiene, por lo que su importancia relativa va en aumento. Además, por su carácter irreversible tiene una importante repercusión sobre el paciente, sus familiares y la sociedad.

El número de fármacos de los que se ha demostrado un efecto teratógeno en el ser humano es relativamente pequeño (tabla 8-9). En unos pocos casos hay una relación causa-efecto demostrada y un alto potencial teratógeno que puede llegar al 20-40% de los fetos expuestos (antagonistas del ácido fólico, como la aminopterina, retinoides y talidomida), mientras que en otros con bajo potencial teratógeno sólo se

Tabla 8-9. Fármacos con efecto teratógeno demostrado en el ser humano

Fármaco	Efecto teratógeno y frecuencia
1. Deben evitarse	
Aminopterina	Malformaciones del SNC, craneofaciales y cardíacas (10-75%)
Andrógenos	Virilización del feto hembra
Gestágenos	Virilización del feto hembra y feminización del feto macho
Talidomida	Extremidades, oídos y órganos internos (20%)
Retinoides (isotretinoína y etretinato)	Malformaciones del SNC, craneofaciales, cardíacas y cognitivas (38%)
Dietilestilbestrol	Niñas: virilización, cambios en el epitelio vaginal (39%), adenosis vaginal y bridas cervicales, carcinoma de cérvix de células claras pospuberal (< 1,4 por 1.000) Niños: hipospadias, estenosis del meato y alteraciones de los espermatozoides
Warfarina	Hipoplasia nasal, condrodisplasia *punctata,* SNC y otras (16%)
Trimetadiona	Síndrome fetal por antiepilépticos: craneofaciales, extremidades y cardíacas (83%)
Tetraciclinas	Coloración y anomalías de los dientes (50%)
Alcohol	Síndrome fetal alcohólico: retraso mental, craneofaciales, retraso del crecimiento, ocasionalmente en ojos, boca, corazón, riñones y gónadas (10%)
2. Debe valorarse el beneficio-riesgo	
Agentes alquilantes	Diversas anomalías (10-50%)
Antimetabolitos	Diversas anomalías (10-20%)
Antiepilépticos	Síndrome fetal por antiepilépticos (5-10%): craneofaciales, extremidades, cardíacas; tubo neural (1%)
Inhibidores de la ECA	Oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, insuficiencia renal posnatal
Litio	Malformaciones cardíacas (1,2%)

Deben evitarse si hay otras opciones más seguras. Si no las hay, debe valorarse si el perjuicio de no tratar a la madre y al feto es mayor que el riesgo teratógeno.

observan malformaciones congénitas principales en el 1-2% de los fetos expuestos. En algunos casos, el beneficio del tratamiento puede ser mayor que el riesgo teratógeno (agentes alquilantes, litio, antiepilépticos, antipalúdicos), por lo que debe valorarse en cada caso la relación entre beneficio y riesgo del tratamiento. Hay muchos fármacos en los que se ha demostrado un riesgo teratógeno en animales pero no en seres humanos, y hay muchos fármacos habitualmente utilizados sobre cuyo potencial teratógeno en el hombre no hay estudios fiables.

La identificación del efecto teratógeno de los fármacos es difícil, ya que la base genética que produce la enfermedad para la que se administra el fármaco puede causar la susceptibilidad a sus efectos teratógenos. Además, la propia enfermedad que requiere la administración del fármaco puede producir efectos teratógenos por alterar el estado de nutrición y hábitos maternos, el crecimiento del útero o la placenta, o la circulación placentaria. Con frecuencia, es difícil separar la influencia del posible fármaco teratógeno de la de otros fármacos o factores ambientales presentes en el embarazo.

Ante la imposibilidad de predecir los efectos teratógenos de los fármacos en el ser humano a partir de los observados en animales y ante la imposibilidad de estudiarlos mediante ensayos clínicos antes de su comercialización, deben valorarse mediante estudios observacionales que se realizan tras la comercialización del fármaco. La descripción de *casos aislados* puede llamar la atención sobre una posible relación causal (p. ej., talidomida y warfarina), pero no son demostrativos y pueden producir falsas alarmas; por ejemplo, por el miedo infundado a los efectos teratógenos de una asociación de piridoxina y antihistamínico (Bendectin®) de amplio uso en los vómitos del embarazo se suspendió su comercialización en Estados Unidos, sin que ello redujera la frecuencia de malformaciones y con un aumento de la frecuencia de hiperemesis. Los estudios que incluyen *series de casos* (p. ej., efectos teratógenos de la fenitoína e isotretinoína) pueden resultar afectados por factores de confusión que hacen atribuir a un fármaco lo que se debe a otras causas; por ejemplo, los fármacos que se utilizan con mucha frecuencia en la embarazada (como la asociación de piridoxina y antihistamínicos para los vómitos, o el ácido acetilsalicílico) pueden asociarse con un porcentaje de efectos teratógenos del 2-4% que también se observa en mujeres que no reciben tratamiento. Los *estudios de casos y controles* (v. cap. 7) son más concluyentes para establecer una relación causal (p. ej., la asociación entre adenocarcinoma vaginal y dietilestilbestrol) pero, al no conocerse la población expuesta, pueden sobreestimar el riesgo teratógeno; por ejemplo, el riesgo de malformaciones cardíacas por litio disminuyó del 7,7% en estudios retrospectivos de casos y controles hasta el 1,2% en los estudios prospectivos de cohorte; de igual forma, los estudios de cohorte no confirmaron la sospecha de malformaciones congénitas por ácido acetilsalicílico; en sentido opuesto, la asociación entre dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal no fue demostrada en un estudio de casos y controles y sí en un estudio de cohorte. Los *estudios de cohorte* son los más adecuados para afirmar que hay una relación causal, pero para afirmar que no la hay se necesita un número muy alto de pacientes o realizar un metaanálisis con los resultados de varios estudios, como el que eliminó la sospecha sobre los efectos teratógenos del metronidazol. Los estudios experimentales no pueden utilizarse para demostrar el efecto teratógeno de un fármaco, pero han servido para demostrar el efecto protector, por ejemplo, del ácido fólico periconcepcional sobre las malformaciones del tubo neural.

1.5. Factores que influyen en la acción teratógena

La frecuencia de malformaciones congénitas y sus manifestaciones en un determinado sujeto dependen de la naturaleza del agente (es decir, de su estructura química o su actividad farmacológica), de la intensidad del estímulo (es decir, de la concentración del fármaco que se alcance en el feto) (fig. 8-10), de la fase del desarrollo en la que actúe el fármaco (fig. 8-11), de la susceptibilidad genética y de las características fisiológicas y patológicas de la madre:

a) Naturaleza del agente. En general, no hay relación entre la estructura química del fármaco o su actividad farmacológica y la aparición de efectos teratógenos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan de forma selectiva a las células en rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan a la diferenciación sexual del feto). Por ello es difícil prever si un nuevo fármaco será teratógeno o no. De hecho, fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratógeno, como sucede con las glutarimidas, de las que sólo la talidomida es teratógena, o con las sulfonilureas, de las que la carbutamida es la única con efectos teratógenos en animales.

b) Intensidad del estímulo. Los efectos teratógenos dependen de la intensidad y duración del estímulo. La curva dosis-efectos teratógenos es similar a la de los efectos terapéuticos, tóxicos o letales (fig. 8-10). Con excepción de la talidomida, la pendiente de esta curva es acentuada y sólo se observan efectos teratógenos con un rango pequeño de dosis (ya que a dosis más pequeñas no aparecen y dosis más altas son letales). La concentración del fármaco que se alcanza en los tejidos fetales depende de factores relacionados con la madre, la placenta y el feto. El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características físico-químicas del fármaco, del flujo sanguíneo placentario, así como del grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal. El pH sanguíneo fetal es 0,1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El flujo placentario no es alto, por lo que tarda cierto tiempo en establecerse el equilibrio maternofetal; se afecta por factores que alteran la presión arterial de la madre o la circulación placentaria. El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar el embarazo y su superficie aumenta, facilitando el paso de los fármacos. Aunque hay notables diferen-

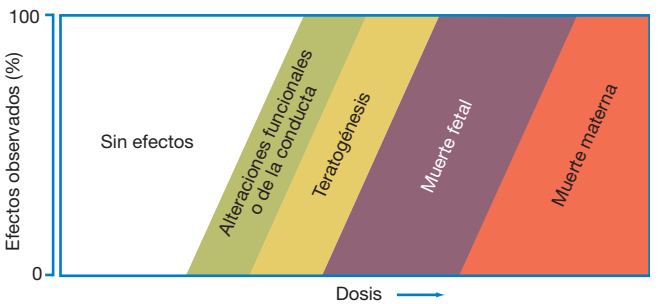


Figura 8-10. Relación entre dosis y efecto. Para cualquier dosis hay una cierta superposición entre muerte fetal, efectos teratógenos y efectos funcionales. Es importante definir el intervalo de dosis con el que se observan efectos teratógenos. Hay fármacos en los que no puede definirse este intervalo.

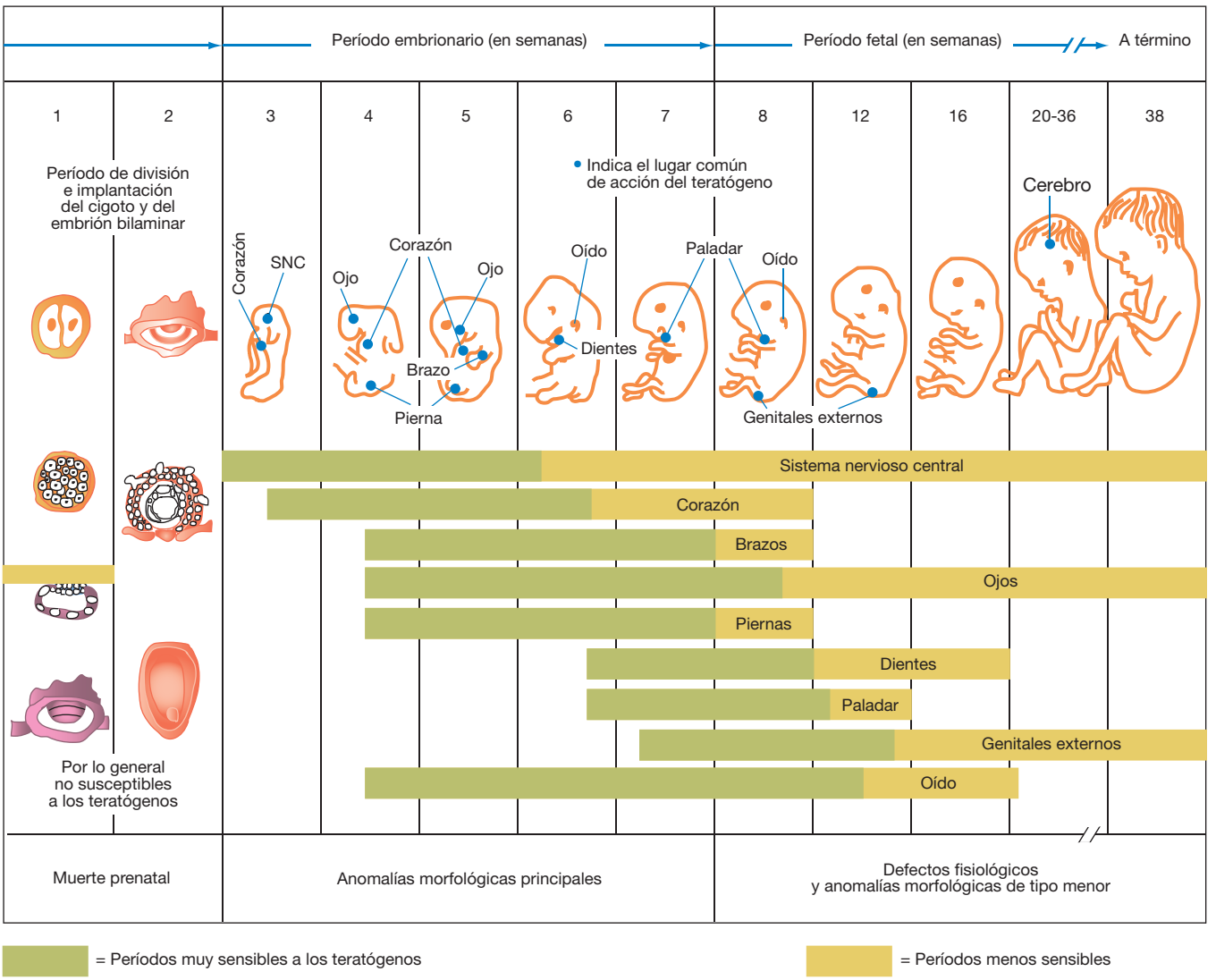


Figura 8-11. Fases del desarrollo, consecuencias de la acción teratógena de los fármacos en cada fase y períodos de mayor sensibilidad a la acción teratógena de los fármacos.

cias en la proporción y rapidez con la que un fármaco pasa de la madre al feto, la mayoría de los fármacos administrados crónicamente llegan en cierta proporción al feto (excepto la insulina y la heparina), por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo *a priori*.

La placenta tiene actividad metabólica que puede proteger al feto degradando los fármacos a productos inactivos, o puede originar metabolitos tóxicos, teratógenos, mutágenos o carcinógenos (como el benzopireno en las mujeres fumadoras). Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar a los fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano de excreción y evitando la acumulación de los fármacos en el feto; sin embargo, pueden acumularse los metabolitos polares formados en el feto. En el hígado fetal se han detectado CYP3A7 (que es un citocromo específico fetal), CYP1A1, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A3 y CYP3A4, que pueden contribuir igualmente a desintoxicar y a formar metabolitos tóxicos. A los metabolitos tóxicos, como los epóxidos, se atribuye la teratogénesis de la fenitoína o la carbamazepina, y los fetos homocigotos con disminución de la actividad epóxido hidrolasa tienen mayor riesgo de efectos teratógenos. La formación de metabolitos tóxicos podría ser mayor en fármacos como el alcohol o la fenitoína, que tienen una cinética dependiente de la dosis. La administración de fármacos inductores también facilitaría la formación de metabolitos tóxicos, lo que podría explicar la mayor teratogenicidad de algunas asociaciones de antiepilépticos. La inducción enzimática fetal se ha utilizado con fines terapéuticos; por ejemplo, la inducción de la glucuronil transferasa con fenobarbital en los niños con hiperbilirrubinemia o la inducción de la formación de surfactante con corticoides antes del parto. Por otra parte, la menor unión a las proteínas plasmáticas fetales y el mayor acceso a determinados tejidos como el SNC determinan que puedan alcanzarse concentraciones más elevadas que en la madre.

c) Fase del desarrollo. Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos dependen de la fase del desarrollo en la que actúen

sobre el feto (fig. 8-11). La acción teratógena de los fármacos puede ser inespecífica y afectar a los órganos que se encuentren en desarrollo en el momento en que actúen, y una diferencia de 1 o 2 días puede cambiar el patrón teratógeno. Otros fármacos afectan de forma específica a determinados órganos o tejidos (la talidomida, las extremidades, y el oído y la aminopterina, el SNC). Por ello, si la administración de litio se inicia cuando ha terminado el desarrollo del corazón o la de valproato cuando se ha cerrado el tubo neural, no se observarán estas características malformaciones. Una vez finalizada la organogénesis, los teratógenos pueden producir retraso del crecimiento intrauterino y modificar el tamaño y la función de un determinado órgano. Por ejemplo, son importantes los efectos de la cocaína, el crack y los antidepresivos sobre el desarrollo del SNC durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

d) Susceptibilidad genética. Las diferencias de susceptibilidad a los efectos teratógenos de los fármacos entre especies e individuos de una especie dependen de diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas genéticamente condicionadas. Por ejemplo, la talidomida o la azatioprina son teratógenas en el conejo, pero no en la rata. Estas diferencias dificultan la extrapolación de datos del animal al hombre y obligan a realizar los estudios de teratogenicidad, al menos, en dos especies animales. Si un fármaco no ha producido toxicidad en la rata ni el conejo, es poco probable que la produzca en el hombre, si bien los fármacos teratógenos en estas especies no siempre lo son en el hombre. Por ello, sólo los datos sobre efectos teratógenos observados en el hombre son concluyentes.

También dependen de factores farmacocinéticos que producen diferencias de concentraciones del agente teratógeno en los tejidos fetales. Es posible que el agente teratógeno no se forme o no alcance concentraciones suficientes en la madre, que no pase en cantidad suficiente a través de la placenta, que sea degradado por el feto, que su acción sea insuficiente o sea reparada por el embrión, o que no se den los factores permisivos, genéticos o ambientales necesarios para que se manifieste su acción.

e) Características fisiológicas y patológicas de la madre. Entre las fisiológicas destacan la edad (demasiado jóvenes o de edad avanzada) y el estado nutricional que condiciona el aporte de elementos orgánicos e inorgánicos al embrión. Las deficiencias generales reducen el crecimiento y aumentan la frecuencia de prematuridad y muerte fetal. Las deficiencias específicas pueden producir malformaciones. Los procesos patológicos que influyen en la teratogénesis de los fármacos pueden ser sistémicos (diabetes, hipertensión, toxemia y lupus), o afectar al útero o la placenta.

2. Efectos secundarios en el feto y el neonato

Los fármacos, además de producir malformaciones congénitas, pueden producir reacciones adversas similares a las del adulto que se manifestarán antes del parto o después de éste. Además, los efectos de los fármacos sobre la madre pueden repercutir sobre el feto. En la tabla 8-10 se citan los fármacos que pueden producir efectos secundarios en el feto o el neonato y que, por lo tanto, deben evitarse o utilizarse con precaución cuando se administran en el tercer trimestre del embarazo y, en especial, antes del parto. Deben evitarse cuando el riesgo es mayor que el beneficio o hay otras opciones terapéuticas más seguras.

En algunos casos la decisión es compleja; por ejemplo, una paciente con válvulas cardíacas artificiales necesita tratamiento anticoagulante, pero el tratamiento con warfarina durante el primer trimestre tiene un riesgo de malformaciones congénitas y durante el segundo y tercer trimestres, de hemorragias fetales, incluidas las hemorragias en el SNC; la heparina puede ser una opción, pero su administración crónica produce osteoporosis con riesgo de fracturas vertebrales.

Tabla 8-10. Ejemplos de fármacos que producen efectos secundarios en el feto o el neonato (especialmente en el tercer trimestre)

Fármaco	Motivo
1. Deben evitarse	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Coloración e hipoplasia dentarias
Sulfamidas	Riesgo de *kernicterus*
Anticoagulantes orales	Hemorragias fetales y neonatales
Ácido acetilsalicílico	Alteraciones de la coagulación, retraso en el cierre del *ductus* e inhibición del parto
Yodo radiactivo	Hipotiroidismo grave
Yoduros	Bocio
Antitiroideos	Bocio e hipotiroidismo
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica si hay déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Sulfonilureas	Hipoglucemia prolongada
Quinina	Trombocitopenia
Cloroquina	Retinopatía y ototoxicidad
Reserpina	Bradicardia, congestión nasal y somnolencia
2. Debe utilizarse con precaución	
Anestésicos generales	Sufrimiento fetal cuando hay hipotensión en la madre
Anestésicos locales	Bradicardia fetal, hipotensión materna y sufrimiento fetal
Opiáceos	Depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenobarbital	Depresión del SNC, síndrome de abstinencia y síndrome hemorrágico
Benzodiazepinas	Hipotonía, hipotermia, depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenitoína	Síndrome hemorrágico
β-bloqueantes	Bradicardia e hipoglucemia
β-adrenérgicos	Taquicardia y arritmias e hipotensión materna
Sulfato magnésico	Debilidad neuromuscular y somnolencia
Tiazidas	Alteraciones electrolíticas y trombocitopenia
Diazóxido	Disminución del tono uterino e hiperglucemia
Litio	Hipotonía e hiporreflexia, ¿bocio?
Fenotiazinas	Sedación, hipotermia y alteraciones extrapiramidales
Corticoides	¿Insuficiencia suprarrenal?

3. Efectos terapéuticos

Los fármacos que llegan al feto a través de la madre pueden producir también efectos terapéuticos. Se ha recomendado la administración de betametasona o dexametasona por vía intramuscular a la madre cuando haya riesgo de parto prematuro en fetos de 24 a 34 semanas, ya que reduce la mor-

bimortalidad neonatal y aumenta la eficacia de la terapia posnatal con surfactante pulmonar. Otros ejemplos de terapia fetal son: *a)* el tratamiento de taquiarritmias fetales con diversos antiarrítmicos administrados a la madre o al feto; *b)* el tratamiento del polihidramnios con indometacina; *c)* el tratamiento de la trombocitopenia con transfusiones de plaquetas al feto y administración de corticoides e IgG a la madre, y *d)* el tratamiento de la hipoplasia adrenal congénita con dexametasona. También se ha recomendado la administración de vitamina K a la madre tratada con antiepilépticos inductores, como la fenitoína, para reducir el riesgo de síndrome hemorrágico del neonato, y la administración de ácido fólico para prevenir los defectos del desarrollo del tubo neural.

B. INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La mujer embarazada se considera como una «huérfana terapéutica», de la que con frecuencia se carece de la adecuada información para un correcto tratamiento, debido a que se excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgos al feto. Hay dos factores por los que deben realizarse estudios específicos en la embarazada: por una parte, durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a los fármacos. De hecho, se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de numerosos fármacos no sólo porque la embarazada tenga miedo de tomar la medicación por los posibles riesgos para su hijo, sino porque el volumen de distribución y los aclaramientos renal y hepático suelen estar aumentados (tabla 8-11). Además, la edad de la embarazada ha aumentado, y es frecuente que el primer embarazo se produzca por encima de los 30 años y puede variar entre 10 y 50 años. Esto aumenta la frecuencia de mujeres con patologías previas al embarazo que requieren mantener el tratamiento crónico durante éste.

1. Cambios farmacocinéticos

Puede haber cambios en la concentración máxima y el tiempo en que se alcanza por cambios en la absorción, disminución de la unión a proteínas y aumento del volumen de distribución, pero los cambios más importantes son el aumento de la excreción renal y del metabolismo de los fármacos que puede producir ineficacia. Estos cambios se producen de forma gradual, se acentúan en el tercer trimestre del embarazo y vuelven a los valores basales unas semanas después del parto.

1.1. Absorción

Durante el embarazo se observa una disminución del 40% en la secreción ácida que eleva el pH gástrico, un alargamiento del tránsito intestinal (atribuido a un nivel menor de polipéptido pancreático) y un aumento del flujo sanguíneo intestinal por aumento del gasto cardíaco (aunque puede estar disminuido por estasis venosa). Sin embargo, aunque la absorción de la digoxina parece estar aumentada y la de la clorpromazina reducida, no se han descrito alteraciones clínicamente relevantes de la absorción de los fármacos por vía oral. Más importante suele ser la influencia de los vómitos y del reflujo gastroesofágico que suele haber en el embarazo. La acción de los fármacos inhalatorios (anestésicos y β_2-adrenérgicos) está aumentada por el incremento del volumen corriente, del volumen minuto y del flujo sanguíneo pulmonar en el 30%. La absorción intramuscular está aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardíaco, pero en el tercer trimestre del embarazo puede estar reducida en los glúteos por estasis.

Tabla 8-11. Cambios en el aclaramiento de algunos fármacos en el embarazo

Mecanismo de eliminación	Fármaco	Efecto sobre el aclaramiento
CYP3A4	Inhibidores de la proteasa	+27% a +140%
	Metadona	+200% (2.º trimestre)
	Midazolam	+300% (3.er trimestre)
	Nifedipino	+400% (3.er trimestre)
CYP2D6	Metoprolol	+390%
	Nortriptilina	+100%
CYP2C9	Fenitoína	Aumenta (3.er trimestre)
CYP1A2	Cafeína	–50% (2.º trimestre) a –66% (3.er trimestre)
	Teofilina	–14% (3.er trimestre)
CYP2C19	Poblacional	–50% (2.º y 3.er trimestre)
Glucuronidación	Lamotrigina	+122% a +333%
	Morfina	+70%
	Oxazepam	+160%
	Zidovudina	+47%
Excreción renal	Aminoglucósidos	Aumentado
	Ampicilina	+22% a +50%
	Atenolol	+38%
	Cefalosporinas	+31% a +42%
	Dalteparina	+64% a +100%
	Digoxina	+21%
	Enoxaparina	+46%
	Litio	+100%
	Piperacilina	+184%

1.2. Distribución

En el último trimestre del embarazo aumentan la volemia el 50%, el gasto cardíaco el 30% y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, pero no el hepático. El volumen plasmático, el líquido intersticial y el agua corporal total aumentan más de lo que corresponde al aumento de peso. El agua total aumenta en unos 8 L, de los que el 60% corresponde al feto, placenta y útero, y el 40% a otros tejidos maternos.

La unión a las proteínas plasmáticas disminuye debido a la reducción progresiva de la albúmina de 4,2 a 3,6 g/dL (fenobarbital, fenitoína y diazepam), a la disminución de la α_1-glucoproteína ácida (bupivacaína, lidocaína y penbutolol), al aumento de inhibidores endógenos como los ácidos grasos (diazepam, fenitoína, propranolol y valproato), a la disminución de la afinidad (salicilatos) o a la variación del volumen de distribución (teofilina). La disminución de la albúmina, más acusada que la de las proteínas totales o la α_1-glucoproteína ácida, se atribuye a disminución de la síntesis y aumento de su eliminación más que a dilución por aumento del volumen plasmático. Todos estos factores tienden a aumentar el volumen de distribución (tabla 8-11) y reducir las concentraciones plasmáticas totales, aunque la concentración de fármaco libre puede ser similar.

1.3. Excreción

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan el 50% al final del primer trimestre, pero pueden normalizarse en el tercero. El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento del aclaramiento de creatinina y del aclaramiento de los fármacos que se excretan por el riñón, como por ejemplo ampicilina, piperacilina y cefalosporinas, atenolol y sotalol, aminoglucósidos, litio o digoxina, así como la dalteparina y la enoxaparina (tabla 8-11). Este aumento se observa especialmente en el segundo trimestre del embarazo. Los estrógenos pueden producir colestasis que reduce la eliminación biliar de la rifampicina.

1.4. Metabolismo

Durante el embarazo se produce un aumento de estradiol de más de 100 veces y de progesterona de 3-5 veces que influyen en el metabolismo de los fármacos. Aumenta de forma progresiva el metabolismo de fármacos que dependen del CYP3A4 (p. ej., cortisol, inhibidores de la proteasa, metadona, metronidazol, midazolam, nifedipino), de CYP2D6 (metoprolol, nortriptilina) y de CYP2C9 (fenitoína), mientras que puede disminuir el mediado por el CYP1E1 (cafeína) y por el CYP2C19. También aumenta la glucuronidación (betametasona, lamotrigina, morfina, oxazepam, zidovudina), mientras que puede reducir el metabolismo mediado por la xantinooxidasa y la *N*-acetiltransferasa (tabla 8-11). No varía el flujo sanguíneo hepático ni, por lo tanto, el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción.

La mayor actividad del CYP3A4, especialmente en el tercer trimestre, se atribuye a la acción inductora de estrógenos y progesterona sobre el receptor pregnano X. El aclaramiento del midazolam y del nifedipino puede aumentar 3-4 veces en el tercer trimestre. El de la metadona aumenta al doble en el segundo semestre y puede ser causa de síndrome de abstinencia. El metabolismo mediante el CYP2D6 aumenta en los metabolizadores normales, en especial en el tercer trimestre, mientras que puede disminuir en los metabolizadores lentos. El metabolismo del CYP2C9 aumenta en el tercer trimestre, pero las concentraciones totales de fenitoína pueden disminuir antes como consecuencia de la reducción en la unión a la albúmina del plasma.

Por el contrario, disminuye el metabolismo mediante el CYP1A2 a un 65% en el tercer trimestre, lo que hace que el aclaramiento de la cafeína descienda a la mitad en el segundo trimestre y a la tercera parte en el tercero. El aclaramiento de la teofilina también está reducido, pero la disminución en la unión a las proteínas y el aumento del aclaramiento renal lo compensan en gran parte. El metabolismo mediante el CYP2C19 puede estar reducido al 50% en el tercer trimestre; sin embargo, aumenta el paso de proguanilo a cicloguanilo en un 60%. El aclaramiento de la lamotrigina que se elimina principalmente por glucuronidación aumenta al doble, lo que puede reducir el nivel a la mitad en el tercer trimestre y aumentar de nuevo a las 2 semanas después del parto. También aumenta el aclaramiento de la betametasona, sobre todo cuando hay gemelos, lo que puede hacer que sea ineficaz cuando se utiliza para prevenir el distrés respiratorio.

En conjunto, tanto el incumplimiento como el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento tienden a reducir las concentraciones plasmáticas, lo que puede ser causa de ineficacia y requerir mayores dosis de antibióticos, digoxina o antiepilépticos: el aumento del volumen de distribución requiere una dosis inicial mayor, mientras que el aumento del aclaramiento precisa una dosis de mantenimiento mayor. En las infecciones urinarias no se requiere un aumento de las dosis. Es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, revierten después del parto (unos en pocos días y otros en varias semanas) y que, si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, deberá reducirse tras el parto para evitar toxicidad.

2. Cambios farmacodinámicos

En el embarazo disminuye la acción de la heparina, por lo que se requieren dosis más altas. Hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina, y mayor sensibilidad a la acción de la insulina.

C. CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

1. Valoración del riesgo

Como regla general, durante el embarazo debe evitarse cualquier fármaco innecesario. Cuando sea necesario, debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratógenos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo. También es importante que la embarazada lo conozca. Un miedo irracional al efecto teratógeno de los fármacos puede llevar a la madre a no tomar la medicación y al médico a no prescribir fármacos necesarios o hacerlo a dosis insuficientes. Ambas actitudes, además de perjudicar a la madre pueden afectar al feto y llevar a interrupciones innecesarias de embarazos deseados, como sucedió en el desastre de Chernobyl.

Atendiendo a los efectos teratógenos descritos en animales y en el hombre, los fármacos se clasifican de acuerdo con la FDA norteamericana en cinco clases de mayor a menor seguridad en el embarazo:

Clase A. Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo en el primer ni en el tercer trimestres. Por consiguiente, deben utilizarse cuando sean necesarios.

Clase B. Estudios en animales indican que no hay riesgo, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres, o bien los estudios en animales indican riesgo, pero estudios controlados en mujeres indican que no hay riesgo ni en el primer ni en el tercer trimestres. Por lo tanto, se utilizan cuando sean necesarios.

Clase C. Estudios en animales indican riesgo y no hay estudios controlados en mujeres, o bien no hay estudios en ani-

Tabla 8-12. Elección de fármacos durante el embarazo

Polimorfismo	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
1. Cardiovascular			
Arritmias	Digoxina (taquicardia fetal) y β-bloqueantes	Lidocaína, propafenona, propranolol, quinidina, sotalol y verapamilo	Amiodarona, fenitoína
Hipertensión	Metildopa y β-bloqueantes (metoprolol, propranolol). Hidralazina en crisis hipertensivas	Antagonistas del calcio. Nitroprusiato en crisis hipertensivas	Diuréticos, inhibidores de la ECA e inhibidores de la angiotensina II
Insuficiencia cardíaca	Digoxina	Tiazidas y furosemida	Ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, inhibidores de la angiotensina II
Tromboembolia	Heparinas de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico	Anticoagulantes orales (2.º trimestre) y estreptocinasa	Ácido acetilsalicílico (3.er trimestre), anticoagulantes orales (1.er trimestre y periparto) y estreptocinasa (parto)
2. Digestivo			
Diarrea	Soluciones electrolíticas y metilcelulosa	Loperamida	Anticolinérgicos
Dispepsia	Magaldrato	Ranitidina	—
Enfermedades intestinales inflamatorias	Mesalazina, sulfasalazina y corticoides	Azatioprina, metronidazol	Mercaptopurina, metotrexato
Estreñimiento	Laxantes de masa, supositorios de glicerina, lactulosa	Bisacodil	Aceite de parafina
Flatulencia	Simeticona	—	—
Náuseas y vómitos	Doxilamina + piridoxina, meclozina	Difenhidramina, dimenhidrinato, metoclopramida, fenotiazinas	Difenhidramina (3.er trimestre) y dimenhidrinato (3.er trimestre)
Úlcera péptica	Magaldrato y sucralfato	Ranitidina y omeprazol	Sales de bismuto, carbenoxolona, pirencepina y misoprostol
3. Infecciones (v. cap. 60, tabla 60-2)			
4. Respiratorio			
Asma	Corticoides inhalados, β-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina) inhalados, cromoglicato inhalado, ipratropio inhalado. Prednisona y prednisolona en las crisis	Teofilina	Formoterol y salmeterol, β-adrenérgicos no selectivos, nedocromilo y ketotifeno, antileucotrienos y anticuerpos monoclonales
Congestión nasal	Salino isotónico	Descongestionantes nasales tópicos	Descongestionantes nasales sistémicos
Rinitis alérgica	Beclometasona y budesonida tópicas, cromoglicato tópico. Antihistamínicos de primera generación sistémicos	Loratadina	—
Tos	Difenhidramina y codeína	Dextrometorfano	
5. SNC			
Ansiedad	Benzodiazepinas (tratamiento corto)	Benzodiazepinas (tratamiento largo)	—
Cefaleas			
Por tensión	Paracetamol	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico y otros AINE (3.er trimestre)
Migraña	Paracetamol y codeína	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, meclozina, metoclopramida, sumatriptán, β-bloqueantes y antidepresivos tricíclicos	Ergotamínicos
Dolor	Paracetamol y codeína	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, fentanilo, morfina y petidina	Ácido acetilsalicílico a dosis altas y próximos al parto, metamizol
Depresión	Antidepresivos tricíclicos, sertralina y citalopram	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina[a]	Inhibidores de la MAO y otros antidepresivos
Epilepsia	Benzodiazepinas. Sulfato magnésico en las convulsiones de la eclampsia	Otros antiepilépticos[a,b]	—
Esquizofrenia	Fenotiazinas	Haloperidol y otros neurolépticos[a]	

Continúa

Tabla 8-12. Elección de fármacos durante el embarazo *(cont.)*

Polimorfismo	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
Fiebre	Paracetamol	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico y otros AINE (3.er trimestre)
Insomnio	Difenhidramina, dimenhidrinato y benzodiazepinas (tratamientos cortos)	—	—
Neuralgia del trigémino	Antidepresivos tricíclicos	Carbamazepina	—
Trastorno bipolar	—	Litio, carbamazepina y valproato[a,b]	
6. Otros			
Acné	Eritromicina tópica, clindamicina tópica y peróxido de benzoato tópico	Eritromicina sistémica	Retinoides tópicos y sistémicos[c]
Anemia			
Ferropénica	Hierro	—	—
Por déficit de ácido fólico	Ácido fólico	—	—
Por déficit de B_{12}	Vitamina B_{12} y multivitaminas	—	—
Anemia perniciosa	Vitamina B_{12} + factor intrínseco	—	—
Anemia hemolítica	Corticoides, hierro y transfusiones	—	—
Antineoplásicos	—	Antibióticos y otros[d]	Antimetabolitos (1.er trimestre) e isótopos[d]
Diabetes	Insulina regular humana		Insulinas de acción prolongada. Insulinas de origen animal. Hipoglucemiantes orales
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo. β-bloqueantes (metoprolol, propranolol)	Metimazol y carbimazol	Yodo radiactivo
Hipotiroidismo	Levotiroxina	Liotironina	—
Inflamación	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco y corticoides	Azatioprina y ciclosporina	AINE (3.er trimestre), inhibidores de la COX-2, oro, d-penicilamina y metotrexato
Inmunosupresores	Corticoides	Azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenólico, interferón[a]	Anticuerpos monoclonales. Talidomida[c]
Lupus eritematoso	Corticoides	Azatioprina	Metotrexato

[a] Si la paciente está bien controlada con un determinado fármaco debería mantenerse el tratamiento.
[b] Es conveniente utilizar monoterapia y a las menores dosis posibles y, cuando se utilice valproato, es conveniente administrar ácido fólico periconcepcional para prevenir las alteraciones del tubo neural y evitar su asociación con carbamazepina.
[c] Están absolutamente contraindicadas durante el embarazo.
[d] Aunque el riesgo teratógeno de los antimetabolitos es mayor que el de los antibióticos, es importante mantener los protocolos antineoplásicos, por lo que deberá evitarse siempre que sea posible el embarazo.
Modificada de Schaeffer et al., 2007.

males ni en mujeres. Sólo deben utilizarse si el beneficio supera al riesgo.

Clase D. Hay un riesgo para el feto, pero el beneficio de su utilización en la embarazada compensa el riesgo (enfermedades graves en las que no hay otro tratamiento eficaz). Sólo deben utilizarse si el beneficio supera al riesgo.

Clase X. Estudios en animales, en mujeres o en ambos demuestran un riesgo inaceptable para el feto; o bien el riesgo para el feto es mayor que el beneficio de su utilización en la embarazada, o hay otros tratamientos igualmente eficaces y más seguros. No deben utilizarse en mujeres embarazadas ni en mujeres que puedan estarlo.

Con esta clasificación hay muy pocos fármacos cuya utilización pueda considerarse segura, ya que para la mayoría de ellos no hay datos suficientes para valorar su potencial teratógeno, en especial el de los fármacos de reciente comercialización. Por ejemplo, de 750 fármacos de uso habitual, sólo el 2%, en su mayor parte vitaminas, se considera A y el 18% B, la mayor parte se considera C (49%), el 22% D y el 6% X. En la clasificación sueca se consideran seguros también los fármacos que se utilizan ampliamente sin presentar efectos teratógenos, aunque no haya estudios controlados que lo demuestren.

En la tabla 8-9 se indican los fármacos que deberían evitarse o utilizarse con precaución en el primer trimestre del embarazo, por el riesgo de embriopatías; en la tabla 8-10 los fármacos que deberían evitarse o utilizarse con precaución en el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de producir efectos secundarios en el feto o el neonato, y en la tabla 8-12 se indican algunos fármacos a modo de ejemplo que

deben preferirse (porque no tengan riesgo o el riesgo sea inferior al beneficio) y deben evitarse (porque tengan un elevado riesgo o haya otras opciones más adecuadas) durante el embarazo. Como se refleja en la tabla 8-11, hay numerosos fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden disminuir durante el embarazo (en el primer y segundo trimestres los que se eliminan por el riñón y en el tercer trimestre los que se eliminan por metabolismo), por lo que pueden requerirse dosis de mantenimiento mayores que deberán reajustarse tras el parto.

2. Vigilancia e identificación de los efectos teratógenos

La identificación y el control de los efectos teratógenos de los fármacos requieren la recogida de los datos necesarios para establecer una relación causal: *a)* antecedentes familiares de malformaciones, profesión, ocupación y hábitos (tabaco, alcohol y drogas); *b)* los medicamentos ingeridos durante el embarazo, prescritos o no, y el momento en que se tomaron, y *c)* las incidencias de los embarazos anteriores (abortos, partos prematuros, muerte perinatal, malformaciones). Debe calcularse con la mayor precisión la fecha de concepción para estimar si los fármacos se administraron en el período de organogénesis. Si el fármaco es teratógeno (tabla 8-9), debe vigilarse el desarrollo del feto mediante ecografía. Finalmente, debe examinarse al neonato y notificar con detalle cualquier malformación.

3. Pautas generales de utilización de los fármacos en el embarazo

Hay dos aspectos básicos que deben tenerse en cuenta: *a)* el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer embarazada advierta que lo está y acuda a la visita médica, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas, y *b)* el miedo infundado o «supersticioso» a la acción teratógena de los fármacos no debe impedir el tratamiento adecuado de la embarazada, por lo que debe valorarse de forma individual el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos. Las normas básicas para la utilización de los fármacos en la embarazada son:

a) Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer en edad fértil en la que se instaura un tratamiento.
b) Prescribir medicamentos sólo si son necesarios.
c) Luchar contra la autoprescripción y los hábitos tóxicos.
d) No considerar inocuo ningún fármaco.
e) Valorar el binomio beneficio-riesgo.
f) Elegir los fármacos mejor conocidos y más seguros.
g) Evitar fármacos recién comercializados.
h) Utilizar las menores dosis eficaces.
i) Tener en cuenta los cambios farmacocinéticos que se producen durante el embarazo y su desaparición después del parto.
j) Tener en cuenta que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del feto no tienen que ser iguales a las de la madre.

V. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

A. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS DURANTE LA LACTANCIA

Un alto porcentaje de madres da de mamar a sus hijos en los primeros meses de vida. Esta lactancia natural aporta un beneficio afectivo, nutritivo e inmunitario. La mayoría de los fármacos administrados a la madre pueden pasar en mayor o menor proporción a la leche y, a través de ella, al lactante. El riesgo para el niño puede ser: *a)* efectos tóxicos dependientes de la dosis, *b)* efectos idiosincrásicos no relacionados con la dosis y *c)* efectos desconocidos derivados del contacto prolongado con fármacos de uso no habitual en el neonato.

1. Efectos tóxicos dependientes de la dosis

Los efectos tóxicos de tipo dependiente de la dosis dependen de la concentración del fármaco que se alcance en los tejidos del lactante y de la toxicidad del fármaco. La concentración que alcanzan los fármacos en el neonato a través de la lactancia depende de cuatro factores: *a)* la concentración que se alcance en la madre; *b)* el paso a la leche; *c)* el acceso al lactante, y *d)* su capacidad de eliminar el fármaco.

a) Concentración materna. La concentración materna depende del conjunto de factores farmacocinéticos explicados en los capítulos 4 y 6. El paso del fármaco al neonato puede reducirse si la lactancia se produce inmediatamente antes de administrar el fármaco. Recuérdese que hay fármacos cuyas concentraciones disminuyen durante el embarazo, por lo que es posible que se haya aumentado la dosis (p. ej., fenitoína y fenobarbital); si estas dosis no se reducen tras el parto, puede haber concentraciones maternas excesivas.

b) Paso a la leche. El paso del fármaco a la leche se produce principalmente por difusión pasiva, y ésta será mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad, y menor su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. Como la leche es ligeramente más ácida que el plasma, los fármacos ácidos tendrán concentraciones menores, los neutros similares y los básicos más altas en la leche que en el plasma (fig. 8-12). La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y los lípidos de la leche. La concentración total de proteínas y la concentración de albúmina es más baja, por lo que los fármacos que se unen de forma importante a esta proteína alcanzarán concentraciones más bajas en la leche que en el plasma. Por el contrario, la concentración de proteínas específicas de la leche (caseína, lactalbúmina y lactoglobulina) es particularmente alta en el calostro de los primeros días, y disminuye rápidamente en 2 semanas, por lo que los fármacos que se unan a estas proteínas alcanzarán

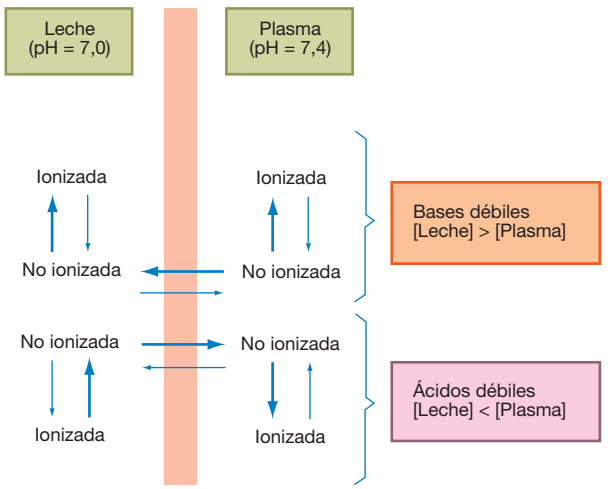


Figura 8-12. Influencia de las diferencias de pH leche-plasma sobre el grado de ionización y sobre el paso de los fármacos del plasma a la leche. Obsérvese que mientras las bases débiles se concentran en la leche, los fármacos débiles estarán más diluidos.

concentraciones más altas en ese período. Los lípidos de la leche son mínimos en el calostro y aumentan durante el primer mes, acompañándose de un aumento de la concentración en la leche de fármacos liposolubles, como fenitoína o diazepam. Algunos fármacos, como los yoduros, pasan a la leche mediante transporte activo, alcanzando concentraciones más altas de las que cabría esperar de su liposolubilidad, unión a proteínas o grado de ionización. El paso a la leche se valora por el cociente leche/plasma, teniendo en cuenta que:

α) El cociente leche/plasma debe determinarse en equilibrio.

β) Las concentraciones plasmáticas fluctúan a lo largo de un intervalo de administración y no son necesariamente paralelas a las de la leche, por lo que debe utilizarse el cociente de las AUC de las concentraciones en leche y plasma.

γ) Para un mismo cociente leche/plasma, la cantidad de fármaco que pasa a la leche es tanto menor cuanto mayor es su volumen de distribución. Por ejemplo, aunque el cociente leche/plasma de la morfina sea de 2,5, sólo el 0,4% de la dosis materna se excreta por la leche.

c) Acceso al lactante. La cantidad de fármaco que accede al neonato depende del volumen de leche que se segrega y que se ingiere, así como de la biodisponibilidad del fármaco por vía oral en el lactante. La secreción de leche es inhibida por factores que reducen la secreción de prolactina (bromocriptina, dienoestrol, estradiol, estilbestrol, anticonceptivos con estrógenos y gestágenos, piridoxina y tiazidas) y de oxitocina (ansiedad, tabaco, alcohol y falta de vigor en la succión). Por el contrario, las fenotiazinas, las anfetaminas, la metildopa y la teofilina pueden aumentar la secreción de leche. La ingesta habitual de leche es de unos 150 mL/kg/día, aunque puede estar reducida por fármacos que producen debilidad o sopor en el lactante. La cantidad de fármaco ingerida diariamente por el lactante (que se suele expresar como porcentaje de la dosis diaria materna) se calcula a partir de la concentración materna, el cociente leche/plasma y el volumen de leche ingerida por el lactante:

$$\text{Cantidad ingerida} = \text{Concentración materna} \times \text{Cociente leche/plasma} \times \text{Volumen de leche ingerido}$$

Esta cantidad ingerida por el lactante se suele expresar como dosis relativa, es decir, como un porcentaje de la dosis materna:

$$\text{Dosis relativa (\%)} = \frac{\text{Cantidad diaria ingerida por el niño/peso del niño}}{\text{Dosis diaria administrada a la madre/peso de la madre}} \times 100$$

d) Características farmacocinéticas del lactante. La mayoría de los fármacos alcanzan concentraciones en la leche notablemente inferiores a las del plasma de la madre y el porcentaje de la dosis materna que recibe el neonato suele ser inferior al 2%. No obstante, la inmadurez del neonato en sus primeras semanas de vida determina que la excreción renal o metabólica de los fármacos esté muy reducida, por lo que puede producirse una acumulación mayor que en la madre y alcanzar niveles tóxicos. La acumulación es mayor en los neonatos prematuros o con enfermedad renal o cardíaca; la deshidratación produce altas concentraciones séricas de los fármacos hidrosolubles y la acidosis facilita el acceso al SNC del ácido acetilsalicílico o de los barbitúricos. Por el contrario, el riesgo de acumulación es tanto menor cuanto mayor es la edad del lactante.

e) Toxicidad del fármaco. Por último, hay que tener en cuenta la toxicidad del fármaco, ya que cuando su índice terapéutico es pequeño, como sucede con los citostáticos, bastan concentraciones relativamente bajas para provocar toxicidad.

2. Efectos idiosincrásicos y desconocidos

Los fármacos que llegan al niño a través de la leche pueden provocar reacciones de tipo idiosincrásico que no requieren altas concentraciones; por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, anemia hemolítica por nitrofurantoína en neonatos con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa o la acumulación selectiva de yodo en el tiroides.

Los estudios sobre la toxicidad de los fármacos que llegan al lactante a través de la leche son muy escasos y falta información sobre la mayoría de ellos. Debe tenerse una especial precaución en la utilización prolongada de hormonas, corticoides, citostáticos, fármacos inductores o inhibidores del metabolismo o psicofármacos que se sospeche que puedan afectar al crecimiento o al desarrollo psicomotor del niño.

B. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

1. Criterios generales

Una regla extrema sería que la mujer no tomase medicamentos durante la lactancia; y viceversa, que cuando la medicación fuese necesaria se evitase la lactancia. Sin embargo, a las madres que necesitan tratamiento no se les debe impedir la lactancia natural si el riesgo para el niño es poco probable. Por ello debe evaluarse en cada caso el beneficio del tratamiento para la madre y el riesgo del tratamiento y el beneficio de la lactancia para el niño. Deben evitarse los fármacos innecesarios, con riesgo conocido, o los fármacos sobre los que no hay información. Hay que evitar también la

Tabla 8-13. Utilización de los fármacos en la lactancia

Grupo terapéutico	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
1. Cardiovascular			
Antiarrítmicos	Quinidina, lidocaína y flecainida, propranolol y metoprolol, diltiazem y verapamilo	Disopiramida y procainamida. Sotalol	Amiodarona
Anticoagulantes	Heparina, ácido acetilsalicílico a dosis bajas	Warfarina[b] y acenocumarol	Fenindiona
Antihipertensivos	Metildopa[a], hidralazina[a], propranolol[a], metoprolol[a] y labetalol[a], nifedipino, nitrendipino, diltiazem y verapamilo	Captopril y enalapri[a], diazóxido	Inhibidores de la angiotensina II, prazosina
β-bloqueantes	Propranolol[a] y metoprolol[a]	Oxprenolol[a]	
Digitálicos	Digoxina[a]	—	Acebutolol[b], atenolol[c], nadolol[b] y sotalol[c]
Diuréticos	—	Furosemida e hidroclorotiazidas[a], espironolactona	— Clortalidona
2. Digestivo			
Antidiarreicos	Loperamida (tratamientos cortos)	Loperamida (tratamientos prolongados)	Atropina + difenoxilato
Antieméticos	Meclozina y domperidona[a]	Metoclopramida[b], fenotiazinas	Ciclicina
Antiulcerosos	Magaldrato y sucralfato. Famotidina[a] y nizatidina, omeprazol y pantoprazol	Ranitidina[b]	Cimetidina[c]
Enfermedades intestinales inflamatorias	Mesalazina	Sulfasalazina, corticoides rectales y sistémicos	Metotrexato
Laxantes	Laxantes de masa y bisacodilo	—	—
3. Respiratorio			
Antiasmáticos	Corticoides inhalados, salbutamol y terbutalina inhalados[a], ipratropio inhalado, cromoglicato inhalado, prednisona, prednisolona y metilprednisolona (tratamientos cortos)	Teofilina[c]. Prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Montelukast	β_2-adrenérgicos sistémicos, nedocromilo
Antihistamínicos	Loratadina, meclozina	—	—
Antitusígenos	Codeína y dextrometorfano (una dosis)	Codeína y dextrometorfano (dosis múltiples)	Otros antitusígenos
Expectorantes	Acetilcisteína, ambroxol, bromhexina	—	Yoduros
4. SNC			
Analgésicos	Paracetamol[b], ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico, codeína, fentanilo y morfina (tratamientos cortos)	Metamizol
Ansiolíticos e hipnóticos	Difenhidramina, temazepam (corto)[a]	Benzodiazepinas (tratamiento largo)	Barbitúricos y meprobamato
Antidepresivos	Amitriptilina[a], clorimipramina e imipramina[a], sertralina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina	—	Doxepina, IMAO y fluoxetina[b]
Antiepilépticos	Valproato[a]	Carbamazepina, fenitoína[b] y otros antiepilépticos	Fenobarbital[c], primidona, benzodiazepinas y etosuximida[c]
Antipsicóticos	Levomepromazina y perfenazina[a]	Clorpromazina[a,b] y haloperidol[a]. Clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona	—
Trastorno bipolar	Valproato[a]	Carbamazepina[b], litio	—
5. Antiinfecciosos (v. cap. sobre antiinfecciosos)			
6. Otros			
Anticonceptivos	Gestágenos a bajas dosis	Etinilestradiol + gestágenos a bajas dosis	—

Continúa

Tabla 8-13. Utilización de los fármacos en la lactancia *(cont.)*

Grupo terapéutico	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
Antidiabéticos	Insulina humana	Metformina, glibenclamida	Otros hipoglucemiantes orales
Antiinflamatorios	Ibuprofeno[a], flurbiprofeno[a]	Diclofenaco, prednisona, prednisolona y metilprednisolona, sulfasalazina	Inhibidores selectivos de la COX-2, indometazina, fenilbutazona, metamizol
Antimigrañosos	Paracetamol, ibuprofeno, codeína, cafeína	Ácido acetilsalicílico, dihidroergotamina, sumatriptán	—
Antineoplásicos	—	—	Antineoplásicos, isótopos radiactivos
Hierro	Sulfato ferroso	—	—
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo[a]	Carbimazol[c], metimazol[b] y yodo (260 µg/día)	
Hipotiroidismo	Tiroxina[b]	Propiltiouracilo[a]	Carbimazol[c], metimazol[b] y yodo
Inmunosupresores	—	Azatioprina[a], mercaptopurina, ciclosporina, interferones, tacrolimus, etanercept	
Vitaminas	Vitamina A (dosis bajas), vitamina D (dosis bajas), complejo B, ácido ascórbico, ácido fólico	—	—

[a] Concentración en el recién nacido de 34 a 44 semanas menor del 10% de la de la madre.
[b] Entre el 10 y el 50%.
[c] Superior al 50%. Estas concentraciones pueden ser mayores en el prematuro < 34 semanas y menores en el niño mayor de 44 semanas.
Modificada de Begg et al., 1997, y Schaeffer et al., 2007.

automedicación (incluidas sustancias aplicadas localmente sobre el pecho), el tabaco, el café y el alcohol. Cuando la medicación de la madre es necesaria, pueden plantearse tres situaciones:

a) Pacientes en tratamiento crónico con una medicación eficaz que van a iniciar la lactancia. Debe plantearse si se dispone de otra medicación con igual eficacia pero con menor riesgo para el niño y, si no es así, valorar si el riesgo es menor que el beneficio de la lactancia.

b) Pacientes en las que se va a iniciar un tratamiento durante la lactancia. A igualdad de eficacia debe elegirse el tratamiento más seguro para el niño. Si no lo hay, y es un tratamiento de corta duración, debe plantearse la interrupción de la lactancia durante ese tiempo, y si es de larga duración, hay que interrumpir la lactancia.

c) Aparición de un cuadro de toxicidad en el lactante atribuible a la medicación tomada por la madre. Debe plantearse si hay otra medicación igualmente eficaz con menor riesgo para el niño, y si no la hay, debe interrumpirse la lactancia.

2. Valoración del riesgo

Pueden considerarse *seguros,* y por lo tanto compatibles con la lactancia, los fármacos que se administran a la madre por vía tópica u oral y no se absorben (nistatina, antiácidos); los fármacos que no pasan a la leche (heparina, insulina, warfarina) o pasan en cantidades mínimas (cefalosporinas, cloroquina, digoxina, hidralazina, metildopa, propranolol y verapamilo), los que no se absorben por vía oral en el lactante (vancomicina, adrenalina y noradrenalina) y los que, ampliamente utilizados durante la lactancia, no han originado reacciones adversas a pesar de alcanzar concentraciones detectables en el niño (ácido fólico, anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos en tratamientos cortos, antitusígenos en dosis únicas, hormonas tiroideas, macrólidos, metoclopramida, nitrofurantoína excepto si hay déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa [G-6-PD], paracetamol en tratamientos cortos, ácido acetilsalicílico en tratamientos cortos y a dosis bajas, benzodiazepinas en tratamiento discontinuo, penicilinas, vitamina A o D a dosis bajas, o vitamina C).

Deben utilizarse con *precaución,* es decir, valorando si las ventajas de la lactancia compensan los riesgos para el niño, los fármacos para los que no hay suficiente información (más del 50% de los fármacos) o los que alcanzan altas concentraciones aunque no se hayan descrito efectos adversos (amiodarona, β-bloqueantes excepto propranolol, clortalidona, etosuximida e isoniazida).

Finalmente, están *contraindicados* —es decir, debe suspenderse la medicación o la lactancia— los fármacos para los que se han descrito efectos secundarios en el lactante, aquellos cuyo uso en el neonato está contraindicado o que no se utilizan habitualmente en el lactante, los que pueden provocar anemia hemolítica cuando hay déficit de G-6-PD (v. cap. 7) y los que inhiben la secreción de leche. En general se consideran contraindicados los antineoplásicos, los inmunosupresores, los ergotamínicos, el oro, el yodo, el litio, los radioisótopos, las drogas de abuso y algunos antibióticos. En la tabla 8-13 se citan los fármacos que se pueden utilizar sin riesgo durante la lactancia, los que deben valorarse si el beneficio de la lactancia compensa el riesgo y los que hay que evitar.

BIBLIOGRAFÍA

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Tucker GT. Variability in human drug response. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999.

Factores genéticos y ambientales

Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of adverse drug reactions. En: Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. Nueva York: Taylor and Francis; 2006. p. 65-89.

Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. Clin Pharmacokinet. 1990;19:32-43.

Benítez J. Role of phenotyping and genotyping in the measurement of variability in human drug response. En: Tucker GT, editor. Variability in human drug response. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999. p. 231-8.

Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: current status. Clin Pharmacokinet. 1998;35:83-94.

Chen M, Bertino JS, Berg MJ, Nafziger AN. Pharmacological differences between men and women. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 325-38.

Chen ML. Ethnic or racial differences revised: impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2006;45:957-64.

Danesi R, Di Paolo A, Del Tacca M, De braud F. Pharmacogenetic in oncology. En: Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. Nueva York: Taylor and Francis; 2006. p. 129-153.

Ensom MHH, Blouin RA. Dietary influences on drug disposition. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 241-56.

Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2001;2:9-39.

Flockhart DA, Bertilsson L. Clinical pharmacogenetics. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 179-95.

Foster MW, Sharp RR, Mulvihill JJ. Pharmacogenetics, race, and ethnicity: social identities and individualized medical care. Ther Drug Monit. 2001;23:232-8.

Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet. 1997;33:79-90.

Fromm MF. Importance of p-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:423-9.

Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. Pharmacol Rev. 2006;58:521-90.

Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. Nueva York: Taylor and Francis; 2006.

Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. Clin Pharmacokinet. 2003;42:1071-88.

Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci. 1999;20:342-9.

Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its implications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:193-2004.

Linder MW, Evans WE, McLeod HL. Application of pharmacogenetic principles to clinical pharmacology. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 165-85.

Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (p-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2004;75:13-33.

Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J, Mrozikiewicz PM, Niewinski P, Brockmoller J, et al. Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. J Mol Med. 2003;81:154-67.

Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet. 2000;356:1667-71.

Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. Trends Pharmacol Sci. 2001;22:298-305.

Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1999;37:213-55.

Sirot EJ, Van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Safety. 2006;29:735-68.

Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2003;42:107-21.

Wood AJJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. Clin Pharmacokinet. 1991;20:350-73.

Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: an update. Clin Pharmacokinet. 1999;36:425-38.

Niño

Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 2006;45:1077-97.

Cruz M, Peiré MA. Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs; 1999.

Fox E, Balis FM. Drug therapy inneonates and pediatric patients. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 359-73.

Jackz-Aigrain E, Choonara I. Paediatric clinical pharmacology. Nueva York: Taylor and Francis; 2006.

Maples HD, James LP, Stowe CD. Special pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in children. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 213-30.

Walson PD. Pediatric clinical pharmacology and therapeutics. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 127-71.

Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Anciano

Abernethy DR. Drug therapy in the elderly. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 375-88.

Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 173-223.

George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ. Drug therapy in old age. Chichester: Wiley; 1998.

Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1998;35:49-64.
Kinirons MT, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: an update. Clin Pharmacokinet. 1997;33:302-12.
Mayersohn M. Special pharmacokinetic considerations in the elderly. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editors. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics; 1992. 9-1 a 9-43.
Semla TP, Beizer JL, Highbee MD. Geriatric dosage handbook. Including monitoring, clinical recommendations and OBRA guidelines. 10.ª ed. Hudson: Lexi-Comp; 2005.

Embarazo

Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:989-1008.
Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. Ann Pharmacother. 2001;35:1485-9.
Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 6.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med. 1998;338: 1128-37.
Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. Obstet Gynecol. 1999;93:858-68.
Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 1997;33:328-43.
Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet. 1995;28:235-69.
Rayburn WF. Chronic medical disorders during pregnancy: guidelines for prescribing drugs. J Reprod Med. 1997;42:1-24.
Rubin P. Drug treatment during pregnancy. BMJ. 1998;317:1503-6.
Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alván G, Prame B, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. Drug Safety. 1996;14:69-77.
Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.
Stika CS, Frederiksen MC. Drug therapy in pregnant and nursing women. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 340-57.
Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004;43:487-514.
Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 75-126.
Ward RM. Pharmacological treatment of the fetus clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 1995;28:343-50.

Lactancia

Anderson PO. Drug use during breast-feeding. Clin Pharmacol. 1991;10: 594-624.
Anónimo. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001;108:776-89.
Begg EJ, Atkinson HC, Darlow BA. Guide to safety of drugs in breast feeding. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1701-23.
Bennett PN. Drugs and human lactation. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.
Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 6.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
Hale T. Drug therapy and breastfeeding from theory to clinical practice. Nueva York: CRC Press-Parthenon Pub; 2001.
Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

9 Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos

J.A. Armijo

I. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO RENAL

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

Los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en ocasiones con carácter preferente e incluso exclusivo, por lo que es previsible que en la enfermedad renal esté reducida su eliminación. Además, los fármacos que se excretan por el riñón alcanzan concentraciones en éste que pueden ser nefrotóxicas, lo que puede reducir aún más su eliminación. Por consiguiente, al utilizar los fármacos en la enfermedad renal se debe: *a)* evitar los nefrotóxicos; *b)* ajustar las dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño para evitar su acumulación, y *c)* vigilar la posible aparición de efectos tóxicos.

La alteración en la respuesta a los fármacos en el enfermo renal puede deberse a factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Aunque las alteraciones renales afectan principalmente a la excreción de los fármacos, también se producen alteraciones en su absorción, distribución y metabolismo.

a) Absorción. No suele estar afectada en los enfermos renales, pero las náuseas, vómitos, diarrea y edemas pueden reducir la absorción de algunos fármacos por vía oral. Los antiácidos y las resinas de intercambio iónico que se utilizan a veces en estos pacientes pueden tener mayor influencia sobre la absorción que la propia enfermedad renal. No obstante, es frecuente que la influencia de una menor absorción sobre las concentraciones plasmáticas sea neutralizada por la menor eliminación renal. La absorción intestinal de calcio está indirectamente reducida porque hay una menor formación de metabolitos activos de la vitamina D en el riñón. También está reducida la biodisponibilidad de la furosemida. Por el contrario, la absorción de propranolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno está aumentada por disminución de su primer paso hepático.

b) Distribución. En los enfermos renales puede haber alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de competidores e hipoalbuminemia que reducen la fijación de los fármacos y, como consecuencia, aumenta la concentración libre. Cuando se administran dosis únicas de fármacos que actúan con rapidez (p. ej., diazóxido o tiopental), puede producirse un aumento transitorio de los efectos, pero cuando la administración es crónica, la concentración libre vuelve a su valor inicial (v. fig. 4-17), por lo que no se alteran los efectos ni es preciso reducir la dosis de mantenimiento, como sucede en el caso del clofibrato, el diazepam, la fenitoína o el ácido valproico.

Afectan más a los fármacos ácidos (tabla 9-1) y a los neutros o básicos (tabla 9-2) que se unen a la albúmina. No afecta, e incluso puede estar aumentada, la unión de los fármacos básicos que se unen a la α_1-glucoproteína ácida y a las lipoproteínas, ya que estas proteínas pueden estar elevadas en la insuficiencia renal crónica, sobre todo si hay procesos inflamatorios. Las alteraciones funcionales pueden deberse a carbamilación y afectan a los fármacos que se unen al sitio I, mientras que los competidores (metabolitos y ácidos grasos) reducen la unión de los fármacos al sitio II. La diálisis elimina algunos competidores endógenos y aumenta la concentración de albúmina, corrigiendo la disminución en la unión a proteínas de fenilbutazona, fenitoína, furosemida, quinidina, salicilatos, sulfamidas, tiopental y ácido valproico. En el síndrome nefrótico, las alteraciones en la unión a proteínas se deben a hipoalbuminemia y acumulación de ácidos grasos, pero no parece que haya cambios en la capacidad de unión de la albúmina. Estas alteraciones afectan de forma clínicamente significativa a los fármacos que se unen de forma importante a la albúmina del plasma. Como se indicó en el capítulo 4, pueden aumentar el volumen de distribución cuando es grande y no se modifi-

Tabla 9-1. Fármacos ácidos cuya unión a proteínas plasmáticas está reducida en el paciente urémico

Ácido tienílico	Furosemida
Ácido valproico	Indapamida
Anfotericina B	Indometazina
Azapropazona	Metotrexato
Azlocilina	Naproxeno
Cefazolina	Penicilina G
Cefoxitina	Salicilatos
Ceftriaxona	Sulfadiazina
Clofibrato	Sulfametoxazol
Cloranfenicol	Teofilina
Diazóxido	Tiopental
Dicloxazolina	Tolfenámico
Diflunisal	Tolmetina
Doxicilina	Triptófano
Fenilbutazona	Warfarina
Fenitoína	Zomepiraco

Tabla 9-2. Alteraciones en la unión a proteínas de los fármacos neutros y básicos en el paciente urémico

Disminuye	No cambia	Aumenta
Diazepam	Carbamazepina	Aprindina
Digitoxina	Clonazepam	Cimetidina
Etomidato	Clorpromazina	Clonidina
Hidrocortisona	Dapsona	Disopiramida
Midazolam	Dextropropoxifeno	Fentanilo
Papaverina	Digitoxina	Lidocaína
Prednisolona	Fluoxetina	Morfina
Propranolol	Maprotilina	Moxaprindina
Teofilina	Metoclopramida	Oxazepam
Triamtereno	Pindolol	Propafenona
	Prazosina	Propranolol
	Propranolol	Quinidina
	Quinidina	Zolpidem
	Tertatolol	
	Trimetoprima	
	d-tubocurarina	
	Verapamilo	

Tabla 9-3. Fármacos con metabolitos activos de eliminación preferentemente renal

Fármaco	Metabolito	Riesgo
Acebutolol	Diacetolol	Mayor efecto
Alopurinol	Oxipurinol	Erupción cutánea
Clofibrato	Ácido clofíbrico	Debilidad muscular
Clorpropamida	Hidroximetabolitos	Mayor efecto
Dextropropoxifeno	Dextronorpropoxifeno	Cardiotoxicidad
Fenilbutazona	Oxifenbutazona	
Lidocaína	Glicinexilidida	Neuropatía
Nitrofurantoína	?	Neuritis periférica
Nitroprusiato	Tiocianato	Anorexia, espasmos musculares, desorientación y psicosis
Petidina	Norpetidina	Estupor y convulsiones
Procainamida	N-acetilprocainamida	Mayor efecto
Sulfadiazina	Acetilsulfadiazina	Náuseas, vómitos y erupción cutánea

ca la unión a los tejidos (v. cap. 4, IV, 3.3) y el aclaramiento de los fármacos que tienen una fracción de extracción baja, como la fenitoína (v. cap. 4, V, 3.6). En general, no suele estar alterado el volumen de distribución, pero puede estar reducido por disminución de la unión a los tejidos (p. ej., el de la digoxina por disminución de la ATPasa a la que se fija en los tejidos) y aumentado por disminución de la unión a la albúmina del plasma (p. ej., fenitoína). La disminución en la unión a la albúmina puede aumentar el aclaramiento de los fármacos con eliminación restrictiva, como la fenitoína, reduciendo su concentración total (v. cap. 4). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, ya que, por ejemplo, un bajo nivel total puede dar la falsa impresión de que el tratamiento es insuficiente (cuando no lo es, ya que la concentración libre se mantiene) y el aumento de la dosis para corregir ese nivel total falsamente insuficiente aumentará el nivel libre provocando una intoxicación.

c) Metabolismo. La disminución del metabolismo puede ser directa (p. ej., la del metabolismo de algunos fármacos, como la vitamina D, la insulina o el imipenem en el parénquima renal) o indirecta (p. ej., secundaria a la acumulación de metabolitos activos o inactivos que inhiban el metabolismo hepático del fármaco original). Asimismo, está disminuida la excreción renal de metabolitos activos, que pueden producir toxicidad aunque el metabolismo y las concentraciones séricas del fármaco original no estén alterados (tabla 9-3).

La insulina se filtra por el glomérulo, accede a las células del túbulo y allí se metaboliza el 50% de la insulina endógena; por ello, las necesidades de insulina están reducidas en los enfermos renales, en los que este metabolismo está disminuido. Con el imipenem sucede algo similar y por ello se utiliza la cilastatina, un inhibidor de las peptidasas tubulares para prolongar su efecto.

En el hígado disminuye el metabolismo de los fármacos por reducción (p. ej., hidrocortisona), acetilación (p. ej., procainamida), por esterasas plasmáticas (p. ej., procaína) y por peptidasas tisulares (p. ej., insulina); sin embargo, no se afectan los procesos oxidativos (p. ej., fenitoína), la glucuronidación (p. ej., hidrocotisona), la sulfatación (p. ej., paracetamol) ni la O-metilación (p. ej., metildopa). Aunque las alteraciones del metabolismo de los fármacos en la enfermedad renal no suelen considerarse importantes, se ha descrito una disminución del aclaramiento no renal mayor de un 50% para el verapamilo, aciclovir, procainamida, cimetidina, moxalactam, metoclopramida e imipenem, que pueden obligar a reducir la dosis. No está claro cuánto debe reducirse el aclaramiento de creatinina para que se afecte el metabolismo de los fármacos, pero el de la procainamida disminuye cuando es inferior a 25 mL/min.

d) Excreción renal. Los fármacos se filtran en el glomérulo y pueden segregarse de forma activa o reabsorberse en el túbulo. La insuficiencia renal afecta sobre todo a los fármacos que se excretan preferentemente por la orina en forma inalterada (p. ej., los aminoglucósidos), y afecta menos a los que tienen otras vías de excreción (p. ej., digoxina) y nada a los que se excretan preferentemente por otras vías (p. ej., rifampicina). La influencia de la enfermedad renal es particularmente intensa cuando el fármaco es nefrotóxico, ya que al reducir aún más la función renal, multiplica la acumulación y la toxicidad del fármaco (tabla 9-4).

Asimismo, se han descrito numerosas proteínas transportadoras en las células tubulares renales (glucoproteína P, seis proteínas transportadoras, cinco transportadores de cationes y nueve transportadores de aniones orgánicos). La secreción activa, como se vio en el capítulo 4 no es restrictiva, es decir, que no está influenciada por los cambios en la unión a las proteínas del plasma, pero sí por otras sustancias que utilicen el mismo transportador. Por ejemplo, la secreción del metotrexato se reduce a la mitad en presencia de salicilatos y la eficacia de algunos diuréticos ácidos disminuye en la insuficiencia renal por disminu-

Tabla 9-4. Ejemplos de fármacos nefrotóxicos y no nefrotóxicos con elevada excreción renal

Nefrotóxicos	No nefrotóxicos
1. Excretados por la orina en más del 90% de forma inalterada	
Aminoglucósidos	Cefalosporinas
Cefalotina	Atenolol
Litio	Penicilinas
Metotrexato	
2. Excretados preferentemente por la orina de forma inalterada y con un bajo índice terapéutico	
Vancomicina	Digoxina
Cefaloridina	Etambutol
Cisplatino	

ción de su filtración y porque el aumento de ácidos orgánicos endógenos compite por su entrada a la célula tubular. Entre las bases, la cimetidina y la trimetoprima compiten con la secreción de creatinina reduciendo el aclaramiento de creatinina sin que haya una lesión renal, lo que dificulta la valoración de la función renal. La secreción de digoxina es inhibida por diuréticos como la espironolactona. La reabsorción tubular depende principalmente del pH urinario, la orina ácida reduce la eliminación de ácidos débiles con pK_a entre 3,0 y 7,5, como los salicilatos y el fenobarbital; por ello se alcaliniza la orina en las intoxicaciones. A su vez, aumenta la eliminación de bases débiles con un pK_a entre 5,0 y 11,3, como los antidepresivos tricíclicos (tabla 9-5). El litio es uno de los pocos fármacos que se reabsorbe mediante transporte activo.

1.2. Factores farmacodinámicos

En los enfermos renales está aumentado el efecto de los anticoagulantes y hay mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal por ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Está aumentado el riesgo de hiperpotasemia por ahorradores de potasio, de hipoglucemia por sulfonilureas, de acidosis por fenformina y hay mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos de la clorpromazina y a la acción depresora del sistema nervioso central (SNC) de opioides y sedantes. También existe un mayor riesgo de hipotensión al utilizar antihipertensivos en pacientes con depleción de volumen y de sobrecarga cardíaca por la retención de sodio y agua que producen los AINE. La acidosis facilita el paso al SNC de salicilatos y barbitúricos. Hay mayor sensibilidad a la acción nefrotóxica de los fármacos. Disminuye la eficacia de algunos diuréticos que acceden con mayor dificultad a su lugar de acción. El riesgo de intoxicación digitálica está aumentado por las mayores concentraciones séricas, pero la hiperpotasemia y la disminución de la fijación al miocardio pueden ocultar la toxicidad, que se pondrá de manifiesto cuando disminuyan estos factores mediante la diálisis.

Tabla 9-5. Fármacos cuya eliminación depende de la función tubular

1. Con secreción tubular

Ácidos	Bases
Acetazolamida	Amitriptilina
Acetilsalicílico	Anfetaminas
Bumetanida	Cloroquina
Cefalosporinas	Desimipramina
Clorpropamida	Dopamina
Espironolactona	Etambutol
Etacrínico	Fenfluramina
Fenilbutazona	Histamina
Fenobarbital	Imipramina
Furosemida	Meperidina
Indometacina	Metilnicotinamida
Metotrexato	Morfina
Nalidíxico	Nortriptilina
Nitrofurantoína	Procaína
Oxifenbutazona	Procainamida
Penicilinas	Quinidina
Probenecida	Quinina
Salicílico	Tetraetilamonio
Sulfamidas	Tiamina
Sulfinpirazona	
Tiazidas	

2. Con reabsorción pasiva tubular

Ácidos débiles	pK_a	Bases débiles	pK_a
Fenobarbital	7,2	Acebutolol	9,4
Salicilatos	3,5	Anfetamina	9,8
Sulfamidas	5-7	Antidepresivos tricíclicos	8-10
		Atenolol	9,6
		Efedrina	9,4
		Fenciclidina	9,4
		Mexiletina	9,0
		Quinina	
		Tocainida	

2. Nefrotoxicidad de los fármacos

Los fármacos pueden producir lesiones renales que afectan al glomérulo, el túbulo, el intersticio y los vasos, así como alteraciones funcionales (tabla 9-6). Los mecanismos pueden ser una agresión directa química o alérgica, y lesiones indirectas debidas a la precipitación del propio fármaco, de calcio o de ácido úrico. La mayoría de los efectos nefrotóxicos de los fármacos son reversibles cuando se suprime el tratamiento. Las alteraciones más importantes son la insuficiencia renal aguda y las lesiones tubulares.

Del 5 al 20% de los casos de insuficiencia renal aguda pueden deberse a fármacos. Los AINE la producen por su efecto hemodinámico intrarrenal secundario a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; también pueden producirla los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), como el captopril, por estenosis bilateral de las arterias renales; la insuficiencia renal aguda por AINE e IECA se observa

Tabla 9-6. Nefrotoxicidad de los fármacos

1. **Insuficiencia renal aguda**
   - AINE
   - Dextranos de bajo peso molecular (si hay hipovolemia o shock)
   - Diazóxido
   - Inhibidores de la ECA (hipovolemia)
   - Opioides (dosis altas)
2. **Lesión tubular**
   - Aminoglucósidos
   - Anfotericina B
   - Cefalotina
   - Ciclosporina
   - Cisplatino
   - Colistina
   - Contrastes radiológicos
   - Litio
   - Paracetamol
   - Polimixina B
3. **Lesión glomerular** (proteinuria, síndrome nefrótico o glomerulonefritis)
   - Captopril
   - Dapsona
   - Fenoprofeno
   - Halotano
   - Heroína
   - Hidralazina
   - Indometacina
   - Litio
   - Oro
   - Penicilamina
   - Piroxicam
   - Probenecida
   - Trimetadiona
4. **Nefritis intersticial y vasculitis**
   - AINE
   - Alopurinol
   - Cefalotina
   - Contrastes
   - Fenandiona
   - Meticilina
   - Metoxiflurano
   - Rifampicina
   - Sulfamidas
5. **Necrosis papilar**
   - Analgésicos (abuso crónico a altas dosis)
6. **Alteraciones de la función tubular**
   - Acetazolamida
   - Anfotericina B
   - Tetraciclinas caducadas
7. **Nefropatía obstructiva**
   - Aciclovir
   - Ciprofloxacino
   - Metotrexato
   - Sulfamidas
8. **Nefrocalcinosis**
   - Acetazolamida (uso crónico)
   - Vitamina D (sobredosis con hipercalciuria)
9. **Nefropatía por ácido úrico**
   - Citotóxicos (en linfomas y leucemias)
   - Tiazidas (con bajos pH urinarios)
10. **Retención de sodio y agua**
    - Carbenoxolona
    - Corticoides
    - Diazóxido
    - Esteroides androgénicos
    - Estrógenos
    - Fenilbutazona
    - Indometacina
11. **Retención de agua**
    - Carbamazepina
    - Clorpropamida
    - Tiazidas
12. **Poliuria**
    - Desmetilclortetraciclina
    - Dextropropoxifeno
    - Litio
    - Vitamina D
13. **Hiponatremia**
    - Carbamazepina
    - Ciclofosfamida
    - Clorpropamida
    - Morfina
    - Tolbutamida
    - Vincristina
14. **Hipernatremia**
    - Ampicilina (dosis altas)
    - Carbenicilina (dosis altas)
    - Penicilina G sódica (dosis altas)
15. **Hipopotasemia**
    - Anfotericina B
    - Carbenoxolona
    - Corticoides
    - Diuréticos perdedores de potasio
16. **Hiperpotasemia**
    - Diuréticos ahorradores de potasio
    - Inhibidores de la ECA
17. **Hipermagnesemia**
    - Sales de magnesio (antiácidos y laxantes)
18. **Acidosis**
    - Acetazolamida
    - Ácido nalidíxico
    - Fenformina
    - Isoniazida
    - Nitrofurantoína

con más frecuencia al comienzo del tratamiento y en pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal previa, enfermedad vascular renal, depleción de sodio, cuando toman diuréticos y ciclosporina, y en el anciano.

La lesión tubular es la más característica y suele ser dependiente de la dosis; como los fármacos que la producen suelen eliminarse por el riñón, se acumulan cuando hay lesión renal previa o como consecuencia de la nefrotoxicidad que pro-

ducen. La anfotericina B y el cisplatino producen una nefrotoxicidad previsible que actúa como factor limitante de la dosis que se puede administrar. La anfotericina B produce alteraciones renales en el 80% de los pacientes. Las polimixinas, los aminoglucósidos y el litio producen toxicidad cuando se utilizan dosis altas, está reducida su eliminación o coexisten otros factores nefrotóxicos. Del 6 al 26% de los pacientes tratados con aminoglucósidos presentan alteraciones renales, y se estima que el 50% de los casos de nefrotoxicidad por fármacos se debe a los aminoglucósidos. A su vez, el 5% de los pacientes con vancomicina presenta nefrotoxicidad, pero este porcentaje alcanza el 35% cuando se administra junto con aminoglucósidos. Los contrastes radiológicos producen nefrotoxicidad en el 0,6% de los pacientes, pero puede aumentar hasta el 80% en los ancianos, en especial cuando hay lesión renal previa. La ciclosporina afecta a los vasos, el glomérulo y el túbulo, y es más frecuente a dosis altas y cuando se asocia con ketoconazol, antagonistas del calcio y eritromicina, que inhiben su metabolismo.

Las alteraciones glomerulares pueden manifestarse como proteinuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis. La nefritis intersticial tiene un carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad (fenindiona y sulfamidas) o administración intermitente (rifampicina). La necrosis papilar por analgésicos se ha relacionado con el abuso crónico y a dosis altas, sin que esté bien establecido si hay diferencias entre ellos ni su mecanismo.

Además, los fármacos pueden provocar nefropatía obstructiva por precipitación del propio fármaco, de calcio y de ácido úrico, así como alteraciones hidroelectrolíticas que representen un riesgo en el enfermo renal; por ejemplo, retención de líquidos, hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia y acidosis.

3. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo renal

Los fármacos utilizados en un paciente con alteraciones renales deberían ser eficaces y seguros y no empeorar la función renal. Al valorar la utilización de un fármaco hay que tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico del fármaco y el riesgo de nefrotoxicidad. Las consecuencias más importantes de la enfermedad renal son la disminución del aclaramiento renal (que aumenta el nivel estable cuando se administran dosis múltiples) y el alargamiento de la semivida (que aumenta el tiempo que tarda en alcanzarse éste) (fig. 9-1 A). En la tabla 9-7 se indican los fármacos de uso más habitual que deben evitarse o utilizarse con precaución en el enfermo renal.

Cuando se administra una dosis única de un fármaco con excreción renal a un paciente con insuficiencia renal, las concentraciones máximas que se alcanzan son similares y, por tanto, también lo es la intensidad del efecto; sin embargo, el descenso de las concentraciones es más lento y, como consecuencia, aumenta la duración del efecto. Cuando se administran dosis múltiples, la cantidad eliminada en un intervalo de administración es menor y, por tanto, la acumulación de la siguiente dosis es mayor. La acumulación del fármaco será tanto mayor cuanto más elevado sea el porcentaje del fármaco que se elimina por el riñón (tabla 9-8); por ejemplo, la semivida de la gentamicina, que se elimina en más del 90% por el riñón, se alarga 15 veces (de 2,5 a 40 h) en el paciente anéfrico, mientras que la de la digoxina, que se elimina además por la bilis, se alarga cuatro veces (de 36 a 120 h).

Cuando el índice terapéutico es grande, es posible que la acumulación no llegue a alcanzar niveles tóxicos y, por lo tanto, que no sea necesario reducir la dosis, como sucede con las penicilinas o las cefalosporinas a dosis habituales. No obstante, cuando se utilizan dosis muy altas de penicilina en pacientes con función renal muy baja, pueden llegar a observarse efectos tóxicos no habituales, como convulsiones. Por el contrario, en los fármacos con un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, anfotericina B, digoxina o vancomicina, deben utilizarse necesariamente dosis más bajas (v. tablas en los capítulos correspondientes).

Los fármacos que se eliminan por el riñón alcanzan altas concentraciones en este órgano, por lo que es frecuente que puedan producir nefrotoxicidad. A su vez, la nefrotoxicidad reducirá la eliminación del fármaco, por lo que aumentarán su acumulación y sus efectos tóxicos. Por ejemplo, los aminoglucósidos pueden provocar nefrotoxicidad que puede no ser grave por sí misma, pero que, al aumentar las concentraciones séricas, pueden producir ototoxicidad irreversible.

4. Ajuste de la dosis de los fármacos en la insuficiencia renal

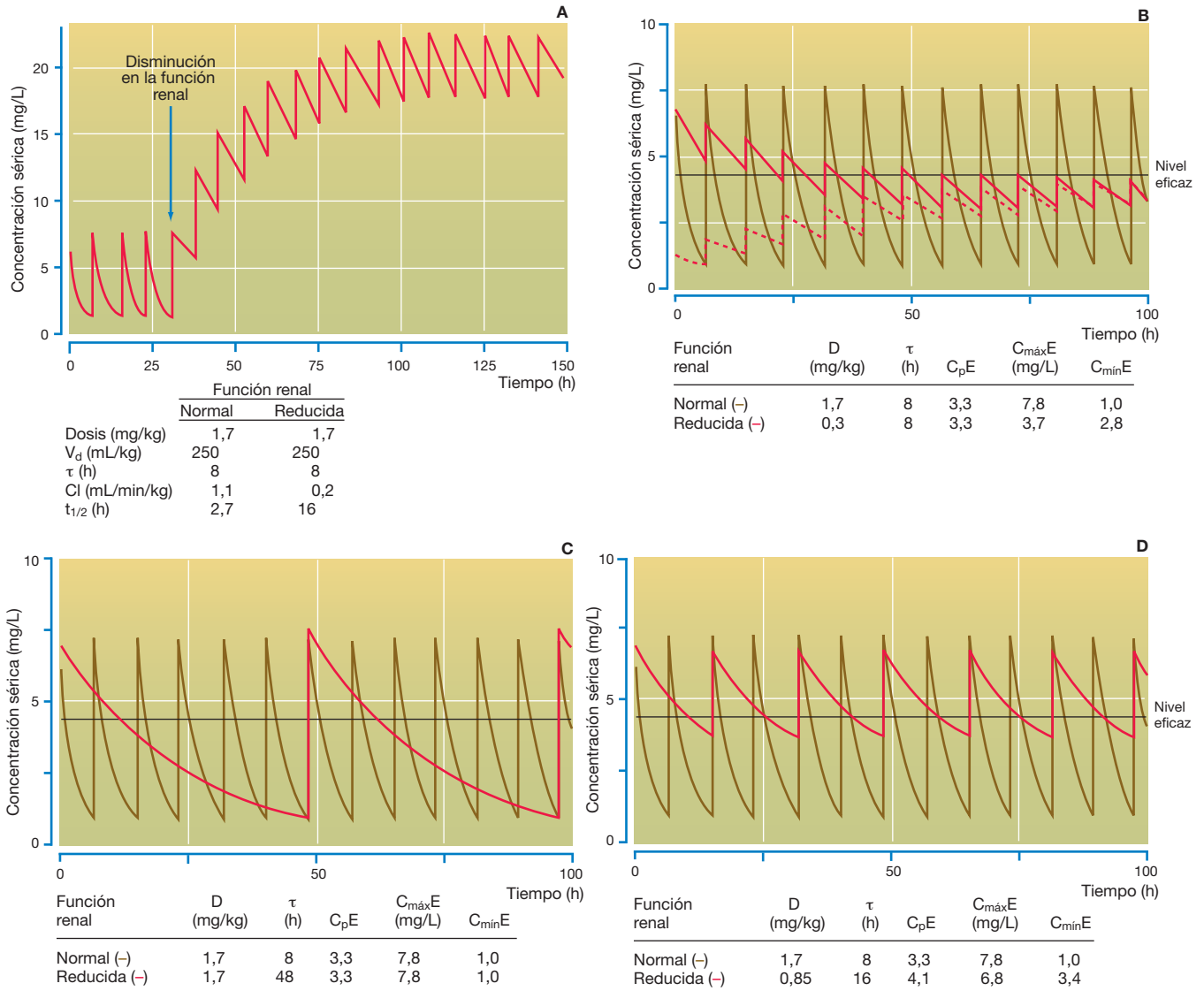
4.1. Dosis inicial

La enfermedad renal afecta más al aclaramiento de los fármacos que a su volumen de distribución. La dosis inicial depende del volumen de distribución y no del aclaramiento. Por tanto, en los fármacos con semivida larga en los que se requiera administrar una dosis inicial, no es necesario modificarla en caso de insuficiencia renal, salvo en los casos en que esté modificado también el volumen de distribución.

En los fármacos con semivida corta, como muchos antibióticos, no suele administrarse dosis inicial, ya que hay muy poca diferencia entre el nivel que se alcanza tras la primera dosis y tras dosis múltiples, y el nivel estable se alcanza antes de la segunda dosis. Sin embargo, en el enfermo renal se alarga notablemente el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable, por lo que puede ser necesario administrar una dosis inicial (fig. 9-1 B).

4.2. Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento depende del aclaramiento y el aclaramiento renal de los fármacos se relaciona con el aclaramiento de creatinina, por lo que la dosis de mantenimiento se ajusta en función del aclaramiento de creatinina. En los fármacos sin efectos tóxicos dependientes de la dosis o con un alto índice terapéutico es suficiente con reducir la dosis de mantenimiento a la mitad. Cuando el fármaco tiene un índice terapéutico menor requiere métodos más precisos, como los nomogramas basados en el aclaramiento de



Función renal	Normal	Reducida
Dosis (mg/kg)	1,7	1,7
V_d (mL/kg)	250	250
τ (h)	8	8
Cl (mL/min/kg)	1,1	0,2
$t_{1/2}$ (h)	2,7	16

Función renal	D (mg/kg)	τ (h)	C_pE	$C_{máx}E$ (mg/L)	$C_{mín}E$
Normal (–)	1,7	8	3,3	7,8	1,0
Reducida (–)	0,3	8	3,3	3,7	2,8

Función renal	D (mg/kg)	τ (h)	C_pE	$C_{máx}E$ (mg/L)	$C_{mín}E$
Normal (–)	1,7	8	3,3	7,8	1,0
Reducida (–)	1,7	48	3,3	7,8	1,0

Función renal	D (mg/kg)	τ (h)	C_pE	$C_{máx}E$ (mg/L)	$C_{mín}E$
Normal (–)	1,7	8	3,3	7,8	1,0
Reducida (–)	0,85	16	4,1	6,8	3,4

Figura 9-1. Influencia de la insuficiencia renal sobre las concentraciones plasmáticas de gentamicina e hipotéticos ajustes de la dosis. *A)* La reducción de la función renal a un sexto reduce el aclaramiento (Cl), aumenta el nivel estable y alarga la semivida ($t_{1/2}$) y el tiempo para alcanzar el nuevo nivel estable (C_pE). *B)* La reducción de la dosis (D) sin cambiar el intervalo de administración (τ) mantiene el nivel estable, pero reduce las concentraciones máximas ($C_{máx}$) con riesgo de ineficacia inicial (---) que puede requerir una dosis inicial (—). *C)* El mantenimiento de la dosis alargando el intervalo de administración asegura niveles eficaces, pero mantiene concentraciones máximas y mínimas ($C_{mín}$) durante un tiempo excesivo. *D)* Reducción de la dosis y alargamiento del intervalo de administración. V_d: volumen de distribución.

creatinina. En los casos en que la eficacia y toxicidad del fármaco se alcanzan en un pequeño intervalo de valores es conveniente monitorizar, cuando se pueda, las concentraciones séricas y vigilar estrechamente la respuesta al tratamiento.

Hay tablas que indican las pautas que deben utilizarse en función del aclaramiento de creatinina del paciente para la mayoría de los fármacos de uso habitual. Al emplear estas tablas hay que tener en cuenta la posibilidad de que la función renal sea cambiante, de que el paciente presente peculiaridades que alteren su significado y que estas tablas pueden no ser aplicables al niño o al anciano. Al igual que los nomogramas, son susceptibles de errores de predicción, a veces importantes, por lo que, cuando sea posible, deben controlarse las concentraciones séricas (p. ej., aminoglucósidos, digoxina y litio). A su vez, hay que tener en cuenta que la monitorización de las concentraciones séricas puede ser engañosa porque no refleje las variaciones de la concentración libre o por la acumulación de metabolitos activos. Por ello, es importante evitar los fármacos potencialmente peligrosos y vigilar la posible aparición de toxicidad.

Tabla 9-7. Fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal

Fármaco	Riesgo	Actitud
Antiinfecciosos		
Aciclovir	Toxicidad en SNC	Reducir dosis
Ácido nalidíxico	Náuseas, vómitos	Evitar
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	Reducir dosis y aumentar intervalo
Anfotericina B	Nefrotoxicidad	Vigilar
Cefaloridina	Nefrotoxicidad	Evitar
Cefalotina	Encefalopatía	Evitar
Cicloserina	Toxicidad	Evitar
Etambutol	Neuropatía óptica	Reducir dosis
Ganciclovir	Toxicidad en SNC	Reducir dosis
Nitrofurantoína	Ineficacia y neuropatía	Evitar
Penicilina	Encefalopatía y convulsiones	Evitar megadosis
Polimixinas	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Rifampicina	Nefrotoxicidad	—
Sulfamidas	Cristaluria	—
Tetraciclinas	Nefrotoxicidad	Evitar o usar doxiciclina
Vancomicina	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Cardiovascular		
Anticoagulantes	Hemorragias	Reducir dosis
Antihipertensores	Mayor efecto	Empezar con dosis bajas
β-bloqueantes	Mayor toxicidad	Reducir dosis o evitar
Clofibrato	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Digoxina	Mayor toxicidad	Reducir dosis
Disopiramida	Acumulación	
Diuréticos ahorradores de K	Hiperpotasemia	Evitar
Diuréticos tiazídicos	Menor eficacia	Evitar
Lidocaína	Neurotoxicidad	Evitar infusiones prolongadas
Potasio	Hiperpotasemia	Utilizar con precaución
Procainamida	Arritmias	Reducir dosis
Quinidina	Mayor toxicidad	Reducir dosis
Sulfinpirazona	Ineficacia	Evitar
SNC		
Analgésicos	Nefrotoxicidad	Evitar abuso
Barbitúricos	Mayor toxicidad	Evitar o reducir dosis
Fenitoína	Disociación total/libre	Monitorizar libre
Litio	Nefrotoxicidad	Reducir dosis
Opioides	Depresión respiratoria	Reducir dosis
Antineoplásicos e inmunosupresores		
Ciclosporina	Nefrotoxicidad	Vigilar
Cisplatino	Nefrotoxicidad	Evitar dosis altas
Fluorocitosina	Acumulación	
Metotrexato	Nefrotoxicidad	Evitar concentraciones altas prolongadas
Antiinflamatorios		
AINE	Insuficiencia renal	Evitar en lo posible
Fenilbutazona	Nefrotoxicidad	Evitar
Indometacina	Nefrotoxicidad	Evitar
Penicilamina y oro	Nefrotoxicidad	Evitar en lo posible
Salicilatos	Hemorragias y úlceras	Utilizar con precaución
Otros		
Carbenoxolona	Retención de sodio y agua	Evitar
Cimetidina	Confusión	Reducir dosis
Clorpropamida	Mayor efecto	Evitar o reducir dosis
Corticoides	Retención de sodio y agua	Evitar en insuficiencia renal grave
Probenecida	Ineficacia	Evitar

El ajuste de la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales puede consultarse en http://www.icf.uab.es/a_primaria/Capituls-Index-Cas/apen2cas.pdf

Para la mayoría de los fármacos que se excretan por el riñón existe una relación lineal entre la disminución de su aclaramiento renal y la disminución del aclaramiento de creatinina. Es frecuente estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica, utilizando el peso ideal y corrigiéndolo en función de la edad (v. apartado VII). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la utilización de este procedimiento tiene varias limitaciones:

a) La creatinina sérica puede ser falsamente baja cuando está reducida su síntesis (distrofia muscular progresiva, caquexia y hepatopatías).

b) La creatinina sérica no debe utilizarse para calcular el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal aguda, función renal cambiante o en hemodiálisis, antes de que se haya alcanzado el nivel estable de creatinina sérica.

c) La estimación del aclaramiento de creatinina es poco fiable cuando la creatinina sérica es superior a 8 mg/dL.

d) La predicción realizada por los distintos nomogramas es meramente orientativa, ya que la eliminación puede resultar afectada por variaciones en otros mecanismos diferentes de la filtración glomerular.

Aunque es ampliamente reconocida la necesidad de reducir la dosis de mantenimiento de los fármacos que se eliminan por el riñón en los pacientes con insuficiencia renal, ésta causa la tercera parte de los errores de prescripción debidos a que no se tienen en cuenta las características patológicas del paciente. Estos errores se deben en parte a que se utiliza la creatinina sérica en lugar del aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis.

El ajuste de la dosis de mantenimiento de un fármaco en la insuficiencia renal puede hacerse mediante una reducción

Tabla 9-8. Fármacos que requieren dosis posthemodiálisis

Fármaco	$t_{1/2N}$	$t_{1/2IRT}$	$\%_{inalt.}$	Fármaco	$t_{1/2N}$	$t_{1/2IRT}$	$\%_{inalt.}$
Aciclovir	2-4	20	40-70	Fluorocitosina	3-6	75-200	> 90
Ácido acetilsalicílico	2-30	2-30	10	Gentamicina	2-3	30-50	90-98
Amikacina	2-3	30	95	Isoniazida	1-4	17	5-30
Amoxicilina	1-2	5-20	50-70	Kanamicina	2-5	72-96	50-90
Ampicilina	1-2	7-20	30-90	Litio	14-28	Prolongada	100
Atenolol	6-9	15-35	> 90	Meprobamato	6-17	6-17	8-19
Azatioprina	0,2-1	1-2	50	Metildopa	1-2	7-16	20-60
Azlocilina	1-2	5-6	50-60	Metoprolol	3-5	3-5	5
Aztreonam	2-3	6-8	75	Metotrexato	4-60	Prolongada	90
Captopril	2	21-32	50-70	Metronidazol	6-14	8-15	< 10
Carbenicilina	1-2	10-20	80-85	Mezlocilina	1	3-5	60-70
Cefacetrilo	1-2	16	75	Minoxidil	3-4	3-4	15-20
Cefaclor	1	3	90-95	Moxalactam	2	18-23	61-79
Cefadroxilo	2	20-25	70-90	Nadolol	14-24	45	90
Cefalexina	1	20-40	90-96	Netilmicina	2-3	40	90-95
Cefalotina	1	3-18	60-90	Nitrofurantoína	1	1	30-40
Cefamandol	1	11	100	Paracetamol	2	2	< 10
Cefapirina	1	3	50	Penicilina G	1	6-20	60-85
Cefazolina	2	40-70	90-96	Pentazocina	2-3	?	12
Cefonicid	4-5	17-56	90-99	Piperacilina	1-2	16	80-90
Cefoperazona	2	2	20	Primidona	6-12	12	15-60
Cefotaxima	1	3	50-60	Procainamida	3-5	5-6	45-65
Cefoxitina	1	13-20	77-90	Quinidina	3-16	3-16	10-50
Cefradina	1	6-15	100	Quinina	4-16	4-16	20
Cefsulodina	2	13	60	Ranitidina	2-3	6-9	25-70
Ceftazidima	2	13	60	Sisomicina	2-3	35-80	90-95
Cefuroxima	1	17	> 90	Sotalol	5-15	56	60
Ciclofosfamida	5-7	4-12	< 25	Sulfametoxazol	9-11	20-50	60-80
Cicloserina	12-20	Prolongada	60	Sulfisoxazol	3-8	6-12	60-80
Cisplatino	2-72	1-240	25-75	Teofilina	3-12	5-9	7-13
Diazóxido	21-36	20-53	50	Ticarcilina	1	16	80-90
Disopiramida	5-8	10-18	50-60	Tobramicina	2-3	56	90-98
Espectinomicina	2	16-29	35-90	Tocainida	11-19	22	40
Estreptomicina	2-3	100	30-90	Trimetoprima	9-13	20-49	40-70
Etambutol	4	7-15	75-90	Vidarabina	3-4	5	50
Fenobarbital	60-150	117-160	30				

Se indican las semividas de eliminación con funcion renal normal ($t_{1/2N}$) y en insuficiencia renal terminal ($t_{1/2IRT}$), y el porcentaje que se excreta por el riñón en forma inalterada ($\%_{inalt.}$). El hecho de que un fármaco no requiera dosis posdiálisis no implica que no pueda utilizarse la diálisis en caso de intoxicación. La dializabilidad de algunos fármacos y la conveniencia de las dosis por diálisis puede verse en http://www.med.umich.edu/ccmu/docs/drug-hd.doc y en http://clinicaldruguse.com/dialysisDrugs.php

de la dosis por toma, mediante un aumento del intervalo de administración o por ambos procedimientos (fig. 9-1):

a) La *reducción de la dosis* de cada toma, manteniendo el intervalo de administración, permite alcanzar los mismos valores medios con concentraciones mínimas más altas y valores máximos más bajos, es decir, se asemeja a una infusión continua (fig. 9-1 B). Este procedimiento resulta útil cuando es importante mantener el nivel medio y evitar una exposición prolongada a concentraciones demasiado bajas (ineficaces) o altas (tóxicas).

b) El *aumento del intervalo de administración*, con la misma dosis por toma, mantiene los mismos valores máximos y mínimos (fig. 9-1 C), pero entraña el riesgo de prolongar de forma excesiva la exposición a concentraciones tóxicas o subterapéuticas.

c) En el caso de los antibióticos se utiliza con frecuencia un método intermedio, consistente en reducir la dosis y aumentar el intervalo de administración (fig. 9-1 D). En el apéndice de este capítulo se da un ejemplo de ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

4.3. Dializabilidad de los fármacos

Cuando un paciente con insuficiencia renal que elimina con dificultad un fármaco se somete a un programa de diálisis (p. ej., diálisis peritoneal, hemodiálisis intermitente o hemofiltración continua arteriovenosa), puede aumentar la eliminación de los fármacos durante la diálisis respecto a la eliminación basal del paciente, lo que puede bajar excesivamente las concentraciones plasmáticas. En estos casos puede ser necesario administrar una dosis suplementaria después de la diálisis para reponer lo eliminado (tabla 9-8). Además, la dializabilidad de un fármaco es importante para saber si la diálisis peritoneal o la hemodiálisis lo eliminarán en caso de intoxicación. La eficacia de la diálisis depende de la propia

hemodiálisis (tipo de diálisis, tipo de membrana y duración de la diálisis) y de las características del fármaco (volumen de distribución y unión a las proteínas en plasma). Para que un fármaco sea dializable se requiere que su peso molecular sea pequeño, que sea soluble en agua, que se una poco a las proteínas y células sanguíneas y que tenga un volumen de distribución pequeño.

El aclaramiento durante la diálisis (Cl_D) es la suma del aclaramiento basal del paciente (Cl) más el aclaramiento por la diálisis (Cl_d) y, a su vez, el aclaramiento por la diálisis es igual al flujo sanguíneo que pasa por el dializador (Q) por la diferencia de concentración arteriovenosa (A-V) partido por la concentración arterial (A):

$$Cl_D = Cl + Cl_d \text{ y } Cl_d = Q \times \left(\frac{A - V}{A}\right)$$

En la tabla 9-8 se indican las semividas de eliminación normales y en el paciente con insuficiencia renal terminal, así como los porcentajes de eliminación en forma inalterada de algunos fármacos en los que debe administrarse una dosis suplementaria al finalizar la sesión de hemodiálisis. En general, se considera necesaria cuando la sesión de hemodiálisis elimina el 30% o más del fármaco que hay en el organismo. En dicha tabla se indican direcciones de internet con tablas actualizadas sobre la dializabilidad de los fármacos y la conveniencia de administrar dosis posdiálisis. En el apéndice puede verse un ejemplo sobre el cálculo de la dosis posdiálisis. La dosis suplementaria puede estimarse a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas antes y después de la diálisis y del volumen de distribución:

$$D_{suplementaria} = (C_{prediálisis} - C_{posdiálisis}) \cdot V_d$$

Este método suele sobrestimar la dosis debido a las alteraciones hemodinámicas que se producen durante la hemodiálisis. Otro método más preciso, pero menos práctico, es multiplicar el volumen de dializado por la concentración del fármaco en éste. La eficacia de la hemodiálisis intermitente no es la misma que la de la diálisis peritoneal. Hay tablas en las que se indica la dosis suplementaria que debe administrarse en cada caso. Asimismo, debe tenerse en cuenta que el aclaramiento de un fármaco por el riñón depende del peso del paciente, mientras que el de la hemodiálisis depende de la máquina, por lo que su eficacia será tanto mayor cuanto menos pese el paciente. El hecho de que no sea necesario administrar esta dosis suplementaria no implica que no pueda utilizarse la hemodiálisis en caso de intoxicación.

La hemodiálisis se utiliza en intoxicaciones por metanol, etilenglicol, litio, anfetaminas, calcio, quinidina, estricnina y tiocianatos. Es poco eficaz en los fármacos con alta unión a las proteínas del plasma, como fenitoína o valproato. También es poco eficaz en fármacos muy liposolubles (glutetimida) o con un gran volumen de distribución (amitriptilina). De hecho, hay fármacos con eliminación renal importante, como la digoxina, en los que la diálisis elimina muy poca cantidad debido a su gran volumen de distribución.

En la hemofiltración se remueve el fármaco de la sangre a través del gradiente de presión hidrostático arteriovenoso; los poros son mayores que los de las membranas de hemodiálisis, lo que hace que se puedan eliminar fármacos de hasta 50 kDa, pero no pasa el fármaco unido a las proteínas del plasma. En la hemoperfusión se expone la sangre a través de un circuito extracorpóreo a un filtro de carbón activado o de resinas, que es útil en fármacos unidos a proteínas o poco hidrosolubles. En los pacientes intoxicados se considera que la hemofiltración es en general más eficaz para eliminar los fármacos que la hemodiálisis y ésta más que la diálisis peritoneal. Su eficacia disminuye al saturarse los puntos de adsorción. La hemoperfusión se utiliza en intoxicaciones por barbitúricos de acción corta, teofilina, antidepresivos tricíclicos, tetracloruro de carbono y DDT.

II. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO HEPÁTICO

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

El hígado es el órgano donde se metaboliza la mayoría de los fármacos y donde tiene lugar su excreción biliar, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su eliminación. Además, en el enfermo hepático suele estar reducida la excreción renal de los fármacos. Asimismo, está aumentado el riesgo de que algunos fármacos, como los depresores del SNC o los diuréticos perdedores de potasio, puedan provocar una encefalopatía, así como el riesgo de hemorragia por anticoagulantes. Aunque es frecuente que en los enfermos hepáticos deban utilizarse dosis más bajas de numerosos fármacos, el hecho de que la eliminación hepática dependa de múltiples factores que se alteran de forma distinta en cada enfermedad hace difícil prever la dirección e intensidad de los cambios que se van a producir y, por tanto, el ajuste de la dosis que se debe realizar.

Las alteraciones en la respuesta a los fármacos en el enfermo hepático pueden deberse a factores farmacocinéticos o farmacodinámicos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también su absorción, distribución y excreción renal. El tipo de cambio farmacocinético y su intensidad dependen de las características de los fármacos y de las características de la enfermedad hepática.

a) Características del fármaco. El aclaramiento hepático de los fármacos depende de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas del plasma. En función de estos dos parámetros, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (v. cap. 4): dependientes del flujo sanguíneo hepático, dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a las proteínas del plasma y dependientes de la capacidad metabólica (tabla 9-9):

— Los fármacos *dependientes del flujo sanguíneo hepático* tienen una alta fracción de extracción hepática (mayor de 0,7). Su aclaramiento hepático depende críticamente de los factores que alteran el flujo sanguíneo hepático, pero es independiente de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina «de eliminación no restrictiva».

Tabla 9-9. Influencia de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de algunos fármacos

Fármaco	Fracción de extracción	Unión a proteínas (%)	Enfermedad hepática	Vía	Porcentaje de cambio en f o fl	Porcentaje de cambio en Cl
A. Flujo sanguíneo hepático dependiente						
Clormetiazol	0,9	64	Cirrosis	Oral	f: + 1.000	– 94
			Cirrosis	IV	—	– 29
Labetalol	0,7	50	Cirrosis	Oral	f: + 91	– 62
			Cirrosis	IV	—	– 26
Lidocaína	0,7	45-80	Cirrosis	IV	—	– 40
			HAV	IV	—	– 3, – 35
Metoprolol	—	—	Cirrosis	—	—	– 24
Morfina	0,5-0,75	35	Cirrosis	—		– 7
Pentazocina	0,8	60-70	Cirrosis	Oral	f: + 278	– 46
Petidina	0,5	65-75	Cirrosis	Oral	f: + 81	– 36
			Cirrosis	Oral	f: + 40	– 58
			Cirrosis	IV	—	– 50
			HAV	IV	—	– 9, – 49
	0,95	78	Cirrosis	—		– 45
Propoxifeno	0,64	93	Cirrosis	Oral	f: + 42	– 33
Propranolol			Cirrosis	IV	—	– 52
			HAV	IV	—	– 46
Verapamilo	—	90	Cirrosis		—	– 65
B. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas dependientes						
Clindamicina	0,23	93	Cirrosis	IV	—	– 59
			HC	IV	—	– 26
			HAV	IV	—	– 2
Clordiazepóxido	—	—	Cirrosis	IV	—	– 50
			HAV	IV	—	– 66
Clorpromazina	0,22	98	Cirrosis	—	fl : 0?	+ 47
Diazepam	0,03	98	Cirrosis	IV	fl: + 210	– 50
			Cirrosis	IV	—	– 51
			HAV	IV	—	– 42
Digitoxina	0,005	97	—	—	—	—
Fenitoína	0,03	90	HAV	IV	fl: + 27	+ 18
Lorazepam	—	—	Cirrosis	IV	fl: + 68	+ 80
			HAV	—	fl: + 32	– 10
Oxazepam	—	—	Cirrosis	Oral	fl: + 16	+ 14
Quinidina	0,27	82-90	Cirrosis	—	—	0
Tiopental	0,28	72-86	Cirrosis	—		+ 13
Tolbutamida	0,02	95	HAV	IV	fl: + 28	+ 44
Warfarina	0,003	99	HAV	Oral	fl: 0	0
			HAV	Oral	fl: 0	+ 21
C. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas independientes						
Ampicilina	—	—	Cirrosis	IV	—	– 18
Antipirina	0,07	10	Cirrosis	IV	—	– 69
			Cirrosis	Oral	—	– 54
			HC	Oral	—	– 59
			HAV	Oral	—	– 37
			HAV	Oral	—	– 33
Cloranfenicol	0,28	60-80	HAV	IV	—	– 46
Hexobarbital	0,16	—	Cirrosis	IV	—	– 62
			Cirrosis	IV	—	– 43
			HAV	IV	—	– 46
Paracetamol	0,43	< 5	Cirrosis	—	—	– 50
Teofilina	0,09	50-60	Cirrosis	Oral	fl: + 102	– 70
			Cirrosis	IV	fl: + 33	– 32

Cl: aclaramiento; f: fracción de absorción; fl: fracción libre; HAV: hepatitis aguda vírica; HC: hepatitis crónica.

Tabla 9-10. Cambios en los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos en algunas alteraciones hepáticas

Enfermedad	Flujo sanguíneo hepático	Masa hepatocelular	Actividad microsómica	Concentración de	
				Albúmina	Bilirrubina
Cirrosis					
Moderada	↓	ø, ↑	ø	ø, ↓	ø, ↑
Grave	↓ ↓	↓	↓	↓	↑ ↑
Hepatitis					
Vírica	ø, ↑	ø, ↓	↓	ø, ↓	ø, ↑
Alcohólica	ø, ↓	↑, ø, ↓	↓	ø, ↓	↑ ↑

↑: aumento; ↓: disminución; ø: sin cambio.

— Los fármacos *dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas* tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una alta unión a las proteínas del plasma (mayor del 70%). Su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero también de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina «de eliminación restrictiva».

— Los fármacos *dependientes de la capacidad metabólica* tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una escasa unión a las proteínas del plasma (menor del 30%). Su aclaramiento hepático depende críticamente de la capacidad metabólica del hepatocito, por lo que algunos, como la antipirina, se utilizan como marcadores farmacológicos de la función hepática.

b) Características de la enfermedad hepática. La enfermedad hepática influye de forma diferente sobre los factores que condicionan la eliminación hepática de los fármacos (tabla 9-10 y fig. 9-2). Los principales factores son:

— La *disminución de la cantidad y/o actividad enzimática del hepatocito* reduce la eliminación de los fármacos con baja fracción de extracción, pero no altera la de los fármacos con alta fracción de extracción (fig. 9-2 A).

— La *disminución de la masa celular* reduce la eliminación tanto de los fármacos con alta como con baja fracción de extracción (fig. 9-2 B) y aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por reducción de su primer paso hepático.

— La *disminución del flujo sanguíneo hepático* reduce la eliminación de los fármacos con alta fracción de extracción, pero no influye en los fármacos con baja fracción de extracción (fig. 9-2 C).

— La *derivación portosistémica* disminuye la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción.

— La *capilarización sinusoidal* (con pérdida de fenestraciones, desarrollo de lámina basal y depósitos de macromoléculas en el espacio de Disse) hace que el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático de los fármacos poco liposolubles y con una alta unión a las proteínas del plasma pase a ser dependiente de la difusión. Además, aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por disminución de su primer paso hepático, y cuando afecta al aporte de oxígeno reduce la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo.

— La *hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la α_1-glucoproteína ácida* reducen la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, lo que aumenta el aclaramiento de los fármacos con baja fracción de extracción y alta unión a las proteínas del plasma. El efecto neto sobre la eliminación del fármaco dependerá de que este aumento sea mayor o menor que la disminución del metabolismo producida por los otros factores.

— La *obstrucción biliar* reduce la eliminación de los fármacos que se excretan por la bilis, pero no está claro si afecta al metabolismo de los fármacos, ya que los cambios que se observan pueden deberse a alteraciones simultáneas de la capacidad metabólica o de la unión a las proteínas del plasma.

— En el *síndrome hepatorrenal* disminuye la función renal, incluso con alteraciones hepáticas moderadas. Con frecuencia pasa inad-

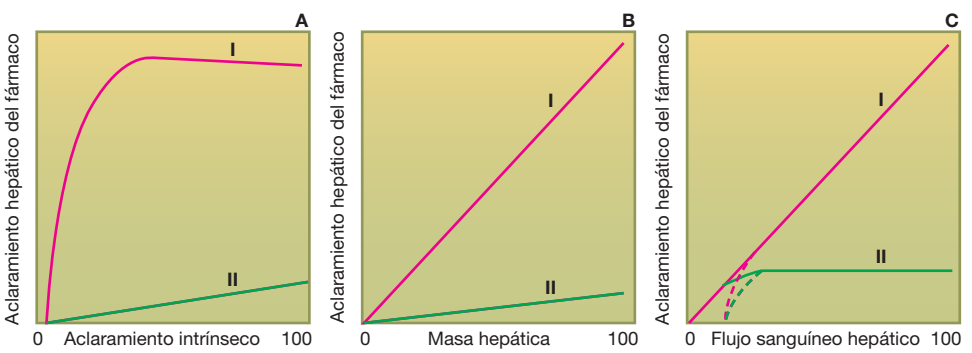


Figura 9-2. Influencia de la reducción en la cantidad de enzimas o su actividad, es decir, en su aclaramiento intrínseco *(A),* en la masa celular hepática *(B)* o en el flujo sanguíneo hepático *(C),* sobre el aclaramiento hepático de un fármaco con alta (I) y baja (II) fracción de extracción.

vertida porque el aclaramiento de creatinina en el enfermo hepático sobrevalora la función renal. Afecta a los fármacos que se eliminan preferentemente por el riñón, pero también a los que se eliminan de forma simultánea por metabolismo y excreción renal.

— La *hepatitis aguda* influye poco en la eliminación de los fármacos, menos que los procesos crónicos, y esta influencia depende más de la extensión de la lesión que de la causa; en la hepatitis aguda viral no se afecta la actividad del CYP2D6 ni el aclaramiento de fenitoína, tolbutamida, warfarina o lidocaína.

— La *hepatitis crónica* sin cirrosis reduce la eliminación de los fármacos, pero de forma discreta que no suele requerir una disminución de la dosis.

— La *cirrosis* afecta más a los procesos de fase I que a los de fase II, con diferencias entre las isoformas del citocromo P450. El CYP1A2, el CYP2C19 y el CYP3A4 se afectan en proporción a la gravedad de la cirrosis, el CYP2D6 y la glucuronidación suelen mantenerse en la cirrosis leve y moderada y se reducen en la grave y el CYP2C9 no se afecta.

— Los datos en pacientes con *tumores hepáticos* son escasos pero sugieren que no suele afectarse la respuesta a los fármacos hasta que la lesión es muy extensa.

c) Absorción. Suele observarse un aumento en la absorción de los fármacos con un primer paso hepático importante (v. tabla 4-2). El aumento en la fracción de absorción (tabla 9-9) se debe a la disminución del primer paso hepático que se produce como consecuencia de la disminución del metabolismo hepático, lo que permite que llegue más fármaco a la circulación sistémica. El aumento en la absorción multiplica el efecto de la disminución en la eliminación. Por ejemplo, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de la pentazocina aumenta al doble cuando se administra por vía intravenosa, por disminución del metabolismo, pero cuando se administra por vía oral aumenta ocho veces (cuatro veces por aumento de su absorción, multiplicado por dos veces por disminución de la eliminación), lo que hace que la dosis por vía oral deba ser menor que por vía intravenosa. Además, el primer paso hepático disminuye como consecuencia del desvío, extrahepático o intrahepático, de parte de la sangre portal hacia la circulación sistémica, aumentando la cantidad de fármaco que se sustrae del primer paso hepático. Así, por ejemplo, en el caso de un fármaco con una fracción de extracción de 0,8, el desvío del 50% de la sangre portal a la cava aumenta la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica del 20 al 60%.

Esta disminución del primer paso hepático se observa incluso cuando no hay ninguna alteración del metabolismo hepático. Por ejemplo, en una esquistosomiasis en la que la función hepática está conservada pero hay una derivación portocava, se observa un aumento de la biodisponibilidad del niridazol que puede provocar toxicidad neuropsiquiátrica. En la práctica es difícil saber cuánto aumento de la biodisponibilidad observada para algunos fármacos (tabla 9-9) se debe a disminución del metabolismo y cuánto a derivación portosistémica.

d) Distribución. Igual que en la insuficiencia renal, hay una disminución en la unión de los fármacos a la albúmina debido a la presencia de hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia pero, además, está reducida la unión a la α_1-glucoproteína ácida (que en la enfermedad renal suele estar aumentada y en la hepática reducida). Esta disminución en la unión a las proteínas del plasma aumenta el volumen de distribución (tabla 9-11). Es más frecuente observar alteraciones en la unión a proteínas en los procesos crónicos (como la cirrosis) que en los agudos (como en la hepatitis vírica).

La fracción libre de diazepam se correlaciona con la concentración de albúmina, la de eritromicina con la de α_1-glucoproteína y la de fenitoína con la de bilirrubina. La influencia de la hipoalbuminemia puede ser selectiva ya que afecta al diazepam, pero no a la digitoxina. La bilirrubina se une a la albúmina en el sitio I y compite con la unión de los fármacos ácidos que se unen a este mismo sitio. La unión a la α_1-glucoproteína ácida puede estar reducida por disminución de su concentración (disopiramida, eritromicina u oxprenolol) o de su afinidad (penbutolol). En los enfermos hepáticos puede haber una disminución de grasa que reduzca el volumen de distribución de los fármacos liposolubles y un aumento del contenido hídrico que aumente el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles.

e) Metabolismo. Los fármacos con una *alta fracción de extracción* (mayor de 0,7) son poco sensibles a las variaciones de la actividad enzimática y dependen principalmente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático y de la masa hepática (fig. 9-2). Por ello, el aclaramiento de la lidocaína o la petidina está más afectado en la cirrosis que en la hepatitis vírica (tabla 9-9). Además, la disminución del aclaramiento de propranolol y lidocaína se ha relacionado con la capilarización sinusoidal. Los fármacos con alta fracción de extracción tienen un primer paso hepático importante cuando se administran por vía oral, por lo que la enfermedad hepática suele aumentar su biodisponibilidad por disminución del primer paso hepático (tabla 9-9). Por ello, el aumento de las concentraciones plasmáticas (expresado por una mayor área bajo la curva o por un mayor nivel estable) es más intenso por vía oral que por vía parenteral, ya que se multiplica el aumento de la biodisponibilidad por la disminución en la eliminación. Como consecuencia, la reducción de la dosis de los fármacos con primer paso hepático deberá ser mayor por vía oral que por vía parenteral.

El metabolismo de los fármacos con *baja fracción de extracción* (menor de 0,3) disminuye con la masa hepática y con la capacidad metabólica hepática, pero es independiente de

Tabla 9-11. Fármacos cuya unión a proteínas plasmáticas está reducida en la enfermedad hepática

Ácido valproico	Oxprenolol
Clonazepam	Penbutolol
Diazepam	Propranolol
Disopiramida	Quinidina
Eritromicina	Salicilatos
Etomidato	Sulfadiazina
Fenilbutazona	Sulfisoxazol
Fenitoína	Tiopental
Morfina	Tolbutamida
Naproxeno	Verapamilo

las variaciones del flujo sanguíneo hepático (v. fig. 4-16). Los que se unen poco a las proteínas del plasma (< 20%) son insensibles a las variaciones en la unión a proteínas, por lo que pueden utilizarse (p. ej., la antipirina) para valorar la capacidad metabólica hepática. En general, el aclaramiento de estos fármacos suele estar reducido (tabla 9-9), por lo que se requieren dosis menores, pero no hay diferencias entre la vía oral y la parenteral. Cuando se unen mucho a las proteínas del plasma, es posible que la disminución de la unión a proteínas que produce la hipoalbuminemia y/o la hiperbilirrubinemia contrarreste la disminución de la capacidad metabólica, y se observa disminución (digitoxina, mexiletina, midazolam y eritromicina) o aumento (fenitoína y tolbutamida) e incluso no se observa ningún cambio (naproxeno) del aclaramiento (tabla 9-9). El aumento del aclaramiento puede reducir la concentración plasmática total, pero debe recordarse que la concentración libre se mantiene (v. fig. 4-17), por lo que no debe modificarse la dosis, ya que su aumento podría producir efectos tóxicos.

En cuanto a los *procesos metabólicos*, suelen estar más afectados los oxidativos (de localización centrolobulillar) que los de conjugación (de localización periportal) o que la excreción biliar.

Como consecuencia, la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo estará afectada por el aporte de oxígeno y la existencia de hipoxia y anemia. La disminución del metabolismo oxidativo de la antipirina se ha relacionado con la capilarización sinusoidal y la reducción en el aporte de oxígeno, y el de la cafeína con la capilarización sinusoidal y la reducción de la masa celular. Los efectos sobre la glucuronidación son menos claros, ya que está reducida la de morfina, paracetamol, zomepiraco, naproxeno y zidovudina, pero no la de furosemida, ciramadol, temazepam, lorazepam, oxazepam, mentol o ketoprofeno. En cuanto a la acetilación, está reducida la de isoniazida y procainamida. La sulfatación del ciprofloxacino no está alterada, pero la del paracetamol está reducida. La enfermedad hepática puede reducir el metabolismo, no sólo del fármaco original, sino de sus metabolitos activos (como sucede con el diazepam y el nordiazepam), lo que aumenta todavía más los efectos. También está reducido el metabolismo extrahepático de algunos fármacos, como la succinilcolina, por reducción de la síntesis de colinesterasa plasmática.

Además de reducir el aclaramiento (tabla 9-9), la enfermedad hepática puede alargar la semivida de eliminación (tabla 9-12), tanto por aumento del volumen de distribución (secundario a la disminución de la unión a proteínas) como por reducción del aclaramiento. El alargamiento de la semivida de eliminación hace que tarde más tiempo en alcanzarse el nivel estable (y, por tanto, el efecto máximo) y en desaparecer los efectos.

La mayor parte de los datos comentados se han obtenido en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica activa, pero se dispone de pocos datos sobre la influencia de procesos agudos y de estadios avanzados de la enfermedad. En general, debe considerarse que el metabolismo dependiente del flujo hepático y oxidativo se verá tanto más afectado cuanto más avanzada sea la enfermedad, por lo que deberá reducirse más la dosis en los pacientes que presenten ascitis, ictericia o encefalopatía. Por ejemplo, la eliminación de la teofilina está poco afectada en la cirrosis leve (Child-A), pero disminuye de forma drástica en la cirrosis avanzada (Child-C), lo que obliga a reducir la dosis al 25%. La alteración del metabolismo puede ser también más acusada en las fases de descompensación aguda, en especial si se acompañan de hipoxia y/o insuficiencia cardíaca. Además, debe valorarse la influencia que puede tener la presencia de anemia, de alcohol (en los cirróticos) y la coadministración de fármacos que puedan alterar el flujo sanguíneo hepático, inducir o inhibir el metabolismo, o alterar la unión a proteínas. Otro aspecto que debe valorarse es la existencia de colestasis o de alteraciones renales, ya que la eliminación habitualmente conservada de los fármacos que se metabolizan en el hígado, pero se excretan simultáneamente por el riñón o la bilis, puede reducirse de forma drástica si se alteran también estos otros mecanismos.

Tabla 9-12. Efecto de la enfermedad hepática sobre la semivida de eliminación de algunos fármacos

Semivida prolongada	Semivida inalterada
Amobarbital	Ácido paraaminosalicílico
Carbenicilina	Ácido salicílico
Clindamicina	Ampicilina
Cloranfenicol	Clorpromazina
Diazepam	Colchicina
Fenilbutazona[a]	Cotrimoxazol
Fenitoína[a]	Dicumarol
Fenobarbital	Digitoxina
Hexobarbital	Digoxina
Isoniazida	Fenilbutazona[a]
Lidocaína	Fenitoína[a]
Lincomicina	Lorazepam
Meprobamato	Oxazepam
Paracetamol	Pentobarbital[a]
Pentobarbital[a]	Prednisona[a]
Petidina	Tolbutamida[a]
Prednisona[a]	
Procainamida	
Rifampicina	
Teofilina	
Tolbutamida[a]	

[a] Unos estudios han demostrado un alargamiento de la semivida y otros, no.

f) Excreción biliar. La excreción biliar de los fármacos no suele estar alterada en la enfermedad hepática hepatocelular, excepto cuando hay colestasis de origen hepático. Las consecuencias de las alteraciones de la excreción biliar dependen de la proporción de fármaco que se excrete por la bilis (tabla 9-13), la forma activa o inactiva en que lo haga y la existencia de circulación enterohepática o no.

En el caso de la rifampicina, el ácido fusídico, la doxorubicina o la vincristina, que se excretan de forma importante por la bilis, éstos pueden alcanzar concentraciones tóxicas, por lo que debe reducirse la dosis. Por el contrario, la relevancia es menor cuando el fármaco se excreta también por el riñón. Por ejemplo, en el caso de la ampicilina y la digoxina no se requiere ajuste de la dosis cuando hay colestasis, aunque se ha descrito algún caso de intoxicación por digoxina al cerrar el tubo «en T» de drenaje biliar. Sin embargo, cuando hay insuficiencia renal asociada a colestasis aumenta el riesgo de toxicidad, y

Tabla 9-13. Excreción biliar de algunos fármacos

Fármaco	Bilis/plasma	Porcentaje de la dosis (%)/tiempo (h)
Acebutolol	60-100	6/24
Ampicilina	8,8	
Carbenoxolona		50-70/48
Cefamandol	6,4	
Cefoperazona		19-36/24
Cloranfenicol	2,0	2,7/24
Clortetraciclina	4,0	
Desmetilclortetraciclina	20-30	
Digitoxina		7/24
Digoxina	20,00	16/24
Doxiciclina	8,8	4/24
Estradiol		52/12
5-Fluorouracilo	2,0	
Hidrocortisona		4/24
Indometacina		15/24
Metronidazol	1,3	
Nafcilina	19-60	
Pivampicilina	2,0	
Practolol	4,0	23-40/48
Rifampicina		25/12
Terbutalina	3,0	
Testosterona		13/48
Vincristina		22/24

es necesario reducir la dosis de digoxina y evitar la oxitetraciclina y la tetraciclina.

Indirectamente, la secreción biliar influye en la absorción de algunos fármacos del tracto gastrointestinal, como por ejemplo la ciclosporina, cuya absorción está reducida en el trasplante hepático mientras se mantiene el tubo «en T» de drenaje biliar y aumenta de forma importante cuando se cierra éste.

g) Excreción renal. La cirrosis se acompaña de alteraciones de la función renal que producen retención de sodio y agua, y reducen el aclaramiento renal de algunos fármacos, como furosemida, bumetanida, cimetidina, ranitidina o metronidazol, lo que unido a la disminución en el metabolismo hepático, reduce el aclaramiento total y puede originar efectos excesivos. Esta reducción de la función renal puede verse reflejada de forma inadecuada por el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica, que puede permanecer relativamente normal con aclaramientos de creatinina de 60 mL/min debido a la disminución de la síntesis de creatinina.

1.2. Factores farmacodinámicos

La respuesta a los fármacos puede estar alterada también por factores que aumentan el efecto de los fármacos o reducen su acceso al lugar de acción. Los pacientes con cirrosis hepática tienen de dos a cinco veces más reacciones adversas que los pacientes sin alteraciones hepáticas y estas reacciones adversas se deben más a alteraciones farmacodinámicas que farmacocinéticas. Es especialmente relevante el riesgo de encefalopatía hepática con fármacos depresores del SNC, como analgésicos, sedantes y tranquilizantes, diuréticos perdedores de potasio y fármacos que producen estreñimiento (anticolinérgicos, opioides y sales de aluminio). La encefalopatía por diuréticos perdedores de potasio es siete veces más frecuente que la producida por sedantes. También es importante el mayor riesgo de hemorragia por fármacos anticoagulantes.

Se observa un mayor efecto sobre el SNC de los fármacos depresores del SNC, como opioides, barbitúricos o benzodiazepinas, y de otros como clorpromazina, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), amitriptilina y cimetidina, sin que esté claro cuánto se debe a aumento en la sensibilidad de los receptores y cuánto a aumento de la concentración libre o a aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El mayor efecto de las benzodiazepinas puede atribuirse a mayor sensibilidad de los receptores GABAérgicos, aunque no se ha podido demostrar un aumento de receptores benzodiazepínicos. El menor efecto cronotrópico de la isoprenalina se relaciona con una disminución de receptores β, pero no se han observado cambios en la respuesta de los receptores de enalapril, encainida, nifedipino y nisoldipino, cuyo mayor efecto debe atribuirse al aumento de las concentraciones plasmáticas.

La sensibilidad a los anticoagulantes orales está aumentada por disminución de la síntesis de factores de la coagulación (lesiones hepatocelulares) o disminución de la absorción de vitamina K (obstrucción biliar). La sensibilidad a los diuréticos, como la furosemida y torasemida, está reducida por su menor acceso a las células del túbulo renal o la menor llegada de sodio al asa de Henle. El mayor efecto del tiopental, la fenitoína y la carbenoxolona puede atribuirse al aumento de la fracción libre, y el mayor efecto de la cimetidina a un mayor paso al SNC. Los AINE y los IECA pueden desencadenar un síndrome hepatorrenal, y el paracetamol produce hepatotoxicidad a dosis relativamente bajas en pacientes alcohólicos.

2. Hepatotoxicidad de los fármacos

El hígado es un órgano de eliminación en el que numerosos fármacos alcanzan altas concentraciones que pueden producir efectos tóxicos, especialmente cuando se administran por vía oral. La hepatotoxicidad de los fármacos puede ser hepatocelular o citotóxica, colestásica o mixta (tabla 9-14) y su instauración puede ser aguda o crónica. La gravedad varía desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta una sintomatología moderada, grave e incluso mortal. El mecanismo hepatotóxico puede ser directo o idiosincrásico. El directo es más frecuente, con un período de latencia corto, suele producir un cuadro necrótico o esteatósico, es dependiente de la dosis, predecible y reproducible, aunque puede depender de factores coadyuvantes, como el alcoholismo. El idiosincrásico (alérgico o relacionado con la formación de metabolitos tóxicos) suele ser menos frecuente, con períodos de latencia más largos, mayor variedad de afectación hepática, es independiente de la dosis y no predecible ni reproducible. Los fármacos son responsables del 5% de las ictericias y del 10% de las hepatitis diagnosticadas en hospitales. La hepatotoxicidad representa el 6% de todas las reacciones adversas y el 12% de las muertes por medicamentos. Los fármacos que producen

Tabla 9-14. Características de la hepatotoxicidad por fármacos

Lesión	SGOT, SGPT	Fosfatasas alcalinas	Colesterol	Cuadro clínico	Mortalidad
Citotóxica					
Necrosis	++++	+	0	Hepatitis vírica	Alta
Esteatosis	++	+	0	Hígado graso	Alta
Colestásica					
Hepatocanalicular	+	+++	+++	Ictericia obstructiva	Baja
Canalicular	+	+	+	Ictericia obstructiva	Baja
Mixta	+/+++	+/+++	+/0	Hepatitis vírica/ ictericia obstructiva	Variable

SGOT: transaminasa glutamicooxalacética sérica; SGPT: transaminasa glutamicopirúvica sérica.

con más frecuencia efectos hepatotóxicos son halotano, clorpromazina, anticonceptivos orales, cotrimoxazol y AINE, y los más implicados en casos mortales son halotano, antituberculosos y clorpromazina. La clasificación clínicamente más importante tiene en cuenta el tipo de lesión hepática y su carácter directo o idiosincrásico (tabla 9-15).

a) Paracetamol y AINE. La hepatotoxicidad secundaria a la ingesta aguda y masiva de *paracetamol* con fines suicidas es la principal causa de hepatitis aguda tóxica en Gran Bretaña, y en España ha ido aumentando con el consumo de paracetamol. A dosis analgésicas, el paracetamol se metaboliza rápida y completamente por conjugación con ácido glucurónico y sulfato, pero a dosis más altas y/o cuando hay depleción de glutatión (p. ej., por malnutrición y en el alcohólico crónico), se acumulan metabolitos tóxicos que provocan la muerte del hepatocito (v. cap. 23). Resulta agravada por inductores como el alcohol y la fenitoína, y por el déficit de vitamina E. Los salicilatos aumentan las transaminasas en el 60% de los pacientes cuando se utilizan a dosis mayores de 2 g/día y concentraciones séricas mayores de 250 mg/L; este efecto es más frecuente en mujeres jóvenes con lupus eritematoso. En los niños, los salicilatos pueden producir el síndrome de Reye, que se caracteriza por una esteatosis hepática aguda microvesicular e hiperamoniemia grave. La fenilbutazona produce necrosis hepatocelular acompañada con frecuencia de colestasis, que aparece a las 4 semanas de tratamiento y que se acompaña en el 50% de los casos de manifestaciones de hipersensibilidad. También se han descrito casos de necrosis hepatocelular con colestasis en pacientes tratados con indometacina (frecuentemente acompañados de manifestaciones de hipersensibilidad), ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindaco y diclofenaco.

b) Halotano y otros anestésicos. La hepatotoxicidad del *halotano* puede ser directa o inmunológica (v. cap. 28). La reexposición en individuos con una respuesta inmune alterada provoca un ataque inmunológico que produce la lesión hepática. Aunque puede haber alteraciones bioquímicas asintomáticas en el 20% de los pacientes, los casos graves se observan en 1 de cada 22.000-35.000 exposiciones. La ictericia es más frecuente en pacientes que han estado expuestos al halotano más de una vez en un intervalo inferior a 28 días, en mujeres obesas y en pacientes con antecedentes previos de alergia, mientras que es muy rara en niños. Otros anestésicos, como el enflurano, también producen necrosis agudas que pueden ser cruzadas con el halotano.

c) Antituberculosos y otros antimicrobianos. La hepatotoxicidad de la isoniazida se debe a la acumulación de metabolitos reactivos en pacientes con un determinado patrón metabólico genéticamente establecido que se ve favorecida por la inducción de la oxidación microsómica y retrasada por la acetilación rápida (v. cap. 66). Aunque se observa una elevación asintomática de la alanina-aminotransferasa en el 10-20% de los pacientes, la hepatitis con ictericia se observa en 1 de cada 1.000 pacientes y aparece en los primeros 3 meses de tratamiento. Es más frecuente en el anciano, en los alcohólicos, cuando se asocia a rifampicina y tiene carácter cruzado con etionamida y pirazinamida. La isoniazida produce también reacciones granulomatosas y hepatitis crónica activa. La hepatotoxicidad de la pirazinamida es dependiente de la dosis con una frecuencia del 60% a dosis de 60 mg/kg/día que disminuye al 2% a dosis de 20-40 mg/kg/día. La *rifampicina* y el *ácido fusídico* reducen la excreción de bilirrubina, por lo que suelen aumentar la bilirrubina sérica las primeras 2-3 semanas de tratamiento. El *ketoconazol* (v. cap. 67) produce anomalías bioquímicas asintomáticas en el 5-10% de los pacientes y necrosis hepatocelular idiosincrásica en 1 de cada 15.000 pacientes; aparece a las 2-26 semanas de tratamiento y no se acompaña de manifestaciones de hipersensibilidad. La *eritromicina,* en especial el estolato, pero también otras sales, produce colestasis que empieza a los 7-14 días de tratamiento, suele acompañarse de dolor abdominal y es muy infrecuente en niños (v. cap. 64). También la nitrofurantoína produce colestasis, que suele acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad, y hepatitis crónica activa tras varios meses de tratamiento, en especial en mujeres, que puede acompañarse de un síndrome tipo lupus. Las tetraciclinas producen esteatosis (v. cap. 64), sobre todo en mujeres embarazadas con pielonefritis a las que se administraron dosis altas intravenosas (la insuficiencia renal reduce su eliminación).

d) Clorpromazina y otros neuropsicofármacos. La clorpromazina y otros neurolépticos producen hepatitis colestásica en 1-5 de cada 1.000 pacientes (v. cap. 31); la ictericia aparece a las 2-4 semanas de tratamiento, suele acompañarse de fiebre y eosinofilia, y remite a las 8 semanas de suprimir el fármaco. Tiene carácter cruzado con otras fenotiazinas. Los antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina e imipramina) producen con cierta frecuencia (del 0 al 25%) alteraciones de las transaminasas séricas y, de forma ocasional, hepatotoxicidad hepatocelular que se acompaña a menudo de fiebre y eosinofilia, de forma ocasional tiene un componente colestásico y tarda meses en recuperarse. También se han descrito casos de hepatotoxicidad mixta con otros antidepresivos, como maprotilina y mianserina. Los *antiepilépticos* suelen producir alteraciones asintomáticas de las transaminasas que no requieren la modificación del tratamiento (v. cap. 29). De forma ocasional, la fenitoína produce necrosis hepatocelular, que aparece a las 4-8 semanas de tratamiento y suele ir acompañada de fiebre, exan-

Tabla 9-15. Ejemplos de fármacos hepatotóxicos

Fármaco	Hepatotoxicidad	
	Directa	Idiosincrásica
1. Aguda		
Hepatocelular	Metotrexato Paracetamol Salicilatos Tetraciclinas	Ácido tienílico[a] Cimetidina Dantroleno Disulfiram Fenitoína[a] Halotano[a] Iproniazida Isoniazida Ketoconazol Metildopa Metoxifluorano[a] Pirazinamida Progabida Propiltiouracilo Quinidina[a] Salicilatos Valproato
Mixta	Ciclosporina	Alopurinol Amitriptilina[a] Captoprilo Carbamazepina[a] Fenilbutazona[a] Ibuprofeno[a] Imipramina[a] Indometacina[a] Naproxeno[a] Ranitidina[a] Sulfamidas[a]
Colestásica (sin hepatitis)	Azatioprina Novobiocina	Clorpromazina[a] Clorpropamida Cloxacilina Dextropropoxifeno Eritromicina Nitrofurantoína[a]
Hiperbilirrubinemia		
Por disminución de la eliminación	Ácido fusídico Anabolizantes Andrógenos Anticonceptivos	—
Por desplazamiento de la albúmina	Rifampicina Salicilatos	—
Hemólisis (con déficit de G-6-PD)	Sulfamidas —	Sulfamidas Metildopa
2. Crónica		
Hepatitis crónica activa	—	Dantroleno Isoniazida Metildopa Nitrofurantoína
Fibrosis/cirrosis	Hipervitaminosis A Metotrexato	—
Esteatonecrosis (tipo hepatitis alcohólica)	—	Amiodarona Perhexelina
Lesiones vasculares	Anticonceptivos orales Azatioprina Dacarbazina	—
Adenomas y carcinomas hepáticos	Anticonceptivos orales Esteroides anabolizantes	—

[a] Suelen acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad como anticuerpos, eosinofilia y/o fiebre, exantema y linfadenopatía.

tema y linfoadenopatía. La hepatotoxicidad por carbamazepina es menos frecuente, aparece a las 6-8 semanas de tratamiento, suele acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad y suele tener un componente colestásico. Por el contrario, la hepatotoxicidad por valproato no suele acompañarse de hipersensibilidad y es más frecuente en niños menores de 2 años tratados con inductores (1 de 500), mientras que es muy rara en adultos y en monoterapia (1 de 300.000). El dantroleno (v. cap. 30) produce anomalías bioquímicas en el 1,8% de los pacientes e ictericia en el 0,6%. Puede producir necrosis hepatocelular y hepatitis crónica activa.

e) Metildopa y otros fármacos cardiovasculares. La *metildopa* produce una necrosis hepatocelular grave o una alteración similar a la de una hepatitis crónica activa autoinmune, especialmente cuando a pesar de las primeras manifestaciones de hepatotoxicidad se continúa el tratamiento durante meses (v. cap. 39). La *amiodarona* aumenta las transaminasas en el 25% de los pacientes y produce un cuadro de esteatonecrosis similar al de una hepatitis alcohólica (v. cap. 38). Aparece tras varios meses de tratamiento, sobre todo cuando se utilizan dosis superiores a 600 mg/día, y suele acompañarse de depósitos corneales, fibrosis pulmonar, neuropatía y alteraciones tiroideas; la recuperación tras la supresión de la amiodarona suele tardar varios meses. El *captoprilo* puede producir necrosis hepatocelular asociada a un componente colestásico, que suele acompañarse de manifestaciones sistémicas de hipersensibilidad y que es más frecuente cuando se utilizan dosis superiores a 200 mg/día (v. cap. 39).

f) Antineoplásicos e inmunosupresores. Los antineoplásicos e inmunosupresores producen hepatotoxicidad predecible (v. cap. 59): la 6-mercaptopurina y la mitramicina producen necrosis hepatocelular; la L-asparraginasa, azaserina y azacitidina, esteatosis; la ciclosporina (v. cap. 24), un cuadro mixto hepatocelular/colestásico, y la azatioprina y novobiocina, colestasis. También se han descrito alteraciones vasculares hepáticas con azatioprina (más frecuente en pacientes que han recibido un trasplante, varones y que recibían corticoides), 6-mercaptopurina, tioguanina, la asociación de ciclofosfamida con ciclosporina, la radioterapia y la radioterapia asociada a ciclofosfamida. La administración continuada de metotrexato para el tratamiento de la psoriasis o de la artritis reumatoide produce lesiones hepatocelulares habitualmente asintomáticas, pero que van produciendo una fibrosis que termina en cirrosis.

g) Anticonceptivos y esteroides anabolizantes. Cuando se utilizan de forma continuada durante años pueden producir adenomas ricamente vascularizados que suelen ser asintomáticos (v. cap. 51), dolor abdominal (que se ha confundido con colecistitis, úlcera péptica, infarto de miocardio y hernia de hiato) y, en ocasiones, hemoperitoneo o ictericia por obstrucción biliar. También se ha observado mayor riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes que han tomado anticonceptivos durante más de 5 años y en pacientes tratados durante años con altas dosis de esteroides anabolizantes. Los anticonceptivos orales pueden producir trombosis de venas hepáticas y síndrome de Budd-Chiari. Asimismo, los andrógenos, los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos orales reducen la excreción de la bilirrubina al canalículo.

h) Otros fármacos hepatotóxicos. El *disulfiram* produce necrosis hepatocelular con un elevado aumento de las transaminasas, que aparece a las 2-8 semanas de tratamiento, y que puede ser mortal si, en el contexto de las posibles alteraciones hepáticas del paciente alcohólico, no se piensa en su origen iatrógeno. Algunos *antidiabéticos orales,* como la clorpropamida y la tolbutamida, producen hepatitis colestásica. La ingesta de altas dosis de *vitamina A* (más de 50.000 U/día) durante más de 2 años puede originar una acumulación de grasa perisinusoidal y cirrosis, en especial en pacientes con alteraciones renales. Algunos preparados de *hierbas medicinales* que contengan al-

caloides de la pirrolicidina (sobre todo de las familias heliotropo, crotalaria y senecio) producen lesiones vasculares hepáticas.

3. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo hepático

Los pacientes con enfermedad hepática tienen una frecuencia 2-3 veces mayor de reacciones adversas que la población general. Al utilizar fármacos en el enfermo hepático nos debemos plantear la posibilidad de que esté aumentada la respuesta porque esté reducida su eliminación, o porque esté aumentada la sensibilidad, y que el fármaco pueda empeorar la función hepática. Al valorar el riesgo, debe tenerse en cuenta el tipo de enfermedad hepática y su gravedad. El hígado posee una gran reserva funcional y, en general, las alteraciones del metabolismo de los fármacos son relevantes cuando el grado de afectación hepática es grave. Las consecuencias serán mayores en los fármacos con un índice terapéutico pequeño. En la tabla 9-16 se resumen los principales fármacos cuyo uso en pacientes con enfermedad hepática implica un claro riesgo, por lo que deben evitarse, utilizarse a dosis más bajas y monitorizar sus efectos (y cuando sea posible, sus niveles plasmáticos), especialmente en pacientes que tienen ascitis, ictericia y/o encefalopatía. Debe tenerse especial cuidado con los fármacos sedantes, diuréticos perdedores de potasio y fármacos astringentes por el riesgo de encefalopatía; con los IECA y los AINE, por el riesgo de precipitar un síndrome hepatorrenal, y con algunos β-lactámicos que inhiben la γ-carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, por el riesgo de hemorragia. Algunos fármacos en los que debe reducirse la dosis de mantenimiento más de un 50% en pacientes con cirrosis moderada son: morfina, petidina, pentazocina, propafenona, verapamilo, nifedipino, nitrendipino, nisoldipino, losartán, omeprazol y tacrolimus.

4. Ajuste de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática

Los criterios comentados permiten predecir la mayor o menor influencia de una determinada patología sobre un determinado fármaco en función del tipo de patología (grado de afectación de la masa celular, flujo sanguíneo hepático, capacidad metabólica y presencia de hipoalbuminemia y/o hiperbilirrubinemia), y de las características del fármaco (que sea dependiente del flujo sanguíneo hepático, dependiente de la capacidad metabólica y/o dependiente de la unión a proteínas). Sin embargo, hay numerosas situaciones intermedias e influencias que hacen difícil estimar con mayor precisión el grado de alteración farmacocinética y, por tanto, la actitud a tomar.

No hay un parámetro que valore de forma global la función hepática y permita estimar su repercusión sobre la eliminación de los fármacos, como se hace con el aclaramiento de creatinina en los enfermos renales. Las recomendaciones de ajuste de la dosis en el enfermo hepático suelen hacerse en función de la clasificación de menor a mayor gravedad de Child o de Pugh.

En algunos casos en los que se conoce la o las enzimas que intervienen en el metabolismo de un determinado fármaco pueden utilizarse pruebas farmacológicas específicas que valoren la actividad de dicha enzima (p. ej., el CYP1A2 mediante la cafeína o lidocaína, el CYP2C9 mediante la tolbutamida o warfarina, el CYP2C19 mediante el omeprazol, el CYP2D6 mediante el dextrometorfano, el CYP3A4 mediante el midazolam o la eritromicina y la glucuronidación mediante la morfina). Sin embargo, es frecuente que la eliminación de un fármaco dependa de la actividad de varias enzimas, y también del flujo sanguíneo hepático, de la unión a las proteínas del plasma, y de la excreción biliar y renal. Además, las pruebas específicas de un determinado citocromo pueden verse afectadas por polimorfismos genéticos o por factores como la dieta, el tabaco o el alcohol, lo que limita la utilidad de estas pruebas farmacológicas.

En la práctica deben seguirse reglas generales, como evitar y usar con precaución los fármacos en los que se ha constatado la existencia de un riesgo en los enfermos hepáticos (tabla 9-16), utilizar en general dosis más bajas de lo habitual y vigilar la posible aparición de reacciones adversas. Las dosis de los fármacos con primer paso hepático importante deberían ser más bajas (del 50 al 90%) cuando se administran por vía oral (del 50 al 90%) que cuando se administran por vía parenteral (50%). La dosis oral debe ser especialmente baja si hay derivación porta-cava importante. En los fármacos con una baja fracción de extracción debería darse la mitad de la dosis tanto por vía oral como parenteral. En los fármacos que se eliminan por oxidación debería administrarse la mitad de la dosis (la cuarta parte si hay signos de descompensación, como ascitis, encefalopatía o hipoalbuminemia intensa). En los que se eliminan por glucuronidación se puede mantener, en general, la dosis estándar. Hay tablas sobre la dosificación de fármacos concretos en el enfermo hepático. Además, debe reducirse la dosis de fármacos que se eliminan por el riñón cuando a la afectación hepática se suma la afectación renal.

III. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO CARDIOVASCULAR

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

En la insuficiencia cardíaca hay una disminución del flujo sanguíneo que llega a los tejidos, incluidos los órganos de excreción, como el hígado y el riñón. Por ello está reducido tanto el volumen de distribución como el aclaramiento, por lo

Tabla 9-16. Ejemplos de fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con patología hepática*

AINE	Riesgo de síndrome hepatorrenal. Evitar o reducir dosis
Alprazolam	Reducir la dosis a la mitad
Aminoglucósidos	Mayor riesgo de nefrotoxicidad, especialmente si hay síndrome hepatorrenal. Monitorizar
Antagonistas del calcio	Felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y nitrendipino tienen mayores niveles por disminución del metabolismo. Reducir la dosis a la mitad
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragias en pacientes con cirrosis (menos factores de coagulación) o ictericia obstructiva (menos vitamina K). Evitar o monitorizar
Antidepresivos	Reducir la dosis de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y moclobemida
Atenolol	Riesgo de deterioro renal en cirróticos. Preferir propranolol a dosis bajas
Benzodiazepinas	Evitar las que se eliminan por el CYP3A4 (alprazolam, midazolam, triazolam) y utilizar las que se eliminan por glucuronidación
Carbenoxolona	Retención de sodio y agua por menor metabolismo y mayor fracción libre. Evitar
Ciclosporina	Reducir dosis y monitorizar
Cimetidina	Inhibición enzimática. Preferir ranitidina reduciendo la dosis si hay cirrosis avanzada o alteración renal
Cloranfenicol	Riesgo de alteraciones hematológicas cuando hay ascitis e ictericia por menor eliminación. Evitar
Clormetiazol	Riesgo de toxicidad por mayor primer paso hepático y menor metabolismo. Reducir dosis
Depresores del SNC	
Morfina, barbitúricos, clorpromazina, IMAO	Pueden precipitar encefalopatía en pacientes con precoma hepático por depresión respiratoria, mayor sensibilidad del SNC y disminución del metabolismo. Evitar. Preferir fármacos poco sedantes
Petidina y diazepam	Riesgo de encefalopatía por disminución del metabolismo. Evitar dosis múltiples. Preferir oxazepam, lorazepam o temazepam
Diuréticos perdedores de potasio	Riesgo de encefalopatía en pacientes cirróticos con edemas y ascitis por hipopotasemia y alcalosis hipoclorémica. Evitar o asociar a ahorradores
Ergotamina	Ergotismo en pacientes con HAV e ictericia por disminución de su metabolismo. Evitar
Fenitoína	Alteraciones cerebelosas en pacientes con síndrome hepatorrenal por disminución del aclaramiento y aumento de la fracción libre. Monitorizar concentración libre
Flecainida	Reducir la dosis y vigilar si hay síndrome hepatorrenal. Evitar
Fluvastatina	Reducir dosis
Hipoglucemiantes orales	Riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas) y de acidosis (biguanidas) por disminución de su metabolismo. Evitar en lo posible
IECA	Enalapril, quinalapril y cilazapril son profármacos pasan pobremente a los metabolitos activos. Utilizar IECA que no sean profármacos como el lisinopril
Lidocaína	Riesgo de convulsiones por disminución de la eliminación en la cirrosis. Monitorizar
Losartán y valsartán	Sus concentraciones plasmáticas son mayores por disminución del metabolismo (losartán) o de la excreción biliar (valsartán), por lo que debe reducirse la dosis. Pueden utilizarse fármacos metabolizados por el CYP2C9 como el irbesartán
Metoclopramida	Evitar si hay síndrome hepatorrenal
Mexiletina	Reducir a la tercera o cuarta parte de la dosis
Midazolam	Reducir la dosis a la mitad y vigilar
Niridazol	Riesgo de toxicidad en bilarciasis por disminución del primer paso hepático
Ondansetrona	Reducir dosis
Pancuronio	Menor efecto (requiere mayor dosis inicial) pero más prolongado (riesgo de toxicidad tras dosis múltiples)
Paracetamol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad. Evitar dosis > 4 g/día en alcohólicos
Pirazinamida y rifampicina	Mayor riesgo de hepatotoxicidad por disminución de la eliminación. Reducir dosis
Pravastatina	Reducir dosis y vigilar. Si hay síndrome hepatorrenal evitar
Propafenona	Reducir a la mitad de la dosis
Tacrolimus	Reducir dosis y monitorizar
Teofilina	Riesgo de convulsiones por disminución del metabolismo. Monitorizar
Tiagabina	Reducir dosis o evitar
Tiopental	Mayor efecto por mayor fracción libre. Vigilar
Tolcapona	Reducir dosis a la mitad
Toremifeno	Reducir dosis
Tubocurarina y succinilcolina	Mayor efecto por disminución de la síntesis de esterasas plasmáticas
Valsartán	
Vitamina D	Ineficacia por menor hidroxilación. Administrar 25-hidroxi-vitamina D
Zidovudina	Reducir dosis a la mitad

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HAV: hepatitis aguda vírica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; SNC: sistema nervioso central.

* La mayor parte de estos datos se ha obtenido en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica. Los datos en hepatitis aguda y en tumores hepáticos son escasos, pero no suele estar menos afectada la respuesta a los fármacos.

que puede ser necesario reducir las dosis inicial y de mantenimiento. Además, hay fármacos que provocan arritmias, reducen la contractilidad cardíaca o el flujo coronario o provocan hipotensión, los cuales deben evitarse o utilizarse con precaución en el paciente con enfermedades cardiovasculares.

1.1. Factores farmacocinéticos

a) Absorción. La disminución del flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal producida por el aumento del tono simpático reduce la velocidad de absorción de algunos fármacos, por lo que puede provocar concentraciones máximas más bajas y tardías cuando se administran dosis únicas. La disminución de la motilidad se acentúa cuando se administran opioides o fármacos con acción anticolinérgica (p. ej., disopiramida y quinidina). Sin embargo, la insuficiencia cardíaca no reduce la cantidad absorbida ni, por tanto, el nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples. Cuando la insuficiencia cardíaca es más grave, puede haber edema de la mucosa y reducción del flujo sanguíneo hepático, que aumenta la absorción de los fármacos con primer paso hepático (v. tabla 4-2). La absorción está reducida por vía intramuscular y subcutánea, por lo que no es recomendable la utilización de procainamida por vía intramuscular en pacientes con infarto y debe evitarse la administración de digoxina, fenitoína o quinidina por esta vía. En el edema agudo de pulmón, la absorción de la morfina subcutánea está reducida; cuando mejora la función cardíaca, puede producirse una rápida absorción del fármaco administrado por vía subcutánea y provocar una intoxicación, por lo que se prefiere administrarla en inyección intravenosa.

b) Distribución. El aumento del tono simpático que se observa en la insuficiencia cardíaca reduce el flujo sanguíneo de la piel y el área esplácnica, pero preserva el riego cerebral y cardíaco. El volumen de distribución de disopiramida, lidocaína, procainamida y quinidina está reducido en el 25-40%, por lo que deben utilizarse dosis iniciales más pequeñas. También la disminución del volumen de distribución hará que una determinada dosis inicial origine concentraciones plasmáticas excesivamente altas que pueden ser tóxicas en el SNC (lidocaína y tiopental) o en el miocardio (procainamida y quinidina), por lo que deben administrarse más lentamente. En cambio, no está reducido el volumen de distribución de la digoxina ni de la teofilina, por lo que no es necesario reducir la dosis inicial. Los edemas aumentan el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los aminoglucósidos. La acidosis favorece la entrada a las células de los ácidos y reduce la de las bases (p. ej., noradrenalina).

c) Excreción renal. La disminución del gasto cardíaco, que reduce el flujo sanguíneo renal, y la hipoperfusión tisular, que produce una insuficiencia renal de tipo prerrenal, disminuyen la eliminación de fármacos.

d) Metabolismo. En la insuficiencia cardíaca se producen también una disminución del flujo sanguíneo hepático del 20-40%, que reduce el metabolismo de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático. Además, la congestión hepática, la hipoxemia y la acidosis disminuyen el metabolismo de los fármacos dependientes de la capacidad metabólica, como la teofilina, la tolbutamida o la warfarina.

La alteración simultánea de la excreción renal y hepática afecta a fármacos que se eliminan por ambas vías. La disminución del aclaramiento produce acumulación y efectos tóxicos, por lo que debe reducirse la dosis de mantenimiento. Los efectos sobre la semivida dependerán de los efectos sobre el volumen de distribución y el aclaramiento: cuando ambos están reducidos, la semivida se altera menos de lo que corresponde a la reducción de la eliminación.

1.2. Factores farmacodinámicos

Si hay hipoperfusión tisular, congestión, edemas, alteraciones electrolíticas, hipoxemia y acidosis, puede estar alterada también la respuesta a los fármacos. La acción arritmogénica de los digitálicos está aumentada por la cardiomegalia, el tono simpático elevado, la isquemia coronaria y la hipopotasemia, en particular cuando se utilizan diuréticos perdedores de potasio. En el infarto de miocardio está aumentado el riesgo de arritmias por aminofilina, levodopa, simpaticomiméticos y antidepresivos tricíclicos. También está aumentado el riesgo de hemorragia por warfarina y de disminución de la contractilidad por β-bloqueantes, disopiramida, procainamida, quinidina y verapamilo. La acción diurética de los perdedores de potasio puede ser menor y la de los ahorradores de potasio, mayor, por la existencia de hiperaldosteronismo.

2. Alteraciones cardiovasculares provocadas por fármacos

a) Alteraciones del ritmo y la frecuencia. Los digitálicos producen taquiarritmias (extrasístoles, ritmo bigémino y taquicardia ventricular) y bloqueo auriculoventricular; la procainamida, el propranolol y la quinidina disminuyen la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción; la quinidina y la procainamida pueden provocar taquicardia ventricular, y la lidocaína reduce la frecuencia cardíaca. La atropina y la teofilina suelen producir taquicardia, y los simpaticomiméticos, taquiarritmias. Otros fármacos que pueden provocar alteraciones del ritmo o la frecuencia cardíacos son los antidepresivos tricíclicos, el litio, la doxorubicina, la daunorubicina, la levodopa, la lincomicina en inyección intravenosa rápida y la penicilina G potásica a altas dosis.

b) Insuficiencia cardíaca. Puede deberse a una disminución de la contractilidad (doxorubicina, β-bloqueantes, ciclofosfamida, disopiramida, procainamida, quinidina y verapamilo) o a un aumento de la volemia (antiácidos con sodio, carbenoxolona, corticoides y fenilbutazona).

c) Hipotensión. Los antihipertensivos como los vasodilatadores diazóxido o nitroprusiato pueden producir un efecto hipotensor excesivo. Los β-bloqueantes, la fenitoína, la morfina, la procainamida, la quinidina y el verapamilo ocasionan hipotensión cuando se administran en inyección intravenosa rápida. También producen con fre-

cuencia hipotensión los diuréticos potentes, las fenotiazinas y la levodopa.

d) Angina de pecho e infarto. Pueden estar causados por disminución del flujo coronario por vasoconstricción (vasopresina, oxitocina, ergotamina intravenosa y metisergida), por estimulación cardíaca directa (digitálicos cuando no hay insuficiencia cardíaca, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos y teofilina), por estimulación cardíaca secundaria a hipotensión (diazóxido, hidralazina, nifedipino y prazosina) y por supresión brusca de antianginosos como los β-bloqueantes.

3. Criterios de utilización de los fármacos en pacientes con alteraciones cardiovasculares

En los pacientes con insuficiencia cardíaca deben utilizarse dosis iniciales más bajas de lidocaína, quinidina y procainamida, y dosis de mantenimiento más bajas de aminoglucósidos, digoxina, lidocaína, litio, procainamida y quinidina. Puede estar aumentada la sensibilidad a los anticoagulantes orales y a los digitálicos, y reducida la respuesta a los diuréticos. La doxorubicina, los antidepresivos tricíclicos, los β-bloqueantes, la carbenoxolona, los corticoides, la fenilbutazona, la quinidina, la procainamida y el verapamilo deben evitarse o utilizarse con precaución por el riesgo de que empeoren la insuficiencia cardíaca. Es conveniente asociar a los diuréticos perdedores de potasio, como furosemida o tiazidas, un ahorrador de potasio para evitar el hiperaldosteronismo y la hipopotasemia, sobre todo si se están administrando digitálicos.

Los digitálicos, los simpaticomiméticos y la teofilina pueden empeorar una isquemia coronaria o una arritmia preexistentes. Los simpaticomiméticos aumentan las arritmias por digoxina o teofilina. El propranolol, la quinidina o la procainamida reducen la eliminación de la lidocaína con riesgo de toxicidad. Cuando hay bloqueo auriculoventricular deben evitarse la digoxina, los β-bloqueantes, la procainamida y la quinidina. El exceso de oxígeno puede provocar vasoconstricción. En el edema agudo de pulmón es preferible la hipotensión de la morfina que la hipertensión de la pentazocina. La isoprenalina agrava la hipotensión preexistente si no se ha aumentado previamente la volemia.

IV. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO RESPIRATORIO

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

El pulmón constituye la vía de entrada de los fármacos que se administran por vía inhalatoria, como los anestésicos y los antiasmáticos. La absorción se produce, en general, por difusión pasiva, pero algunos fármacos, como el cromoglicato, pueden pasar a la circulación sistémica por transporte activo. El pulmón puede desempeñar un papel en la acumulación y el metabolismo de algunos fármacos, en particular las aminas.

Además, las alteraciones que se observan en las enfermedades pulmonares pueden modificar la disposición de los fármacos en el resto del organismo: la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis producen alteraciones de la permeabilidad de las membranas, aumento de la concentración libre y disminución de las actividades hepática y renal. Cuando hay una disminución del gasto cardíaco por *cor pulmonale* también se encuentran reducidos los flujos sanguíneos hepático y renal. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha descrito una disminución en la absorción de procainamida, un aumento de la unión de la quinidina a la α_1-glucoproteína ácida, una reducción del aclaramiento renal de la amikacina y una disminución del metabolismo de la teofilina, mientras que el metabolismo del cortisol al parecer está aumentado y, de hecho, pueden ser necesarias dosis más altas.

Está aumentada la sensibilidad a la acción de fármacos depresores del SNC, como morfina, otros opioides, como codeína, barbitúricos e incluso benzodiazepinas. Por ejemplo, debe tenerse cuidado al utilizar benzodiazepinas por vía intravenosa para realizar una broncoscopia en un paciente con EPOC grave. En los pacientes con hipoxia aguda y *cor pulmonale* está aumentado el riesgo de arritmias digitálicas. En los pacientes asmáticos hay mayor riesgo de broncoconstricción por AAS y otros AINE, y por β-bloqueantes.

2. Alteraciones respiratorias provocadas por fármacos

a) Broncoespasmo. Puede ser provocado por acción directa broncoconstrictora de los β-bloqueantes (incluidos los cardioselectivos y las gotas oftalmológicas de timolol cuando se administran a pacientes asmáticos) y de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. La irritación mecánica del cromoglicato y de la *N*-acetilcisteína puede evitar su adecuada penetración hasta las vías respiratorias bajas, por lo que es conveniente administrar previamente un broncodilatador. La broncoconstricción que producen el AAS y otros AINE se observa en el 25% de los asmáticos: el broncoespasmo aparece a los 15-30 min, puede ser grave y prolongado, y acompañarse de edema angioneurótico y urticaria. También producen broncoespasmo por mecanismos no bien definidos la tartrazina (colorante utilizado en alimentos y medicamentos) y el alcohol. Finalmente, hay numerosas sustancias que pueden producir broncoespasmo en el contexto de una reacción alérgica (antibióticos como penicilinas, cefalosporinas o aminoglucósidos, contrastes yodados, el cremofor, que es un excipiente, e incluso broncodilatadores, como isoprenalina, terbutalina o ipratropio).

b) Reacciones pulmonares. La hidralazina, la procainamida, la fenitoína, el oro, las penicilinas, las sulfamidas y la isoniazida pueden provocar reacciones pulmonares diversas en el contexto de una afectación sistémica tipo lupus. Además, los fármacos pueden provocar reacciones pulmonares localizadas, como alveolitis y fibrosis pulmonar de origen tóxico, alérgico de tipos III o IV o, con frecuencia, desconocido (bleomicina, busulfán, carmustina y otros citotóxicos, radioterapia, amiodarona, nitrofurantoína, oro, sulfamidas o metisergida), eosinofilia (nitrofurantoína, carbamazepina, desipramina, clofibrato, sulfasalazina, etc.), edema de pulmón no cardiogénico (β-adrenérgicos en

204

infusión continua, hidroclorotiazida, medios de contraste, salicilatos, heparina, metadona, etc.).

c) Otras alteraciones pulmonares. Puede producirse hipertensión pulmonar (hidralazina, indometacina y radioterapia), hemoptisis (anticoagulantes orales), embolia (anticonceptivos orales), fibrosis pleural (β-bloqueantes, ergotamina, metisergida, dantroleno y metotrexato) y neumotórax (quimioterapia con carmustina [BCNU]). Finalmente, debe recordarse la posibilidad de depresión respiratoria producida por anestésicos, barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, relajantes musculares, hipnóticos, alcohol, antihistamínicos H_1 e inhibidores de la colinesterasa.

V. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN GASTROENTEROLOGÍA

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

La influencia de los factores que alteran la función gastrointestinal y de las enfermedades digestivas sobre la absorción de los fármacos es variable, a veces poco predecible, y con frecuencia clínicamente poco relevante, ya que afecta más a la velocidad de absorción que a la cantidad absorbida. Las alteraciones en la velocidad de absorción sólo son importantes en la administración de dosis únicas, así como de dosis múltiples de fármacos, como analgésicos o antibióticos, cuyo efecto guarda una relación directa con la velocidad y la intensidad de las concentraciones que se alcanzan, pero tienen poca repercusión sobre la mayoría de los medicamentos, cuyo efecto depende del nivel estable alcanzado tras la administración de dosis múltiples. Sería un error favorecer el incumplimiento recomendando no tomar la medicación con los alimentos para evitar una influencia poco importante, o suponer, por ejemplo, que la absorción del propranolol tiene que estar reducida en la enfermedad celíaca, cuando en realidad está aumentada.

a) Vaciado gástrico. Los vómitos pueden impedir la absorción de cualquier fármaco administrado por vía oral, pero, a pesar de ser tan obvio, continúan administrándose los antieméticos por vía oral. La absorción de los fármacos se produce principalmente en el intestino delgado, incluso de fármacos ácidos como el AAS. Los alimentos, la existencia de factores patológicos (úlcera gástrica, estenosis pilórica, migraña, náuseas, infarto de miocardio, parto, traumatismos o dolor) o iatrógenos (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, narcóticos y sales de aluminio) que reducen la velocidad del vaciado gástrico disminuyen la velocidad de absorción de fármacos como el paracetamol, el AAS y preparados con cubierta entérica. Por el contrario, la úlcera duodenal, la gastrectomía parcial, la pancreatitis crónica y algunos fármacos aumentan la velocidad del vaciado gástrico; por ejemplo, el AAS actúa más rápidamente en la migraña cuando se administra con metoclopramida por vía intramuscular.

b) Tránsito intestinal. Un tránsito intestinal prolongado por la acción de fármacos anticolinérgicos reduce la absorción de fármacos que se metabolizan en la pared intestinal o en la luz intestinal (levodopa, metotrexato y sulfasalazina) y aumenta la absorción de fármacos poco solubles, con cubierta entérica y de liberación lenta. Por el contrario, un tránsito intestinal demasiado rápido, como el que se produce en una gastroenteritis, reduce la absorción.

c) pH gástrico. La influencia de las variaciones del pH gástrico son poco predecibles, ya que influyen de forma simultánea, y a veces en direcciones opuestas, sobre la velocidad de disolución y el grado de ionización. Por ejemplo, la administración de AAS en medio alcalino aumenta su absorción por favorecer su disolución, a pesar de que aumenta su grado de ionización. Un pH elevado (neonato, embarazo, anciano y antiácidos) aumenta la absorción de fármacos que son destruidos a pH ácido, como sucede con algunas penicilinas. Los antiácidos pueden interferir, además, en la absorción de los fármacos por la formación de complejos insolubles, por lo que es conveniente administrarlos 30 a 60 min antes que el antiácido.

d) Alimentos. Los alimentos influyen en la absorción de numerosos fármacos. Su influencia sobre la velocidad de absorción no suele ser clínicamente relevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de isoniazida, rifampicina, penicilina, quinolonas y glibenclamida, que no deben administrarse con los alimentos.

e) Enfermedad celíaca. Puede retrasar (amoxicilina, lincomicina y practolol), reducir ligeramente (paracetamol y pivampicilina) o moderadamente (digoxina, penicilina V y tiroxina), no alterar (amoxicilina, ampicilina, AAS, clindamicina, indometacina, lincomicina, rifampicina o trimetoprima) o aumentar (ácido fusídico, cefalexina, cotrimoxazol y propranolol) la absorción de los fármacos. Su influencia varía en función de su gravedad y tratamiento; por ejemplo, la absorción de la penicilina V está reducida y la del propranolol aumentada en la enfermedad celíaca sin tratar, pero son normales tras varios meses de tratamiento.

f) Enfermedad de Crohn. Puede retrasar (trimetoprima), reducir ligeramente (metronidazol y paracetamol) o moderadamente (eritromicina y lincomicina), no alterar (cefalexina y rifampicina) o aumentar (clindamicina y sulfametoxazol) la absorción de los fármacos, sin que esté clara la causa; en el caso del propranolol, el aumento de las concentraciones puede deberse a una disminución del metabolismo hepático más que a problemas de absorción.

g) Otras enfermedades. En la diverticulosis del intestino delgado no parece haber alteraciones en la absorción. La absorción de la digoxina está reducida cuando hay alteraciones de la mucosa, pero no en la pancreatitis. Las concentraciones de cefalexina y penicilinas semisintéticas están aumentadas en la fibrosis quística, pero en el caso de las penicilinas está contrarrestada por un aumento de su eliminación renal.

h) Cirugía. La gastrectomía de tipo Billroth II reduce la absorción de cefalexina, etionamida y nitrofurantoína, pero no altera la de ampicilina, digoxina o tetraciclinas. La resección de parte del intestino delgado (en el tratamiento de la obesidad) reduce la absorción de noretindrona e hidroclorotiazida, pero no la de ampicilina o el propiltiouracilo. La resección de colon en la colitis ulcerosa puede disminuir la absorción de la sulfasalazina.

2. Alteraciones digestivas provocadas por fármacos

La vía oral es la más utilizada para la administración de fármacos que producen, con frecuencia, efectos secundarios locales que afectan al tubo digestivo, desde la cavidad bucal hasta el colon. En otros casos, las alteraciones del aparato digestivo son una manifestación más de un cuadro generalizado.

Las alteraciones digestivas son frecuentes y, aunque afortunadamente no suelen ser graves, resultan molestas y en algunas ocasiones entorpecen el diagnóstico o la valoración del paciente. Aunque la mayoría de los fármacos pueden producirlas, hay algunos que lo hacen con mayor frecuencia.

2.1. Alteraciones bucofaríngeas

Tienen importancia las *úlceras bucales,* que pueden producirse por irritación directa (p. ej., AAS) o ser consecuencia de otras manifestaciones de toxicidad directa (indometacina y metotrexato), mielosupresión (citotóxicos, fenilbutazona, fenotiazinas y oro), inmunodeficiencia (corticoides e inmunosupresores), reacción liquenoide (cloroquina), eritema multiforme (sulfamidas), síndrome de Stevens-Johnson (barbitúricos), enfermedades del colágeno (hidralazina y procainamida) o dermatitis exfoliativa (oro y metales pesados). Las úlceras bucales pueden aparecer en zonas de roce con dentaduras postizas, especialmente si hay sequedad de boca. Cuando forman parte de un cuadro más amplio, pueden constituir un aviso para reducir la dosis o suprimir la medicación. Puede producirse también *hiperplasia gingival,* característica de la fenitoína, o *coloración de los dientes* por tetraciclinas. La *candidiasis bucofaríngea* es más frecuente en pacientes tratados con antibacterianos, corticoides inhalatorios o sistémicos e inmunosupresores.

La *sequedad de boca* se observa en pacientes tratados con fármacos que presentan acción antimuscarínica (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y algunos antiparkinsonianos), clonidina, opioides y algunos antineoplásicos.

2.2. Alteraciones esofágicas

Los anticolinérgicos empeoran la sensación de ardor de la hernia de hiato y la esofagitis de reflujo. Los AINE, el cloruro potásico, el sulfato ferroso, la quinidina y las tetraciclinas pueden producir úlceras esofágicas si hay estasis, especialmente si se toma la medicación sin líquidos y en decúbito. Los β-bloqueantes pueden originar espasmo esofágico.

2.3. Alteraciones gastroduodenales

a) Náuseas y vómitos. La mayoría de los fármacos que se administran por vía oral puede producirlos en algunos casos. Los que lo hacen con mayor frecuencia son: antibióticos, sulfato ferroso, estrógenos, opioides (al comienzo del tratamiento) y algunos antineoplásicos, como el cisplatino. También los producen a menudo la levodopa, el cloruro potásico y, en caso de intoxicación, los digitálicos y la teofilina.

b) Irritación gastroduodenal. La mayoría de los fármacos pueden provocar dispepsia. Los que la producen con mayor frecuencia son: AINE, antibióticos, cloruro potásico, digitálicos, estrógenos, opioides, sulfonilureas, teofilina, alcohol y tabaco. Los AINE ocasionan microhemorragias (4-6 mL/día), que en algunos enfermos pueden originar anemia y en pacientes ulcerosos provocan el 30% de las hemorragias importantes. La aparición de úlcera gástrica se ha relacionado con la ingesta de AINE y tabaco (presentes en el 80% de los casos). La aparición de úlcera duodenal se ha relacionado con el tabaco y el alcohol (presentes en el 70% de los casos). Los corticoides pueden empeorar una úlcera preexistente y hay cierta relación entre su uso y la aparición de úlceras en pacientes con artritis reumatoide o lupus, pero no en el asmático o en la colitis ulcerosa. El cloruro potásico produce úlceras gástricas que pueden reducirse con el empleo de preparados con cubierta entérica.

2.4. Alteraciones intestinales

a) Mala absorción. Los citotóxicos, la colchicina y la neomicina (a dosis de 3-12 g/día) producen un efecto tóxico directo, con atrofia de las vellosidades. Los antibióticos, la colchicina, la colestiramina, el ácido paraaminosalicílico (PAS) a dosis altas y el abuso crónico de laxantes estimulantes causan esteatorrea, que interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles. Los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona), el PAS, los anticonceptivos y el alcohol disminuyen la absorción de ácido fólico, y la colchicina, la colestiramina, la neomicina y el PAS producen déficit de vitamina B_{12}, que puede ser clínicamente relevante cuando hay una depleción previa.

b) Ulceraciones. El cloruro potásico y los AINE producen úlceras intestinales cuando se utilizan preparados con cubierta entérica.

c) Reacciones peritoneales. Se ha observado fibrosis peritoneal con practolol y, menos frecuentemente, con otros β-bloqueantes. La metisergida puede producir fibrosis retroperitoneal.

d) Íleo. El íleo paralítico o espástico puede ser producido por fármacos con acción anticolinérgica, alcaloides de la *Vinca* y opioides.

e) Estreñimiento. Se observa con sulfato de bario, opioides, fármacos con acción anticolinérgica, carbonato cálcico, colestiramina, sales de aluminio, sulfato ferroso y alcaloides de la *Vinca.*

f) Diarrea. Es uno de los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos. Se observa más a menudo por abuso de laxantes (sales de magnesio). Los antibióticos alteran la flora intestinal y producen sobreinfecciones por gérmenes resistentes.

g) Colitis. La colitis seudomembranosa aparece en tratamientos con diversos antibióticos, se debe a sobreinfección por *Clostridium difficile* y se trata con metronidazol o vancomicina. El abuso durante años de laxantes estimulantes produce colon «catártico», con diarrea, molestias abdominales, debilidad, deshidratación e hipopotasemia.

VI. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ENFERMO ENDOCRINOLÓGICO

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

1.1. Diabetes

En la diabetes hay: *a)* una reducción de la absorción intramuscular de penicilina G que puede provocar ineficacia; *b)* una disminución de la unión a proteínas de diazepam, lidocaína y warfarina, atribuida a una reducción de la concentración de albúmina, a un aumento de ácidos grasos y a glucosilación de la albúmina, y *c)* un aumento de la eliminación renal de amikacina, kanamicina, carbenicilina y penicilina, que determina bajas concentraciones séricas, por lo que pueden ser necesarias dosis más altas de aminoglucósidos.

1.2. Alteraciones tiroideas

Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener esteatorrea y aumento de la motilidad intestinal, que reducen la ab-

206

sorción de la digoxina. La velocidad de absorción del paracetamol y del propranolol es mayor en el paciente hipertiroideo que en el hipotiroideo. En el hipertiroidismo está reducida la unión del propranolol y la warfarina a proteínas, lo que se atribuye a una disminución de la α_1-glucoproteína ácida y de la albúmina, respectivamente. La tasa de filtración glomerular y el aclaramiento renal de digoxina están aumentados, pero la eliminación del sotalol o atenolol (con eliminación preferentemente renal) no está aumentada y no se dispone de datos sobre otros fármacos, como los aminoglucósidos. La influencia sobre el metabolismo de los fármacos depende del proceso metabólico: está aumentado el del paracetamol y del oxazepam (que se eliminan por glucuronidación), el de la tolbutamida y el de la teofilina, pero no se altera el metabolismo del diazepam, la fenitoína, el metimazol y el propiltiouracilo. El aclaramiento del propranolol aumenta al doble por vía intravenosa, pero su semivida no se alarga por el incremento del volumen de distribución. También está aumentado el aclaramiento del metoprolol. Por el contrario, la tiroidectomía aumenta dos o tres veces las concentraciones plasmáticas de propranolol por disminución de su metabolismo. La semivida de la L-tiroxina, la L-triyodotironina y el cortisol está reducida por aumento del metabolismo. Las mayores necesidades de digoxina pueden deberse a menor absorción, mayor excreción renal, mayor metabolismo hepático y mayor excreción biliar, unidos a una menor sensibilidad del paciente hipertiroideo.

1.3. Obesidad

El 14,5% de la población española de entre 25 y 60 años es obesa. En niños la obesidad mórbida afecta al 14%, por encima de la media europea y próxima a la de Estados Unidos. La obesidad influye en la distribución de los fármacos dependiendo de su liposolubilidad. La obesidad afecta especialmente al volumen de distribución y, por tanto, a la dosis inicial, pero también puede aumentar el aclaramiento y, por tanto, la dosis de mantenimiento.

El volumen de distribución de fármacos poco liposolubles, como la ciclosporina, cimetidina, digoxina, prednisolona o procainamida es prácticamente igual en los pacientes obesos que en los no obesos, por lo que la dosis inicial debe calcularse basándose en el peso ideal y no en el peso total. El volumen de distribución de fármacos más liposolubles, como amikacina o cafeína, es intermedio entre el que corresponde al peso total y al peso ideal, por lo que la dosis inicial debería ser menor que la sugerida por el peso total, pero mayor de la que correspondería al peso ideal; en la práctica, la dosis se calcula de acuerdo al peso total, sabiendo que las concentraciones serán tanto más elevadas cuanto mayor sea la proporción de grasa. El volumen de distribución de los fármacos muy liposolubles, como el verapamilo o el diazepam, está aumentado, por lo que debe calcularse la dosis inicial de acuerdo con el peso total. La unión a la albúmina, la α_1-glucoproteína y lipoproteínas no está modificada de una forma importante.

En cuanto a la eliminación, el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la secreción tubular renal están aumentados y se acompaña de un incremento de la excreción renal de los fármacos (p. ej., aminoglucósidos, procainamida y vancomicina), por lo que debería calcularse la dosis de mantenimiento en función del peso total; sin embargo, la excreción de cimetidina y digoxina no lo está y debería calcularse en función del peso ideal. La actividad del CYP2E1 está aumentada y la del CYP3A4 y CYP2B6 reducida, con datos poco concluyentes sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Estos efectos no siempre son consistentes; por ejemplo, el metabolismo mediante el CYP3A4 de la eritromicina y del triazolam está reducido, pero el del cortisol y el midazolam no. La glucuronidación (p. ej., paracetamol, lorazepam y oxazepam) está aumentada (por lo que debe calcularse la dosis de mantenimiento en función del peso total), mientras que la conjugación con glicina (p. ej., salicilatos) y la acetilación (p. ej., procainamida) no están alteradas. A pesar de que el flujo sanguíneo hepático está aumentado en la obesidad, el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático (p. ej., lidocaína, midazolam o verapamilo) no está alterado (tabla 9-17) y, por tanto, debería calcularse la dosis de mantenimiento en función de su peso ideal y no de su peso total. Los efectos sobre la semivida dependen de los efectos sobre el aclaramiento y el volumen de distribución. Por ejemplo, la semivida del diazepam está alargada porque está aumentado su volumen de distribución, a pesar de que su aclaramiento no está afectado. En el caso del bisoprolol, están aumentados el volumen de distribución y el aclaramiento sin cambios aparentes en su semivida.

Cuando se ajusta la dosis de mantenimiento de los fármacos a la función renal en los pacientes obesos, se observa que si se utiliza el peso total sobreestima el aclaramiento de creatinina y, por tanto, el del fármaco, mientras que si se utiliza el peso ideal infraestima el aclaramiento de creatinina y del fármaco. Por ello se han propuesto fórmu-

Tabla 9-17. Ejemplos de la influencia de la obesidad sobre el aclaramiento de los fármacos

Aumenta[a]	No cambia[b]	Disminuye
Bisoprolol	Alprazolam	Carbamazepina
Cimetidina	Cafeína	Doxorubicina
Ciprofloxacino	Cefotaxima	Metilprednisolona
Diazepam	Ciclofosfamida	Remifentanilo
Enflurano	Ciclosporina	Triazolam
Gentamicina	Demetildiazepam	
Halotano	Desfenfluramina	
Ibuprofeno	Diazepam	
Litio	Digoxina	
Lorazepam	Fenitoína	
Nitrazepam	Glipizida	
Oxazepam	Ifosfamida	
Paracetamol	Labetalol	
Prednisolona	Lidocaína	
Tiopental	Midazolam	
Tobramicina	Procainamida	
Vancomicina	Propofol	
	Propranolol	
	Sotalol	
	Sufentanilo	
	Teofilina	
	Trazodona	
	Vancuronio	
	Verapamilo	

[a] La dosis de mantenimiento de los fármacos en los que aumenta el aclaramiento en el paciente obeso debería calcularse en función del peso total.
[b] En los fármacos en los que no cambia el aclaramiento debería calcularse en función del peso ideal. (De Blouin y Ensom, 2006.)

las específicas para calcular el aclaramiento de creatinina en el paciente con obesidad.

2. Alteraciones endocrinológicas por fármacos

a) Hipoglucemia e hiperglucemia. Los antidiabéticos orales a dosis excesivas pueden producir hipoglucemia. En las intoxicaciones por AAS se han observado hipoglucemia e hiperglucemia. Los β-bloqueantes no cardioselectivos, como el propranolol, pueden alterar la tolerancia a la glucosa en enfermos diabéticos y provocar hipoglucemia en pacientes no diabéticos, poco frecuente con los cardioselectivos como atenolol o metoprolol. Las tiazidas alteran la tolerancia a la glucosa y pueden desencadenar una diabetes latente; el riesgo aumenta al asociar β-bloqueantes y tiazidas. En ocasiones se ha observado diabetes reversible en pacientes no diabéticos tratados con tiazidas y furosemida, y coma diabético hiperosmolar en pacientes tratados con tiazidas, furosemida y metolazona. Los glucocorticoides, los anticonceptivos orales y el litio también pueden alterar la tolerancia a la glucosa, sobre todo en pacientes predispuestos. El diazóxido y la estreptozotocina pueden producir hiperglucemia intensa, que se ha utilizado en el tratamiento de la secreción excesiva de insulina. También se observa hiperglucemia en intoxicaciones por teofilina, cafeína y β_2-adrenérgicos.

b) Alteraciones tiroideas. Se observa hipotiroidismo, con frecuencia asociado a bocio, en pacientes tratados con litio, fenilbutazona, tiocianato o yoduros. La ingesta de yoduros como expectorantes por la madre puede provocar bocio en el feto. La amiodarona puede producir hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, los salicilatos, el fenclofenaco, la testosterona, la asparraginasa, los glucocorticoides y los β-bloqueantes pueden interferir en la valoración de la función tiroidea. Los yoduros que se encuentran en expectorantes, contrastes radiológicos e hidroxiquinolonas interfieren en la valoración de la función tiroidea a veces durante años.

c) Aumento de peso. En pacientes tratados crónicamente con clorpromazina, litio o antidepresivos tricíclicos se observa un aumento de peso, atribuido a retención de líquidos y aumento del apetito por acción hipotalámica. También aumentan el apetito algunos antiserotonínicos como el pizotifeno y la ciproheptadina utilizados como antimigrañosos. Otros fármacos pueden producir un incremento de peso por retención de líquidos (corticoides, carbenoxolona, AINE, etc.).

VII. APÉNDICE

A. AJUSTE DE LA DOSIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Si se quiere calcular la dosis de gentamicina en un varón de 35 años y 75 kg de peso, no obeso, con una creatinina sérica de 2 mg/100 mL, calcularemos en primer lugar su aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) en el nomograma (fig. 9-3) o mediante la siguiente ecuación:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \cdot \text{peso en kg}}{72 \cdot \text{creatinina sérica en mg/dL}}$$

(en mujeres, multiplicar el resultado por 0,85)

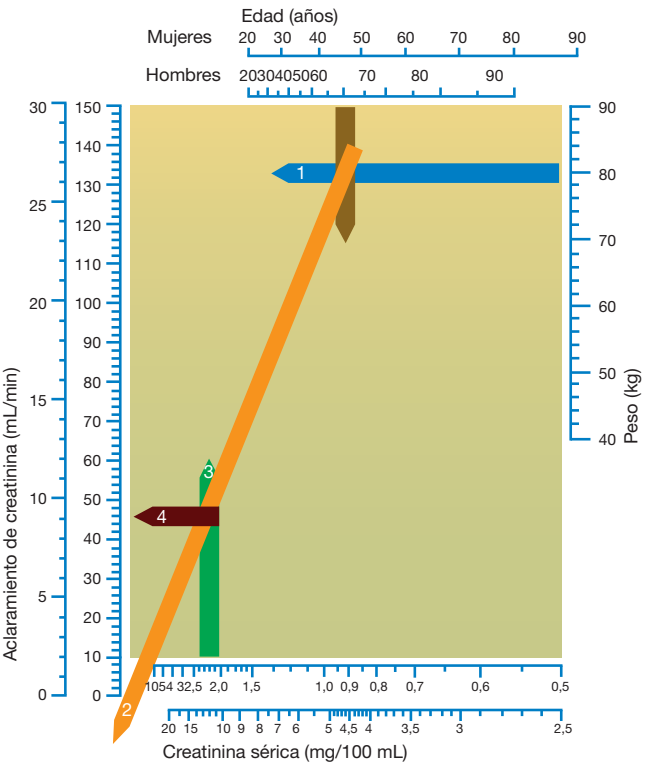


Figura 9-3. Nomograma para calcular en adultos el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica. *1)* Representar el punto donde se cruzan las perpendiculares a los ejes de la edad (según sexo) y del peso. *2)* Unir este punto con el origen de coordenadas. *3)* Trazar una perpendicular al eje de abscisas desde la cifra de creatinina sérica. *4)* Trazar una paralela al eje de abscisas desde la intersección de las dos últimas líneas. Si la creatinina sérica es mayor de 2,5 mg/100 mL, utilizar las escalas externas.

obteniendo un resultado de 46 mL/min. En segundo lugar se calcula la función renal del paciente (Kf) a partir del aclaramiento de creatinina del paciente y el de la población normal (100-120 mL/min):

$$Kf = Cl_{cr}p/Cl_{cr}n = 46/110 = 0{,}42$$

En tercer lugar se calcula la fracción de gentamicina que se elimina por el riñón (Fe) a partir de la semivida de la gentamicina en pacientes con función renal normal (2,5-3 h) y con insuficiencia renal terminal (30-50 h) (tabla 9-8):

$$Fe = 1 - (t_{1/2N}/t_{1/2IRT}) = 1 - (2{,}75/40) = 0{,}93$$

Con estos datos se calcula el factor de ajuste de la dosis (Q) mediante el nomograma de Björnsson (fig. 9-4) o mediante la ecuación:

$$Q = 1 - Fe\ (1 - Kf) = 1 - 0{,}93\ (1 - 0{,}42) = 0{,}46$$

Finalmente, pueden utilizarse los tres métodos comentados en la figura 9-1 a partir de la fórmula:

208

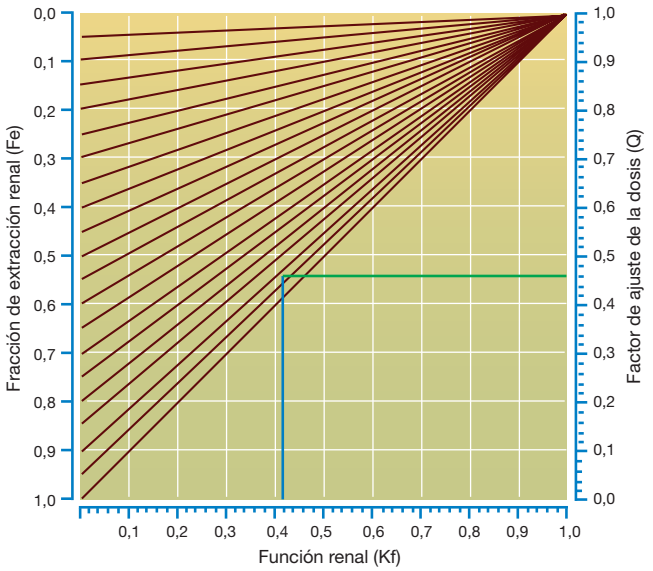


Figura 9-4. Nomograma de Björnsson para ajuste de la dosis de un fármaco en la insuficiencia renal. *1)* Identificar la línea que corresponde a la fracción de extracción renal del fármaco (Fe). *2)* Trazar una perpendicular al eje de abscisas desde la cifra de función renal del paciente (Kf). *3)* Trazar una paralela al eje de abscisas desde la intersección de las dos líneas: el punto donde corte la ordenada corresponde al factor de ajuste de la dosis (Q).

$$\frac{DMp}{\tau_p} = \frac{DMn}{\tau_n} \cdot Q$$

a) Cálculo de la dosis que se debe administrar al paciente (DMp) manteniendo el intervalo habitual ($\tau_p = \tau_n = 8$ h) a partir de la dosis habitual (DMn = 80 mg):

$$DMp = DMn \cdot Q = 80 \text{ mg} \cdot 0{,}5 = 40 \text{ mg}$$

es decir, 40 mg/8 h.

b) Cálculo del intervalo de administración manteniendo la dosis de 80 mg:

$$\tau_p = \tau_n/Q = 8 \text{ h}/0{,}5 = 16 \text{ h}$$

es decir, 80 mg/16 h.

c) Cálculo de la dosis que se debe administrar en un intervalo elegido ($\tau_p = 12$ h) a partir de la dosis habitual (DMn = 80 mg) y del intervalo habitual ($\tau_n = 8$ h) mediante la fórmula:

$$DMp = DMn \cdot Q \cdot \frac{\tau_p}{\tau_n} = 80 \text{ mg} \cdot 0{,}5 \cdot \frac{12}{8} = 60 \text{ mg}$$

es decir, 60 mg/12 h.

B. ESTIMACIÓN DE LA DOSIS POSDIÁLISIS

En un paciente tratado con fenobarbital y sometido a diálisis se quiere estimar si merece la pena administrar una dosis posdiálisis. Se parte de los siguientes datos: el flujo de la máquina de hemodiálisis es de 250 mL/min, la concentración de fenobarbital de entrada a la máquina es de 30 mg/L y la de salida de 21,6 mg/L, con una duración de la diálisis de 4 h; el aclaramiento basal de fenobarbital en este paciente cuando no está en diálisis es de 5 mL/min, el volumen de distribución en equilibrio de 50 L y el nivel estable de 30 mg/L.

En primer lugar se calcula el aclaramiento del fenobarbital por la diálisis (Cl_d) a partir del flujo de la máquina (Q) y de la capacidad de extracción de la máquina (E):

$$Cl_d = Q \cdot E = Q \cdot \frac{C_{entrada} - C_{salida}}{C_{entrada}} =$$

$$= 250 \text{ ml/min} \cdot \frac{30 \text{ mg/L} - 21{,}6 \text{ mg/L}}{30 \text{ mg/L}} = 70 \text{ mL/min}$$

Después se calcula la fracción de fenobarbital eliminada *durante* la diálisis (F_D), tanto por la diálisis como por el resto de los mecanismos como el metabolismo. Para ello se parte de la constante de eliminación global que se puede calcular a partir de los aclaramientos basales y de la diálisis y del volumen de distribución:

$$F_D = 1 - e^{-Ke \cdot t} \text{ y } K_e = (Cl + Cl_d)/V_{SS}$$

$$F_D = 1 - e^{-[(5 \text{ mL/min} + 70 \text{ mL/min})/50.000 \text{ mL}] \cdot 240 \text{ min}} = 0{,}30$$

y, finalmente, la fracción eliminada *por* la diálisis (fd) multiplicando la fracción global, por lo que supone el aclaramiento por la diálisis respecto al total:

$$f_d = F_D \cdot \frac{Cl_d}{Cl_d + Cl} = 0{,}30 \cdot \frac{70 \text{ mL/min}}{(70 + 5) \text{ mL/min}} = 0{,}28$$

Es decir, que en esa sesión de hemodiálisis de 4 h se ha eliminado el 30% del fenobarbital que hay en el organismo (el 28% por la diálisis y el 2% por otros mecanismos).

A su vez, la cantidad de fármaco que hay en el organismo puede calcularse a partir del nivel estable y del volumen de distribución:

$$\text{Cantidad} = CpE \cdot V_{SS} = 30 \text{ mg/L} \cdot 50 \text{ L} = 1.500 \text{ mg}$$

Por lo que la dosis suplementaria posdiálisis que habría que administrar para corregir el efecto de la diálisis sería de:

$$\text{Dosis}_{suplementaria} = 1.500 \text{ mg} \cdot 0{,}28 = 420 \text{ mg}$$

Teniendo en cuenta que la dosis habitual de fenobarbital es de 100 a 200 mg/día, puede considerarse que la administración de esta dosis suplementaria posdiálisis es importante para mantener el nivel estable.

BIBLIOGRAFÍA

Factores patológicos

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA. 1997;277;312-7.

Speight TM, Holford NHG. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997.

Tucker GT. Variability in human drug response. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999.

Enfermedad renal

Aronoff GR, Bennet WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children. 5.ª ed. Filadelfia: American College of Physicians; 2007.

Atkinson AJ, Reidenberg MM. Effects of renal disease on pharmacokinetics. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 51-8.

Atkinson AJ, Susla GM. Pharmacokinetics in patients requiring renal replacement therapy. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 59-72.

Bjornsson TD. Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet. 1986;11:164-70.

Brater DC. Renal disorders and the influence of renal function on drug disposition. En: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, editors. Melmon and Morrelli's clinical pharmacology. 4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2000. p. 363-400.

Critchley JAJH, Chan TYK, Cumming AD. Renal diseases. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1067-112.

Dresser MJ, Leabman MK, Giacomini KM. Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: organic anion transporters and organic cation transporters. J Pharm Sci. 2001;90:397-421.

Lam YWF, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. Clin Pharmacokinet. 1997;32:30-57.

Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician. 2007;75:1487-96.

Thummel KE, Shen DD. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. p. 1924-2023.

Winchester JF. Active methods for detoxification. En: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1998.

Enfermedad hepática

Armijo JA. Iatrogenia hepática y digestiva. En: Esplugues JV, Pique JM, Ponce J, editores. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: Eunsa; 1996. p. 469-87.

Armijo JA. Influencia de la patología hepática y digestiva sobre las acciones de los fármacos. En: Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, editores. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: Eunsa; 1996. p. 449-68.

Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. Liver. 2003;362:1819-27.

Hebert MF. Guide to drug dosage in hepatic disease. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1761-92.

Kashuba ADM, Park JJ, Persky AM, Brouwer KLR. Drug metabolism, transport, and the influence of hepatic disease. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 121-64.

Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. Clin Pharmacokinet. 1995;29:370-91.

Piper DW, De Carle DJ, Talley NJ, et al. Gastrointestinal and hepatic diseases. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 933-1022.

Roberts MS, Magnusson BM, Burccznski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2002;41:751-90.

Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokinet. 1999;37:399-431.

Susla GM, Atkinson AJ. Effect of liver disease on pharmacokinetics. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 73-87.

Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the cocktail approach for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? J Clin Pharm Ther. 2003;28:157-65.

Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Safety. 1997;17:47-73.

Enfermedad cardiovascular

Benowitz NL. Effects of cardiac disease on pharmacokinetics: pathophysiologic considerations. En: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, editors. Pharmacokinetic basis of drug treatment. Nueva York: Raven Press; 1984. p. 89-103.

McNeil JJ, Krum H. Cardiovascular disorders. En: Speight TM, Holford HG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS Press; 1997. p. 809-96.

Shammas FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure: an updated review. Clin Pharmacokinet. 1988;15:94-113.

Otras enfermedades

Blouin RA, Ensom MHH. Special pharmacokinetic considerations in the obese. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 231-41.

Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet. 2000;39:215-31.

Douglas JG, et al. Respiratory diseases. En: Speight TM, Holford HG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1023-66.

210

Gubbins O, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clin Pharmacokinet. 1991;21:431-47.

Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. Clin Pharmacokinet. 1991;20:477-90.

O'Connor P, Feely J. Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders: Therapeutic implications. Clin Pharmacokinet. 1987;13:345.

Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. Clin Pharmacokinet. 1998;34:25-56.

Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet. 1998;35:313-29.

Vanakowski J, Seppälä T. Heat exposure and drugs: a review of the effects of hyperthermia on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1998; 34:311-22.

10 Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas

M.A. de Cos

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Concepto y planteamiento general

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada (fármaco interferido) y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

En ocasiones, al asociar fármacos, se potencian sus efectos terapéuticos, fenómeno que ocurre con tal frecuencia que utilizamos esta interacción para obtener, mediante su asociación, un beneficio terapéutico (p. ej., diurético más β-bloqueante en la hipertensión arterial, corticoide más agonista β_2 inhalados en el asma o micofenolato más tacrolimus para la inmunodepresión postrasplante). En estos casos, la incidencia de interacción se acerca al 100% de los casos.

Sin embargo, las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien por exceso porque originan efectos adversos, bien por defecto porque tienen una respuesta insuficiente. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia. Por su misma naturaleza, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos que se administren de forma simultánea. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4%, entre los pacientes que reciben de ninguno a cinco medicamentos, al 28% entre los que reciben de 11 a 15, y al 54% entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos. Este crecimiento, casi exponencial, en la incidencia de efectos adversos, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas. A partir de los datos de medicamentos prescritos en pacientes de más de 75 años, la probabilidad de experimentar interacciones clínicamente relevantes o graves tiene una correspondencia con el número de medicamentos prescritos de un orden similar, un 4% de probabilidad cuando se asocian hasta siete fármacos diferentes y por encima del 45% de probabilidad cuando se asocian más de 20 fármacos. Para tratamientos controlados por las concentraciones séricas de fármacos, como es el caso de los antiepilépticos, se considera que hasta el 6% de los casos de toxicidad pueden estar relacionados con interacciones farmacológicas.

Es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia; esta frecuencia va a definir, junto con otras características, la *importancia clínica de esa interacción*. El otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, en particular aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente, como son gran parte de las interacciones que afectan los fármacos anticoagulantes o los hipoglucemiantes.

El médico, por lo tanto, debe conocer qué fármacos, entre los que prescribe, experimentan interacciones con mayor frecuencia y, en particular, aquellas interacciones que pueden ser graves. Como guía orientativa el lector dispone, al final de este capítulo, de la tabla 10-2 que recoge una serie de interacciones con posible repercusión clínica. El conocimiento de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, de las proteínas transportadoras y de la variedad de sus isoformas (v. caps. 4, 5 y 8) ha permitido explicar los mecanismos de la mayor parte de las interacciones farmacocinéticas. La capacidad de un nuevo fármaco para inhibir enzimas o proteínas transportadoras *in vitro* se está aplicando para predecir su potencial de interacción en términos cualitativos e incluso cuantitativos, empleando dichos datos para orientar la investigación clínica de sus interacciones. Aun así, los datos obtenidos a partir de estudios *in vitro,* con animales de experimentación e incluso de individuos sanos, son orientativos y deben llevarnos a establecer una estrecha vigilancia del paciente cuando recibe fármacos potencialmente interactivos. Además, la posibilidad de que aparezca una interacción no significa que lo haga de manera constante, ya que son muchos los factores que pueden influir, unos dependientes de los fármacos y otros de las características y la situación del paciente.

2. Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales

a) De carácter farmacéutico: se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones que hay que inyectar o infundir, y dictar las normas de una correcta administración.

b) De carácter farmacodinámico: se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada: *α)* en los receptores farmacológicos (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores); *β)* en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y *γ)* en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

c) De carácter farmacocinético: se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector: aumentará la presencia de un fármaco en su zona de acción si la interacción favorece la absorción, disminuye la unión a proteínas, disminuyen los mecanismos de eliminación o aumenta la formación de metabolitos activos, mientras que dicha presencia disminuirá si estos procesos se alteran en sentido contrario.

3. Fármacos implicados más frecuentemente

La importancia de una interacción depende de varios factores, unos relativos a los fármacos en cuestión y otros a la propia enfermedad en tratamiento. En cuanto a los fármacos, la importancia depende en buena parte de la magnitud del cambio producido en la acción del fármaco y de su índice terapéutico. Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas; por el contrario, si el índice es grande, son tolerables modificaciones mayores. En cuanto a la enfermedad, si ésta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

3.1. Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción

a) Los que muestran una alta afinidad a proteínas y, por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación; es el caso de muchos antiinflamatorios no esteroideos.

b) Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo estimulan o porque lo inhiben. Estimulantes bien conocidos son algunos antiepilépticos y la rifampicina; inhibidores más usados son omeprazol, macrólidos, antifúngicos azólicos, metronidazol, diltiazem.

c) Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos; es el caso de los diuréticos, los aminoglucósidos y algunos uricosúricos.

3.2. Fármacos que potencialmente son objeto de interacción

Los fármacos que con más frecuencia sufren la acción del desencadenante y provocan el efecto no deseado suelen ser: *a)* aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la concentración producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco; *b)* los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables, y *c)* aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción.

En estos casos se encuentran los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores, así como diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC).

4. Detección y prevención de las interacciones

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello puede ser útil seguir las siguientes reglas prácticas:

a) Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial aquellos fármacos que más se utilizan.

b) Tener en cuenta de forma especial las interacciones que dan origen a situaciones más graves (crisis hipertensoras, descenso brusco de la presión arterial, hemorragias, convulsiones, arritmias e hipoglucemia).

c) Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicadas (p. ej., inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO] con inhibidores de la recaptación de serotonina).

d) Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede originar más frecuentemente una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).

e) Tratar de reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben administrarse.

f) Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico o falta de respuesta).

g) Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica, cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos.

h) Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarrítmicos, inmunodepresores).

i) Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p. ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina).

En el momento actual se dispone de bases de datos sobre interacciones, revisadas por especialistas, para dispositivos digitales personales (PDA). Esta herramienta aplicada con el

criterio médico puede agilizar la detección de interacciones potencialmente relevantes a cualquier nivel asistencial.

II. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE INTERÉS CLÍNICO

Es relativamente fácil, desde un punto de vista académico, delimitar la trascendencia clínica de las múltiples interacciones farmacológicas que se describen: tienen o no consecuencias para el paciente. Sin embargo, al enfrentarnos a los pacientes concretos que reciben tratamiento con fármacos cuya interacción es potencialmente grave, se nos plantea un dilema difícil de resolver: por una parte, debemos evitar las graves consecuencias de la posible interacción y, por la otra, evitar una reacción sistemática modificando el tratamiento en todos los casos en que se prescribe la asociación, pues, aunque la interacción se produzca sólo en un porcentaje de casos *a priori* no siempre identificables, se va a acompañar de consecuencias clínicamente relevantes, merecedoras de una intervención que, además, deberá ser temprana. En este sentido, la tabla 10-2 recoge una serie de ejemplos de interacciones entre las múltiples posibles, seleccionadas por la mayor frecuencia con que provocan alteraciones clínicas o requieren modificaciones en el tratamiento y atendiendo a la frecuencia de uso de los fármacos por la población general, según datos del Sistema Nacional de Salud.

El conocimiento de los distintos mecanismos de producción de las interacciones farmacológicas ayudará a perfilar el criterio de actuación más adecuado a cada caso. A continuación se describen algunas interacciones clasificadas según el mecanismo.

1. Interacciones de carácter farmacocinético

1.1. Absorción

Las interacciones en la absorción gastrointestinal pueden deberse a diferentes causas: cambios en el pH o en la motilidad, formación de complejos insolubles, interacción con los alimentos y alteraciones en el metabolismo o el transporte por la glucoproteína P a nivel intestinal. Sin embargo, la importancia clínica en conjunto es escasa, salvo algunas excepciones.

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso cambiará la $C_{máx}$, lo cual sólo es importante si se busca un efecto rápido del fármaco (p. ej., analgésicos o hipnóticos) o para fármacos con semivida muy corta. En el segundo caso se modifica la concentración estable.

El vaciamiento gástrico y en consecuencia la absorción intestinal pueden ser ralentizados por los opioides y por los muchos fármacos que poseen propiedades antimuscarínicas. Los fármacos procinéticos (cisaprida, metoclopramida) aceleran el vaciamiento gástrico de otros fármacos, y reducen así su $T_{máx}$ y aumentan su $C_{máx}$, pero la cantidad total absorbida no varía. Las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol) forman complejos no absorbibles con warfarina, digoxina y otros. Los antiácidos también pueden interferir en la absorción de algunos fármacos (v. cap. 4). En general, este tipo de interacciones se evitan separando la administración de ambos fármacos el tiempo suficiente.

La inhibición del citocromo P450 y/o de la glucoproteína P aumenta la biodisponibilidad oral de midazolam, felodipino, ciclosporina y otros, contribuyendo al aumento en el área bajo la curva (AUC) que se observa en estas interacciones.

1.2. Distribución

Los fármacos pueden competir entre sí por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, en consecuencia aumenta la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual en teoría puede acompañarse de un aumento en sus efectos. En la práctica, las interacciones por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suelen tener consecuencias clínicas. Sólo los fármacos cuya unión a proteínas es elevada (90% o más) y cuyo volumen de distribución es pequeño pueden llegar a ser objeto de interacción por este mecanismo. Sin embargo, hay que tener presente que el aumento de fracción libre va a incrementar la eliminación renal o hepática del fármaco, por lo que el efecto de la interacción, si se observa, va a ser transitorio (v. cap. 4).

Pueden ser objeto de este tipo de interacción la warfarina (unión a proteínas del 99%; V_d: 9 L), la tolbutamida (unión a proteínas del 96%, V_d: 10 L), la fenitoína (unión a proteínas del 90%; V_d: 35 L). Estos fármacos, que dependen del metabolismo hepático para su eliminación, tienen una fracción de extracción hepática pequeña, por lo que su aclaramiento depende de la fracción libre en plasma y aumenta de forma proporcional al aumento de fracción libre. Así, como consecuencia de la interacción, se llega a un nuevo equilibrio en que la concentración de fármaco libre es igual a la que había antes de ser desplazado de la unión a proteínas, la fracción de fármaco libre es mayor y la concentración total de fármaco es menor (no se debe ajustar la dosis de acuerdo con la concentración total, sino en función de la respuesta clínica y, si es posible, determinando la concentración de fármaco libre). Como fármacos que producen desplazamiento suelen comportarse los salicilatos, las sulfamidas y la fenilbutazona.

Las sustancias que modifican el pH de la sangre también pueden cambiar la distribución de algunos fármacos al SNC al variar su grado de ionización.

Un último tipo de interacción por cambio en la distribución es el que tiene lugar en ciertos tejidos o células. Hay fármacos que dificultan la penetración o la salida de otros en su zona específica de acción, lo que en unos casos impide y en otros favorece que ejerzan su efecto. Por ejemplo, la rifampicina inhibe la entrada de warfarina al hepatocito y, aunque éste no es el mecanismo fundamental de la interacción entre

estos dos fármacos, se suma al efecto inductor de la rifampicina para disminuir la eficacia del anticoagulante. Los fármacos inhibidores de la glucoproteína P y otros transportadores de membrana (v. cap. 3) bloquean el transporte de algunos fármacos antineoplásicos hacia el exterior de la célula, facilitando así su acción en el interior celular (v. cap. 59), además pueden aumentar la distribución al SNC de digoxina, ondansetrón, domperidona, ciclosporina, vinblastina y otros, bloqueando la glucoproteína P de la barrera hematoencefálica.

1.3. Biotransformación

En el capítulo 5 se han explicado los mecanismos por los que algunas enzimas que metabolizan fármacos pueden ser inducidas o inhibidas por otros fármacos. Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica.

La estimulación del metabolismo de los fármacos aumenta su aclaramiento y, en consecuencia, disminuye su concentración en la fase estacionaria y su eficacia terapéutica. El proceso de inducción es gradual tanto en su inicio, al introducir el fármaco inductor, como en su desaparición, al retirar dicho fármaco. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco inductor; el proceso se prolonga en el tiempo con inductores, como el fenobarbital, de semivida larga, en relación con inductores de semivida corta, como la rifampicina.

La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media y su nivel estable, aumenta la intensidad de su efecto y la probabilidad de que produzca toxicidad. La mayoría de las interacciones por inhibición enzimática afectan el sistema de oxidasas del citocromo P450 (CYP); los fárma-

Tabla 10-1. Proteínas de transporte: sustratos, inductores e inhibidores

Glucoproteína P			
		Inhibidores	
Sustratos	Inductores	Primera generación	Segunda generación
Amitriptilina, amprenavir, celiprolol, ciclosporina, cimetidina, cisplatino, citarabina, clorambucilo, colchicina, dactinomicina, daunorubicina, dexametasona, digoxina, diltiazem, docetaxel, domperidona, doxorubicina, eritromicina, esparfloxacino, etopósido, fenitoína, fentanilo, fexofenadina, fluorouracilo, hidroxiurea, indinavir, itraconazol, loperamida, losartán, metadona, metilprednisolona, metotrexato, micofenolato, mitoxantrona, morfina, nelfinavir, nortriptilina, octreótida, ondansetrón, paclitaxel, quinidina, ranitidina, ritonavir, saquinavir, tabinolol, tacrolimus, tamoxifeno, topotecán, verapamilo, vimblastina, vincristina	Amiodarona, bromocriptina, ciclosporina, cisplatino, clorambucilo, clotrimazol, colchicina, daunorubicina, dexametasona, diltiazem, doxorubicina, eritromicina, etopósido, fenitoína, fenobarbital, fenotiazina, fluorouracilo, hidroxiurea, hierba de San Juan, insulina, metotrexato, midazolam, mitoxantrona, morfina, nicardipino, nifedipino, probenecida, rifampicina, sirolimus, tacrolimus, tamoxifeno, verapamilo, vimblastina, vincristina, yohimbina	Amiodarona, astemizol, atorvastatina, bepridil, ciclosporina, claritromicina, clorpromazina, cortisol, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, eritromicina, felodipino, itraconazol, ketoconazol, midazolam, nicardipino, nitrendipino, progesterona, quinidina, quinina, ritonavir, sirolimus, tacrolimus, tamoxifeno, terfenadina, verapamilo, vimblastina	Biricodar, LY 335979, zosuquidar, GF 120918, elacridar, OC-144-093, ONT-093, valspodar, tetrahidrocurcumina, erlotinib, gefitinib, WK-X-34

Transportador OATP	
Sustratos	Inhibidores
Bosentán Digoxina Fexofenadina Enalapril Estrona-sulfato, cortisol Glucurónido de estradiol Olmesartán, telmisartán, valsartán Ouabaína Pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina Repaglinida Ritonavir, nelfinavir, saquinavir Tiroxina Taurocolato, colato	Eritromicina Gemfibrozilo Jugos de pomelo, naranja, manzana Ketoconazol Rosiglitazona, pioglitazona Valspodar

cos inhibidores pueden afectar a una isoenzima concreta del sistema sin afectar las demás. En la tabla 5-2 se exponen los inductores e inhibidores de los diversos CYP. El proceso de inhibición suele establecerse de forma rápida y tiene su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable. Las isoenzimas que con mayor frecuencia se han visto implicadas en interacciones adversas son CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A (v. cap. 5). Otras enzimas, cuya inhibición es fuente de interacción, son la xantinooxidasa, la alcohol deshidrogenasa o la monoaminooxidasa (MAO).

1.4. Excreción renal

La interferencia tiene lugar principalmente en los mecanismos de transporte en el túbulo renal. Aparte esto, los cambios en el pH de la orina pueden modificar el grado de ionización de los fármacos y alterar así la intensidad de los procesos de reabsorción pasiva (v. cap. 4).

La probenecida inhibe la secreción de penicilina; la quinidina, la amiodarona y el verapamilo, que bloquean la glucoproteína P en el túbulo renal, inhiben la secreción tubular de digoxina, pudiendo elevar su nivel plasmático, con el consiguiente peligro de intoxicación digitálica. Los salicilatos inhiben la secreción activa de metotrexato, aumentando su toxicidad. Los diuréticos, al inhibir la reabsorción de sodio, favorecen la retención de litio; la furosemida reduce la eliminación de gentamicina y aumenta su toxicidad.

1.5. Moléculas de transporte

Vista la importancia de la función de las moléculas de transporte en los procesos farmacocinéticos, las modificaciones que se realicen sobre ellas pueden tener consecuencias que repercutirán sobre los efectos finales de los fármacos. Estas proteínas pueden ser inducidas o inhibidas por fármacos. En la tabla 10-1 se exponen los principales fármacos inductores e inhibidores de las proteínas transportadoras glucoproteína P y OATP (v. cap. 4). La inducción de la glucoproteína P puede significar una reducción de la absorción intestinal y de la correspondiente biodisponibilidad, o un aumento en el aclaramiento renal o biliar de otro fármaco. Además, puede ocurrir que el fármaco inductor de la glucoproteína P favorezca de forma simultánea la inducción del CYP3A4. La inhibición de la glucoproteína P, por el contrario, puede significar una reducción en el aclaramiento renal de otro fármaco, o un incremento en su absorción, o un aumento en la eficacia al impedir que el fármaco sea expulsado de sus células diana (p. ej., el caso de algunos antineoplásicos).

2. Interacciones de carácter farmacodinámico

2.1. En receptores farmacológicos

Las interacciones son múltiples conforme se van identificando los receptores de los diversos grupos farmacológicos y de elementos endógenos, y se van obteniendo antagonistas cada vez más específicos (v. caps. 2 y 3). El lector las irá analizando a lo largo de los diversos capítulos. Son ejemplos con aplicación terapéutica el antagonismo de la naloxona para revertir la sobredosificación opioide, o del flumazenilo para las benzodiazepinas.

2.2. Por sinergias funcionales

Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas.

a) En el sistema nervioso central. Se observan con frecuencia situaciones de sinergia de efectos depresores: anestésicos y opioides; hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolépticos y opioides; neurolépticos y anestésicos. Sinergias de efectos estimulantes: antidepresivos, anfetaminas e IMAO; levodopa, anfetaminas e IMAO. Existen también antagonismos funcionales: neurolépticos y anfetaminas, neurolépticos y levodopa.

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Analgésicos			
Ácido acetilsalicílico y salicilatos	Antiácidos (hidróxido de aluminio, de magnesio y carbonato cálcico)	Sólo es perceptible a dosis antiinflamatorias Alcalinización de la orina y aumento de la excreción de salicilato	Si es posible, no usar antiácidos cuando se precisen concentraciones antiinflamatorias. Alternativa: cambiar de AINE
	Corticoides	Aumentan la eliminación de salicilatos: al reducir la dosis de corticoides, aumenta la concentración de salicilato y puede aparecer toxicidad. Mayor riesgo de úlcera gastroduodenal	Valorar la necesidad de dosis más altas de salicilatos. Vigilar clínica de toxicidad al reducir el corticoide

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Etanol	Mayor riesgo de lesiones de mucosa gástrica. Se prolonga el tiempo de hemorragia	Evitar la asociación. Advertir al paciente de sus riesgos
	Ibuprofeno	Inhibe el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico y puede reducir su eficacia cardioprotectora. El ibuprofeno puede bloquear el sitio activo de la ciclooxigenasa plaquetaria	Administrar el ibuprofeno 2 h más tarde que el ácido acetilsalicílico, o bien sustituirlo por diclofenaco o paracetamol
Paracetamol	Etanol (uso crónico)	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad	Evitar dosis altas y tratamientos prolongados en bebedores importantes. Si es preciso, asociar acetilcisteína
Opioides en general	Etanol, butirofenonas, fenotiazinas, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos	Potenciación de los efectos depresores del SNC. Alteraciones de la psicomotricidad	Evitar ingesta de alcohol. Evitar conducción de vehículos
	Selegilina, rasagilina, antidepresivos IMAO e ISRS	Síndrome serotonérgico que puede ser grave. Tramadol, petidina, metadona y probablemente propoxifeno tienen efectos serotonérgicos y, en asociación con IMAO, desencadenan este síndrome	Evitar el uso concomitante
Codeína	Quinidina	Inhibe el metabolismo de codeína a morfina y disminuye su efecto analgésico	Utilizar otros analgésicos. Vigilar síntomas de toxicidad al suspender la quinidina
Petidina	Barbitúricos y fenitoína	Disminución del efecto analgésico y aumento de la toxicidad de la norpetidina	Ajustar la dosis de uno o de los dos fármacos
	Clorpromazina	Hipotensión y excesiva depresión del SNC	Vigilar estos efectos y ajustar la dosis
	IMAO	Reacciones adversas graves (síndrome serotonérgico)	Evitar. Usar morfina
Metadona	Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, efavirenz, nevirapina, nelfinavir, fenitoína	Síndrome de abstinencia. Aumenta la eliminación de metadona por inducción enzimática	Aumentar la dosis de metadona si aparecen síntomas de abstinencia. Reajustar la dosis al retirar el inductor
	Diazepam, eritromicina y fluvoxamina, ritonavir	Aumento de la concentración de metadona. Toxicidad opioide	Evitar si es posible. Valorar posible toxicidad opioide al asociar el fármaco, o cuadro de abstinencia al retirarlo
Antiinfecciosos			
Ampicilina y amoxicilina	Alopurinol	Aumenta la incidencia de erupción cutánea	Evitar la asociación
Cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetán y moxalactam)	Etanol	Reacción tipo disulfiram	No tomar alcohol durante el tratamiento y hasta 2-3 días después de finalizarlo
Aminoglucósidos	Vancomicina, anfotericina B, cefalotina, clindamicina y ciclosporina	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, y en el caso de vancomicina, también de la ototoxicidad	Vigilar la función renal si es necesaria la asociación. Controlar las concentraciones séricas de vancomicina y aminoglucósidos
	AINE	Disminuyen el aclaramiento renal de aminoglucósidos con riesgo de nefrotoxicidad en neonatos pretérmino y en ancianos	Controlar niveles de aminoglucósidos y ajustar las dosis si es necesaria la asociación
	Diuréticos de asa	Aumenta el riesgo de ototoxicidad en pacientes con insuficiencia renal	Si es preciso asociarlos, mantener la dosis mínima eficaz y vigilar la función renal y auditiva
Macrólidos	Etanol	Disminuye la absorción de la eritromicina	Evitar la asociación
	Cimetidina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir	Inhiben el metabolismo de eritromicina, claritromicina y troleandomicina. Con cimetidina se han observado casos de sordera reversible	Vigilar la aparición de efectos adversos

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Fluoroquinolonas	Antiácidos, didanosina, sulfato ferroso, zinc y sucralfato	Disminuyen la absorción del antibiótico con riesgo de ineficacia. La leche, el yogur y la alimentación enteral también pueden reducir la absorción	Evitar la asociación siempre que sea posible, o distanciar la administración entre los fármacos 2-4 h
		La didanosina lleva un tampón que es quelante para las fluoroquinolonas	Administrar la quinolona en primer lugar
Cotrimoxazol	Ritonavir	Acelera la eliminación de sulfametoxazol, por inducción enzimática	Vigilar la posible ineficacia antiinfecciosa
	Indinavir	Disminuye la eliminación de trimetoprima	Vigilar si aparecen efectos adversos
Rifampicina	Antiácidos, didanosina	Disminuyen la absorción de rifampicina	Administrar 2 h después de la rifampicina
	Cotrimoxazol	Aumento en los niveles de rifampicina	Vigilar efectos adversos
	Fenobarbital	Disminución importante de la concentración de rifampicina, por inducción enzimática	Aumentar las dosis de rifampicina
Rifabutina	Claritromicina, fluconazol, itraconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir	Aumentan los niveles de rifabutina, con riesgo de uveítis y poliartralgia, toxicidad hepática o de médula ósea. Además la rifabutina reduce la concentración de claritromicina	No asociar rifabutina con claritromicina. En los demás casos, reducir la dosis de rifabutina al 50-75% o considerar otra alternativa
	Delavirdina	Toxicidad por rifabutina, además rifabutina induce el metabolismo de delavirdina	Evitar la asociación
Isoniazida	Rifampicina	En acetiladores lentos aumenta el riesgo de hepatotoxicidad porque la rifampicina induce el metabolismo a hidrazina que es hepatotóxica	Controlar la evolución de la función hepática
	Hidróxido de Al	Disminución absorción de isoniazida	Administrar la isoniazida al menos 1 h antes que los antiácidos
	Metilprednisolona	Disminución de concentración de isoniazida, probablemente por inducción metabólica. Los acetiladores rápidos tienen más riesgo de interacción	Aumentar la dosis de isoniazida
Metronidazol	Etanol, tinturas orales o medicamentos IV que contienen etanol como excipiente (cotrimoxazol, diazepam, nitroglicerina, fenobarbital, fenitoína), ritonavir	Reacción tipo disulfiram	Evitar la ingesta de alcohol. Vigilar si aparece la reacción cuando se asocien fármacos cuyo excipiente lleve etanol
Ketoconazol, itraconazol	Antiácidos, anti-H_2, omeprazol, sucralfato, didanosina	Menor eficacia antifúngica por disminución de la absorción, al elevar el pH gástrico	Administrar el ketoconazol o itraconazol 2 h antes que los antiácidos, el sucralfato o la didanosina. Si es preciso, asociar con anti-H_2 o bloqueantes de la bomba de protones, administrar el antifúngico con bebidas ácidas
Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	Rifampicina, fenitoína, carbamazepina	Fracaso del tratamiento antifúngico al disminuir sus niveles por inducción metabólica	Si se precisa la asociación, utilizar dosis más altas del antifúngico
Antihipertensores			
Todos los antihipertensores	AINE	Disminuyen el efecto hipotensor	Controlar la cifra de presión arterial y, si es necesario, aumentar la dosis de hipotensor. El sulindaco es el que menos interfiere
IECA	Diuréticos ahorradores de K^+, suplementos de K^+ y cotrimoxazol	Aumentan el riesgo de hiperpotasemia, particularmente en pacientes con insuficiencia renal	Evitar esta asociación. Controlar las cifras de potasio sérico
	Azatioprina	Aumenta el riesgo de neutropenia	Controlar leucocitos. La neutropenia aparece hacia los 3 meses
	Diuréticos de asa	Se potencia el efecto hipotensor	Utilizar dosis más bajas y vigilar la presión arterial

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Bloqueantes β-adrenérgicos	Diltiazem, verapamilo, disopiramida, flecainida	Disminución de la contractilidad cardíaca y de la velocidad de conducción AV	Emplear dosis más bajas. Vigilar la aparición de insuficiencia ventricular o bradiarritmia. No asociar en pacientes con enfermedad del seno, bradicardia sinusal o bloqueo AV
	Glucósidos cardiotónicos	Aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV	Controlar ECG
	Cimetidina, ritonavir, fluoxetina	Aumentan la concentración sérica y los efectos de alprenolol, metoprolol, propranolol y oxprenolol	Sustituir cimetidina por otros del mismo grupo. El atenolol puede ser una alternativa
Bloqueantes de los canales del calcio	Ketoconazol, itraconazol, fluconazol	Aumento de las concentraciones de felodipino	Vigilar la presión arterial y, si es preciso, reducir la dosis
	Delavirdina	Aumento del efecto de las dihidropiridinas	
	Cimetidina	Aumento de concentraciones séricas y efectos del verapamilo, diltiazem y nifedipino. Disminuye su aclaramiento y aumenta su biodisponibilidad	Vigilar la presión arterial y, si es preciso, reducir la dosis del antagonista del calcio o cambiar de anti-H_2 (la ranitidina aumenta también la biodisponibilidad de las dihidropiridinas)
	Rifampicina	Disminución importante de los niveles séricos y del efecto de los antagonistas del calcio	Evitar la asociación. Utilizar otros antihipertensores
	Fenobarbital, carbamazepina y fenitoína	Disminución del efecto del verapamilo y nifedipino por inducción enzimática	Vigilar la presión arterial y, si es preciso, aumentar la dosis del antagonista del calcio
Bloqueantes α-adrenérgicos	Bloqueantes β-adrenérgicos, IECA, bloqueantes de los canales del calcio, etanol	Aumentan el efecto hipotensor, pueden desencadenar síncope como efecto de primera dosis del α-bloqueante	Iniciar la asociación con dosis bajas, advertir al paciente de las precauciones que debe tomar en la primera dosis y vigilar la presión arterial. Evitar la ingesta de alcohol
Antiarrítmicos			
Amiodarona	Bloqueantes β-adrenérgicos	Bradicardia, paro cardíaco o fibrilación ventricular	Evitar la asociación. Si fuera necesario asociar un β-bloqueante, debe hacerse en el hospital y monitorizando la actividad cardíaca
	Colestiramina	Disminución de las concentraciones de amiodarona y reducción de la eficacia antiarrítmica por reducción de su circulación enterohepática	Valorar la necesidad de dosis más altas de amiodarona durante la asociación y su rectificación al retirar colestiramina para evitar toxicidad
	Antineoplásicos: ciclofosfamida, busulfán, bleomicina	Puede sumarse su potencial para producir toxicidad pulmonar	Controlar síntomas y signos de toxicidad pulmonar cuando se asocie alguno de estos antineoplásicos
	Diltiazem y verapamilo	Bradicardia y disminución del gasto cardíaco	Vigilar signos de cardiotoxicidad
	Antirretrovirales: indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir	Aumentan los efectos de la amiodarona al aumentar sus concentraciones por inhibición del CYP3A4	Vigilar el efecto antiarrítmico y valorar toxicidad
Digoxina	Diuréticos perdedores de K^+, anfotericina B	La hipopotasemia y la hipomagnesemia predisponen al desarrollo de toxicidad	Controlar la concentración sérica de K y Mg; aportarlos si es preciso. Asociar diuréticos ahorradores de K
	Amiodarona, verapamilo, diltiazem, propafenona, quinidina, macrólidos, cotrimoxazol, sulfasalazina, ciclosporina, itraconazol, omeprazol, ritonavir	Aumentan los niveles séricos de digoxina, disminuyendo el aclaramiento y algunos aumentando la biodisponibilidad. Los antagonistas del calcio suman sus efectos a la altura del nodo AV	Controlar los niveles séricos y ajustar la dosis de digoxina. Vigilar la aparición de bradicardia o de bloqueo AV
	Rifampicina	Disminución de los niveles séricos de digoxina, reduce su absorción oral por inducción de la Pgp	Vigilar niveles de digoxina y ajustar la dosis

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Antihistamínicos			
Loratadina	Ketoconazol, eritromicina, cimetidina	Riesgo de sedación	Advertir al paciente y vigilar si aparece sedación
Terfenadina, astemizol	Macrólidos, ketoconazol, fluvoxamina, indinavir, ritonavir, saquinavir	Arritmias por inhibición metabólica de CYP3A4 y aumento de concentración	Evitar la asociación. Loratadina o cetirizina son posibles alternativas en la asociación con fluvoxamina
Antihistamínicos sedantes (prometazina, difenhidramina, clorfeniramina)	Hipnóticos y etanol	Depresión del SNC con afectación de la psicomotricidad y de la capacidad de respuesta	Evitar la ingesta de alcohol. No realizar actividades con riesgo de accidente, al menos al inicio del tratamiento
Antimigrañosos			
Alcaloides ergóticos	Eritromicina, troleandomicina, delavirdina, inhibidores de la proteasa	Ergotismo agudo, hipertensión y vasospasmo que puede llevar a la amputación	Evitar la asociación
	Triptanes	Riesgo de excesiva vasoconstricción	No se pueden administrar triptanes hasta pasadas 24 h de la supresión de alcaloides ergóticos
Broncodilatadores			
Teofilina	Tabaco (fumar cigarrillos), rifampicina	Falta de respuesta por disminución de los niveles de teofilina, al aumentar su aclaramiento por inducción del CYP1A2. Rifampicina induce además el CYP3A4, disminuyendo la biodisponibilidad oral y aumentando el aclaramiento	Administrar dosis más altas de teofilina. Controlar los niveles para ajustar la dosis tanto al inicio de la asociación como al retirar la rifampicina o dejar de fumar
	Omeprazol	Puede tanto aumentar como disminuir los niveles de teofilina por ser inductor del CYP1A2 e inhibidor del CYP3A4	Vigilar la evolución de los niveles y ajustar la dosis
	Eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, enoxacino, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, cimetidina, omeprazol, quinidina, nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina	Aumento de los niveles de teofilina con riesgo de toxicidad, al inhibir CYP1A2 y CYP3A4	Ajustar la dosis a los niveles y vigilar toxicidad
Hipocolesterolemiantes			
Estatinas	Colestiramina, colestipol	Disminución del efecto por disminución de la absorción	Administrar la estatina 2 h antes o 4-6 h después de la resina
	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína	Disminución del efecto por inducción de CYP3A4, afecta de manera importante a simvastatina y lovastatina, e inducción o competición por CYP2C9 que afecta, en menor grado, a fluvastatina y atorvastatina	Elegir estatinas con menos interacción: pravastatina. Vigilar las cifras de colesterol
Simvastatina, lovastatina, atorvastatina	Niacina, gemfibrocilo	Riesgo de rabdomiólisis	Evitar la asociación
	Amiodarona, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, diltiazem, mibefradil, nefazodona, verapamilo, nelfinavir, ritonavir, telitromicina, tacrolimus, ciclosporina, zumo de pomelo	Riesgo de rabdomiólisis. Aumento importante del AUC de simvastatina. Casos de rabdomiólisis con lovastatina y simvastatina	Evitar esta asociación. Pravastatina y fluvastatina son una alternativa con menos riesgo de interacción. Controlar la CPK sérica y la aparición de dolor muscular

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Anticonceptivos			
Anticonceptivos orales	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan	Ineficacia anticonceptiva debido a inducción enzimática. Ritonavir induce la glucuronil transferasa	Si es preciso asociarlos, recomendar un método anticonceptivo alternativo o administrar un anticonceptivo con mayor dosis de estrógeno (> 35 mg de etinilestradiol)
	Cotrimoxazol	Disminuye la eficacia, se desconoce el mecanismo	Asociar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento antibiótico
Anticoagulantes			
Anticoagulantes orales	Salicilatos y otros AINE	Se suma la acción antiagregante. Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva (también con heparina). Los inhibidores de la COX-2 no son antiagregantes, pero pueden aumentar la hipoprotrombinemia en algunos pacientes	Evitar. Si fuera necesario un salicilato sustituir el AAS por un antiinflamatorio o utilizar un salicilato no acetilado. Indometacina, ibuprofeno o naproxeno que no aumentan la hipoprotrombinemia, pero persiste el riesgo de hemorragia. Se puede probar un inhibidor de la COX-2. En cualquier caso controlar el INR y vigilar signos de hemorragia
	Paracetamol	Aumento del INR, potencial riesgo de hemorragia	Utilizar las dosis más bajas posibles de paracetamol y controlar el INR
	Amoxicilina + ácido clavulánico	Aumento del INR y riesgo de hemorragia por destrucción de la microflora intestinal productora de vitamina K	Evitar. Si no hay otra alternativa vigilar el INR con más frecuencia y ajustar la dosis de anticoagulante, durante el tratamiento con el antibiótico y al finalizarlo
	Cefalosporinas (moxalactam, cefoperazona, cefamandol, cefotetán y cefmetazol)	Producen hipoprotrombinemia, inhibiendo la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K	Evitar estas cefalosporinas en pacientes tratados con anticoagulantes orales
	Eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, metronidazol, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol	Potenciación del efecto anticoagulante, en algunos pacientes muy marcada, debido a la inhibición del metabolismo. Además, cotrimoxazol podría desplazar al anticoagulante de su unión a las proteínas plasmáticas	Si es preciso asociarlos controlar el INR cada 2 días y ajustar la dosis del anticoagulante. El efecto de la interacción suele observarse a lo largo de la primera semana. Al retirar el antibiótico es necesario mantener el control estrecho del INR para reajustar la dosis del anticoagulante
	Cimetidina	Potenciación del efecto anticoagulante	Evitar esta asociación. Utilizar otros anti-H_2
	Omeprazol, alopurinol	En ocasiones aumentan el efecto por inhibición del metabolismo del anticoagulante	Vigilar el INR
	Clofibrato, gemfibrozilo, fluvastatina, lovastatina	Potenciación en un elevado número de pacientes. Fluvastatina inhibe el CYP2C9 y puede inhibir el metabolismo de la S-warfarina	Controlar el INR y reducir anticoagulante. Con pravastatina no se ha descrito esta interacción
	Amiodarona	Riesgo de hipoprotrombinemia y hemorragia por inhibición del metabolismo de los anticoagulantes. El hipertiroidismo (que puede producir la amiodarona) aumenta la susceptibilidad a la acción anticoagulante	Controlar el INR durante varias semanas al inicio de la asociación y durante varios meses al retirar la amiodarona
	Quinidina	Potenciación importante	Evitar esta asociación
	Sulfinpirazona	Potenciación importante por inhibición del metabolismo del anticoagulante, acción antiagregante y desplazamiento de unión a proteínas	Si es necesaria la asociación, vigilancia extrema
	Paroxetina	Aumenta el riesgo de hemorragia por mecanismo desconocido. Casos de hemorragia en voluntarios sanos	Evitar la asociación

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Fluvoxamina, sertralina	Aumento de la concentración del anticoagulante con prolongación del tiempo de protrombina, por inhibición metabólica y desplazamiento de las proteínas plasmáticas	Vigilar la evolución del INR y ajustar la dosis de anticoagulante
	Hormonas tiroideas	Potencian el efecto anticoagulante	Reducir dosis de anticoagulante, vigilar el INR diariamente al inicio de la asociación
	Danazol y esteroides anabolizantes	Potencian al anticoagulante y aumentan la actividad fibrinolítica. Riesgo de hemorragia aun con tiempo de protrombina normal	Evitar la asociación siempre que sea posible. Vigilar el INR y posibles signos de hemorragia
	Tamoxifeno	Aumento del efecto hipoprotrombinemiante de warfarina	Vigilar la evolución del INR y ajustar la dosis de anticoagulante
	Vitamina E	Potenciación del efecto anticoagulante	Evitar la asociación
	Zafirlukast	Aumento del AUC de warfarina con aumento del tiempo de protrombina	Vigilar el INR y ajustar la dosis de anticoagulante si es preciso
	Rifampicina	Reduce el efecto anticoagulante por inducción del metabolismo	Ajustar dosis según el INR. A veces es difícil conseguir un nivel adecuado de anticoagulación. Mejor evitar la asociación. Reajustar la dosis al retirar la rifampicina
	Barbitúricos, fenobarbital, primidona	Reducen el efecto anticoagulante por inducción. Riesgo de hemorragia al retirar el inductor	Controlar el INR al introducir, retirar o cambiar la dosis de los inductores
	Fenitoína	Inicialmente aumenta la acción anticoagulante, pero en 1-2 semanas disminuye. La fenitoína puede inducir el metabolismo, desplazar al anticoagulante de su unión a proteínas e incluso producir hipoprotrombinemia por sí misma	Evitar la asociación si es posible
	Carbamazepina	Disminuye el efecto anticoagulante por inducción enzimática	Ajustar dosis según el INR, tanto al introducir como al retirar la carbamazepina
	Colestiramina	Disminuye la absorción del anticoagulante	Evitar la asociación si es posible. Distanciar la administración unas 6 h y controlar el INR para ajustar la dosis
	Antitiroideos	La acción antitiroidea reduce el catabolismo de los factores de la coagulación	Vigilar el INR al introducir, retirar o cambiar la dosis del antitiroideo
Ansiolíticos e hipnóticos			
Benzodiazepinas en general	Carbamazepina, rifampicina	Ineficacia de la benzodiazepina al disminuir su concentración por inducción de su metabolismo	Considerar la necesidad de la asociación. Aumentar la dosis de benzodiazepina si se observa ineficacia
	Antihistamínicos, opiáceos, antidepresivos, antipsicóticos, etanol (aguda)	Aumento de la depresión del SNC, por efecto central o por inhibición del metabolismo	Advertir al paciente. Evitar alcohol. Evitar riesgos de accidente, al menos al principio
Alprazolam, midazolam, triazolam	Cimetidina, ranitidina, omeprazol, diltiazem, verapamilo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, itraconazol, delavirdina, saquinavir, zumo de pomelo	Aumento de la concentración de las benzodiazepinas prolongando la duración de la sedación, particularmente cuando se administran por vía oral. Aumenta la $C_{máx}$ y la semivida de eliminación	Evitar la asociación si no es posible reducir la dosis de la benzodiazepina. Elegir benzodiazepinas que no se metabolizan por el CYP3A4, como oxazepam, lorazepam o temazepam
Antidepresivos			
Tricíclicos	Adrenalina y otros simpatomiméticos directos	Riesgo de hipertensión arterial y arritmias	Evitar en lo posible

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Cimetidina, diltiazem, verapamilo, fluconazol, quinidina, labetalol, ritonavir, neurolépticos	Pueden aumentar la concentración sérica de antidepresivo y aumentar sus efectos. Los neurolépticos suman la acción anticolinérgica	Vigilar la aparición de efectos adversos y reducir dosis si es preciso. Sustituir cimetidina por otros anti-H_2
	Antidepresivos ISRS	Aumentan, de manera importante en algunos casos, la concentración de tricíclico con riesgo tóxico	Reducir tricíclico antes de asociar y medir niveles
	IMAO no selectivos	Agitación, temblor, fiebre y coma	No iniciar IMAO hasta pasados 7 días de suspender el tricíclico, salvo que se inicien simultáneamente dosis reducidas. Menor riesgo con amitriptilina
	Moclobemida	Síndrome serotonérgico que puede ser grave	No asociar. Esperar 2 semanas después de suspender el tricíclico
	Litio	Aumenta el riesgo de neurotoxicidad: temblor, ataxia, convulsiones en ancianos	Utilizar dosis más bajas de litio
	Etanol	Depresión del SNC y riesgo de íleo paralítico	No tomar bebidas alcohólicas
	Carbamazepina, fenitoína, barbitúricos	Disminuyen las concentraciones por inducción	Valorar síntomas de depresión. Los pacientes pueden requerir dosis más altas
IMAO no selectivos	Efedrina, fenilefrina, seudoefedrina, levodopa, anfetaminas, éxtasis, cocaína, alimentos con tiramina	Crisis hipertensiva (cefalea, hipertensión arterial y hemorragia subaracnoidea)	Evitar la asociación
	Antidepresivos tricíclicos	Agitación, temblor, fiebre y coma	No iniciar el tricíclico hasta 2 semanas después de suspendido el IMAO
	ISRS	Síndrome serotonérgico (calambres abdominales, mioclonías, confusión, sudación, taquicardia e hipertensión)	Esperar 2 semanas después de retirar el IMAO para iniciar el ISRS
	Petidina, dextrometorfano, tramadol	Excitación, rigidez, hipo o hipertensión, sudoración, temblor, mioclonías, coma	Evitar la asociación. La morfina tiene menos riesgo de desencadenar síndrome serotonérgico
ISRS	Triptanes antimigrañosos	Síndrome serotonérgico	Evitar la asociación. Si no es posible, vigilar la aparición de síntomas y signos serotonérgicos
	Tramadol	Riesgo de convulsiones y síndrome serotonérgico	Considerar otras opciones analgésicas. Vigilar la aparición de efectos adversos
	Ritonavir	Aumento de las concentraciones de fluoxetina por inhibición de su metabolismo. Riesgo de toxicidad	Iniciar con dosis más bajas de fluoxetina e ir aumentando vigilando la aparición de efectos adversos. Considerar otros antidepresivos
	IMAO no selectivos y selectivos (moclobemida, selegilina), tricíclicos, li-tio, hierba de San Juan	Síndrome serotonérgico	Esperar 5 semanas tras retirar el ISRS para iniciar el IMAO no selectivo, o 2 semanas para iniciar moclobemida o tricíclico. Vigilar signos serotonérgicos y suspender si aparecen
	Carbamazepina	Síndrome serotonérgico en algunos pacientes	Vigilar aparición de efectos adversos. Posibilidad de otro antiepiléptico
Litio	AINE, clásicos e inhibidores de COX-2, diurético, IECA, ARA-II	Aumento de los niveles de litio con riesgo de toxicidad	Reducir la dosis de litio y controlar sus niveles
	Metildopa, verapamilo, diltiazem, carbamazepina	Aumentan el riesgo de neurotoxicidad sin modificar los niveles de litio	Utilizar dosis más bajas de metildopa o antagonista del calcio y vigilar clínica de neurotoxicidad
Antiepilépticos			
Fenitoína	Cimetidina, isoniazida, fluconazol, fluoxetina, sulfamidas, cotrimoxazol, fluvastatina, dicumarol, amiodarona, etanol (agudo)	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo tóxico	Controlar niveles y ajustar dosis. Evitar dosis altas de alcohol

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Fenobarbital	Efecto variable. Inicialmente puede aumentar los niveles y después reducirlos	Controlar niveles y ajustar dosis
	Salicilatos	Desplazan unión a proteínas	Controlar niveles y ajustar dosis
	Rifampicina, vigabatrina	Disminuyen los niveles séricos de fenitoína	Controlar niveles y ajustar dosis
	Antiácidos y nutrición enteral (sonda)	Disminuyen los niveles de fenitoína	Separar la administración del antiácido al menos 2 h. Con nutrición enteral mejora la biodisponibilidad dando la dosis en una única toma separada
	Etanol (crónico)	Disminuyen los niveles en bebedores importantes	Mantener ingesta moderada, controlar niveles
Fenobarbital	Rifampicina	Disminución de los niveles de fenobarbital	Controlar la evolución de los niveles, inicialmente a los 4-6 días de la asociación. Ajustar la dosis basándose en los niveles
	Fenitoína y ácido valproico	Aumentan los niveles de fenobarbital	Controlar niveles y ajustar dosis
	Etanol	La intoxicación aguda aumenta niveles por inhibición del metabolismo. Crónicamente tiene efecto inductor. Se suman los efectos en SNC	Evitar la asociación, controlar niveles
Carbamazepina	Fenitoína y fenobarbital	Reducen la concentración de carbamazepina y aumentan la de 10,11-epoxicarbamazepina	Controlar niveles y ajustar la dosis al introducirla, retirarla o cambiarla
	Ácido valproico, lamotrigina	Aumentan las concentraciones de 10,11-epoxi con toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis
	Isoniazida, eritromicina, claritromicina, cimetidina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, fluoxetina	Aumento de concentraciones y toxicidad, en muchos casos por inhibición metabólica. Con isoniazida, la toxicidad aparece con dosis superiores a 200 mg/día al primer o segundo día de asociación. La fluoxetina puede producir parkinsonismo y síndrome serotonérgico	Controlar niveles y ajustar dosis. Valorar otros antibióticos y antagonistas del calcio
Ácido valproico	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina	Disminución de los niveles por inducción enzimática	Controlar niveles y ajustar dosis, o cambiar de fármaco
	Salicilatos	Aumentan la fracción libre de ácido valproico	Vigilar
Lamotrigina	Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína	Reducción de los niveles de lamotrigina	Controlar niveles y ajustar dosis
	Ácido valproico	Aumento de los niveles y riesgo de toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis. Vigilar toxicidad
Neurolépticos			
Clozapina	Eritromicina, fluvoxamina	Aumento de los niveles séricos de clozapina y toxicidad. Riesgo de convulsión. Fluvoxamina inhibe al CYP1A2, enzima implicada en el metabolismo de la clozapina	Evitar la asociación o reducir la dosis de clozapina a la mitad. Elegir un ISRS distinto de fluvoxamina
Pimozida	Claritromicina	Aumento del AUC y prolongación del espacio Q-T. Riesgo de muerte súbita	Asociación contraindicada
Clorpromazina, tiotixeno, tioridazina	Propranolol	Aumentan las concentraciones de las fenotiazinas, y éstas las del propranolol por inhibición del metabolismo. Riesgo de reacciones adversas	Utilizar β-bloqueantes de eliminación renal. Si fuera necesaria la asociación con propranolol, utilizar dosis más bajas de ambos

Continúa

Tabla 10-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Hipoglucemiantes, antidiabéticos orales			
Sulfonilureas	β-bloqueantes	Ocultan ciertos síntomas de hipoglucemia, retrasan recuperación de hipoglucemia y pueden desencadenar hipertensión	Preferible un cardioselectivo, si es necesario
	Antiácidos, anti-H_2, omeprazol	Aumenta la absorción de tolbutamida, glibenclamida y glipizida, con producción de hipoglucemia	Si no se puede evitar la asociación, vigilar posible hipoglucemia
	Salicilatos	Aumenta la acción hipoglucemiante, particularmente de la clorpropamida	Evitar asociación y controlar síntomas
	Clofibrato, fluvastatina, gemfibrocilo	Hipoglucemia, en algunos casos grave	Vigilar la glucemia y la sintomatología
	Fluoxetina e IMAO no selectivos	Aumento del efecto hipoglucemiante	Controlar la glucemia al asociar el antidepresivo
	Cotrimoxazol, sulfamidas, sulfinpirazona	Hipoglucemia. Disminuyen la eliminación de tolbutamida, clorpropamida, glipizida y glibenclamida	Evitar la asociación
	Rifampicina	Casos de hipoglucemia al retirar el antibiótico. La rifampicina disminuye el efecto y hace que se aumente la dosis del hipoglucemiante	Reajustar la dosis de sulfonilurea al retirar rifampicina. Cuando se inicie tratamiento con este antibiótico, advertir al paciente de las consecuencias de la retirada
Repaglinida, nateglidina	Gemfibrocilo, trimetoprima	Gemfibrocilo aumenta el AUC de repaglinida hasta 8 veces con claro riesgo de hipoglucemia. Ambos fármacos aumentan las concentraciones inhibiendo el metabolismo por el CYP2C8	Evitar la asociación con gemfibrocilo. Utilizar otro tipo de hipocolesterolemiante y si fuera necesario utilizar gemfibrocilo, utilizar un hipoglucemiante que no se metabolice por el CYP2C8 como glipizida o tolbutamida. Vigilar la clínica de hipoglucemia
	Claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, ciclosporina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol	Aumentan las concentraciones y los efectos de las glinidas, particularmente repaglinida, por inhibición del CYP3A4	Es preferible utilizar un hipoglucemiante que no se metabolice por el CYP3A4, como glipizida o gliburida. Vigilar glucemia y síntomas de hipoglucemia
	Rifampicina	Reduce las concentraciones del antidiabético por inducción enzimática	Controlar la glucemia tanto al introducir como al retirar la rifampicina. Vigilar ineficacia al comienzo y toxicidad al retirar
Metformina	Cimetidina, procainamida, trimetoprima	Riesgo de acidosis láctica en caso de insuficiencia renal. Cimetidina inhibe la secreción tubular de metformina, aumenta así su concentración y sus efectos	Vigilar posibles efectos adversos. Utilizar famotidina en lugar de cimetidina
Pioglitazona, rosiglitazona	Gemfibrocilo, trimetoprima, fluvoxamina	Aumentan las concentraciones de las glitazonas por inhibición del CYP2C8. Riesgo de hipoglucemia	En la asociación con gemfibrocilo se recomienda reducir un 50% la dosis de las glitazonas. En todos los casos vigilar glucemia y síntomas de hipoglucemia
	Rifampicina	Ineficacia de las glitazonas por inducción de su metabolismo (CYP2C8 + CYP2C9)	Vigilar glucemia, aumentar la dosis de glitazonas según necesidades al asociar rifampicina. Estrecha vigilancia al retirar la rifampicina y reducción de la dosis de glitazonas para evitar toxicidad

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; anti-H_2: antihistamínico H_2; COX-2: ciclooxigenasa-2; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; INR: *International Normalized Ratio;* ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

b) En el aparato circulatorio. Son muy útiles las sinergias entre fármacos antihipertensores, por acción a distintos niveles o por suprimir mecanismos compensadores. Igualmente, las sinergias entre fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos o entre fármacos antiarrítmicos por acción a distintos niveles. En relación con los cardiotónicos, algunas sinergias pueden favorecer la toxicidad; por ejemplo, los diuréticos que facilitan la pérdida de K^+ o los adrenérgicos que aumentan la sensibilidad a las arritmias.

c) En el sistema renal y endocrino. Es posible reducir la pérdida de K^+ que algunos diuréticos producen mediante la acción de otros diuréticos que retienen K^+. La acción hipoglucemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos (tiazidas, esteroides corticales y anticonceptivos orales) o incrementada por otros (β-bloqueantes).

d) En la terapia anticoagulante. Se provocan acciones sinérgicas entre anticoagulante, antiagregante, fármacos que reducen la flora bacteriana intestinal y su producción de vitamina K.

e) En la terapia antineoplásica. Se producen importantes sinergias al administrar fármacos que actúan por mecanismos distintos y en momentos diferentes del ciclo celular.

f) En la terapia antiinfecciosa. Aunque es preferible administrar antibióticos específicos en función del germen patógeno, existen asociaciones muy bien fundamentadas que actúan por mecanismos sinérgicos. Serán analizadas en los correspondientes capítulos.

En la tabla 10-2 se exponen las interacciones que se considera que tienen mayor trascendencia clínica para su rápida localización.

A lo largo de los capítulos del libro se indicarán las interacciones de los distintos grupos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. Am Fam Physician. 2000;61:1745-54.

Anónimo. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2006. Inf Ter Sist Nac Salud. 2007;31:103-4.

Dallenbach MF, Bovier PA, Desmeules J. Detecting drug interactions using personal digital assistants in an out-patient clinic. QJM. 2007;100:691-7.

Hansten PD, Horn JT, editors. Drug interactions, analysis and management. St. Louis-Missouri: Facts and Comparison; 2007.

Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug Safety. 2007;30:911-8.

Johnson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant drug interactions. Postgraduate Med. 1999;105. Disponible en: http://postgradmed.com/issues/ 1999/02_99/johnson.htm

Lin JH, Lu AYH. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41: 535-67.

May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. Clin Pharmacol Ther. 1977;22:322.

Modok S, Mellor HR, Callaghan R. Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcomechemoresistance in cancer. Curr Opin Pharmacol. 2006;6:350-4.

Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Houston JB, Tremaine LM. In vitro cytochrome P450 inhibition data and the prediction of drug-drug interactions: qualitative relationships, quantitative predictions, and the rank-order approach. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:582-92.

Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with newinsulinotropic agents repaglinide and nateglinide. Clin Pharmacokinet. 2007;46:93-108.

Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. Clin Pharmacokinet. 2007;46:1-12.

Tanigawara Y. Role of p-glycoprotein in drug disposition. Ther Drug Monit. 2000;22:137-40.

Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption. Combined role of cytochrome P 450 3A and P glycoprotein. Clin Pharmacokinet. 2000; 40:159-68.

11 Ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos y estudios farmacoeconómicos

J.A. Armijo

I. ENSAYOS CLÍNICOS

Los estudios para identificar y valorar los efectos agudos y crónicos de los tratamientos farmacológicos pueden ser experimentales u observacionales. En los experimentales se somete a la población a un agente, en condiciones controladas, para valorar sus efectos. Son ejemplos los ensayos clínicos en los que se valora la eficacia y la toxicidad de un nuevo medicamento, los estudios de campo, como la valoración de la eficacia preventiva de la vacunación antipoliomielítica o los programas de intervención comunitarios, como la valoración de la eficacia profiláctica de la fluoración de las aguas de una población. En los estudios observacionales, como los estudios de cohorte y de casos y controles que se comentan en el apartado de farmacoepidemiología, no hay intervención, sino observación y seguimiento.

El ensayo clínico, en el sentido más amplio, es cualquier investigación realizada en los seres humanos. En el sentido más habitual, un ensayo clínico controlado (el único que metodológicamente asegura resultados concluyentes) es un estudio prospectivo en el que se compara el efecto de un fármaco con el de un placebo u otro fármaco en personas —sanas o enfermas— a las que se ha asignado de forma aleatoria a cada grupo. En las primeras fases del desarrollo de un fármaco pueden realizarse ensayos clínicos no controlados.

La ley de garantías y uso racional del medicamento 29/2006 define el ensayo clínico como «toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia». No se considera ensayo clínico el estudio observacional, considerando como tal «el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos».

En un ensayo clínico se pueden estudiar nuevos fármacos, nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento, nuevas formas farmacéuticas, nuevas indicaciones y nuevas pautas de administración. Se excluyen los estudios retrospectivos, los casos individuales y las pruebas terapéuticas no protocolizadas.

1. Desarrollo y autorización de un nuevo fármaco

1.1. Desarrollo de un nuevo fármaco

Incluye el desarrollo químico-farmacéutico, el preclínico y el clínico. El desarrollo químico-farmacéutico suele partir de un proceso biológico sobre el que se desea actuar o de una estructura química que se modifica. Los nuevos fármacos pueden extraerse a partir de fuentes naturales, como plantas o microorganismos, o pueden sintetizarse. Cuando el punto de partida es un proceso biológico que se quiere modificar, se parte de modelos en animales vivos, tejidos o cultivos celulares y se hace un cribado de las nuevas moléculas que son eficaces en ese modelo. Cuando se parte de un fármaco previo, se analiza la relación entre estructura y actividad y se modifica la estructura para aumentar la eficacia, reducir la toxicidad o mejorar las características farmacocinéticas.

En el desarrollo preclínico se realizan estudios para definir el mecanismo de acción y posibles efectos terapéuticos, las características farmacocinéticas y la toxicidad del nuevo fármaco. El desarrollo clínico se inicia cuando los estudios preclínicos demuestran que el nuevo fármaco tiene unos efectos farmacológicos que sugieren que pueda ser igual o más eficaz que otros fármacos existentes en una determinada patología y que este efecto se consigue con dosis claramente menores que las que producen toxicidad, con un índice terapéutico y/o unas características farmacocinéticas igual o mejores que las de otros fármacos ya existentes. El objetivo del desarrollo clínico es confirmar en humanos las predicciones hechas en animales respecto a la eficacia y seguridad del nuevo fármaco y establecer las dosis y la pauta de administración con que deberá utilizarse para que sea eficaz y seguro. Para ello hay que realizar los estudios de farmacología humana, estudios exploratorios y confirmatorios y estudios de uso terapéutico.

a) Estudios de farmacología humana en los que se establecen las dosis que son seguras y las características farmacocinéticas y pauta de administración que debe utilizarse inicialmente.

b) Estudios exploratorios en los que se valora el efecto terapéutico en un grupo muy seleccionado y controlado de pacientes con el

fin de establecer la dosis y la pauta de utilización que debería utilizarse en los estudios posteriores, así como el índice terapéutico del fármaco. Para continuar los estudios suele ser necesario que el índice terapéutico sea igual o mayor que el de otros fármacos existentes.

c) Estudios confirmatorios en los que se demuestra la eficacia y seguridad del nuevo fármaco en una indicación y en un grupo de población concretos y en un número suficiente de pacientes como para que los resultados sean concluyentes. Estos estudios son esenciales para la autorización, incluyendo los estudios en poblaciones especiales en los que se vayan a utilizar y que requieran dosis o pautas de administración especiales.

d) Estudios de uso terapéutico. No son esenciales para la autorización del fármaco, pero son importantes para optimizar su uso, incluyendo la comparación con otros fármacos, las interacciones y los estudios de farmacovigilancia.

Una vez registrado el fármaco para una indicación y una población, puede continuar su desarrollo para otras indicaciones u otras poblaciones, lo que requerirá sus correspondientes estudios confirmatorios y de uso terapéutico.

1.2. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco

El desarrollo de un fármaco comprende un conjunto de fases con estudios sucesivos en el que los resultados de un estudio sirven para diseñar los siguientes. Se inicia en la fase 0 o preclínica, continúa en las fases I, II y III de evaluación clínica preautorización y finaliza en la fase IV de evaluación clínica postautorización (fig. 11-1). Este desarrollo tiene una estructura piramidal, y se estima que sólo 1 de cada 10.000 fármacos que entran en la fase preclínica pasan a la fase clínica preautorización y, de ellos, sólo el 20% llega a registrarse. Los estudios de cada fase tienen sus propias características.

a) Fase 0 o preclínica. Su objetivo es estudiar las acciones farmacológicas del nuevo fármaco en animales, con el fin de definir su potencial terapéutico y su índice terapéutico. En esta fase se incluyen los estudios de toxicidad tras dosis únicas y múltiples, genotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción, carcinogenicidad y ecotoxicidad. Además, se estudian las características farmacocinéticas para estimar las posibles pautas de administración y los factores que deberían tenerse en cuenta al valorar el efecto de dosis crecientes cuando se utilice en humanos.

Estos estudios se pueden iniciar antes de que empiece el desarrollo clínico y como fundamento del mismo (efectos farmacológicos agudos y farmacocinética), continúa durante el desarrollo clínico e incluso una vez que éste ha finalizado (toxicidad crónica y carcinogenicidad) (fig. 11-1).

Antes de empezar el desarrollo clínico se debe disponer de los resultados de la toxicidad aguda tras dosis únicas y múltiples y de los estudios de mutagenicidad *in vitro*. Si el ensayo incluye a mujeres en edad fértil debe disponerse de los resultados de toxicidad en la reproducción, y si incluye a niños se debe disponer de la información más completa posible.

Debe destacarse la dificultad en extrapolar datos de las especies animales a la humana: el índice terapéutico y, en algunos casos, las concentraciones séricas eficaces son aceptablemente extrapolables, pero la dosis eficaz en especies animales suele ser diferente de la necesaria en la humana y los efectos teratógenos son difícilmente extrapolables, a pesar de que estos estudios se realizan al menos en dos especies animales.

b) Fase I. Son estudios de farmacología humana. Su objetivo es verificar la seguridad del nuevo fármaco a corto plazo en el ser humano y establecer un intervalo de dosis segu-

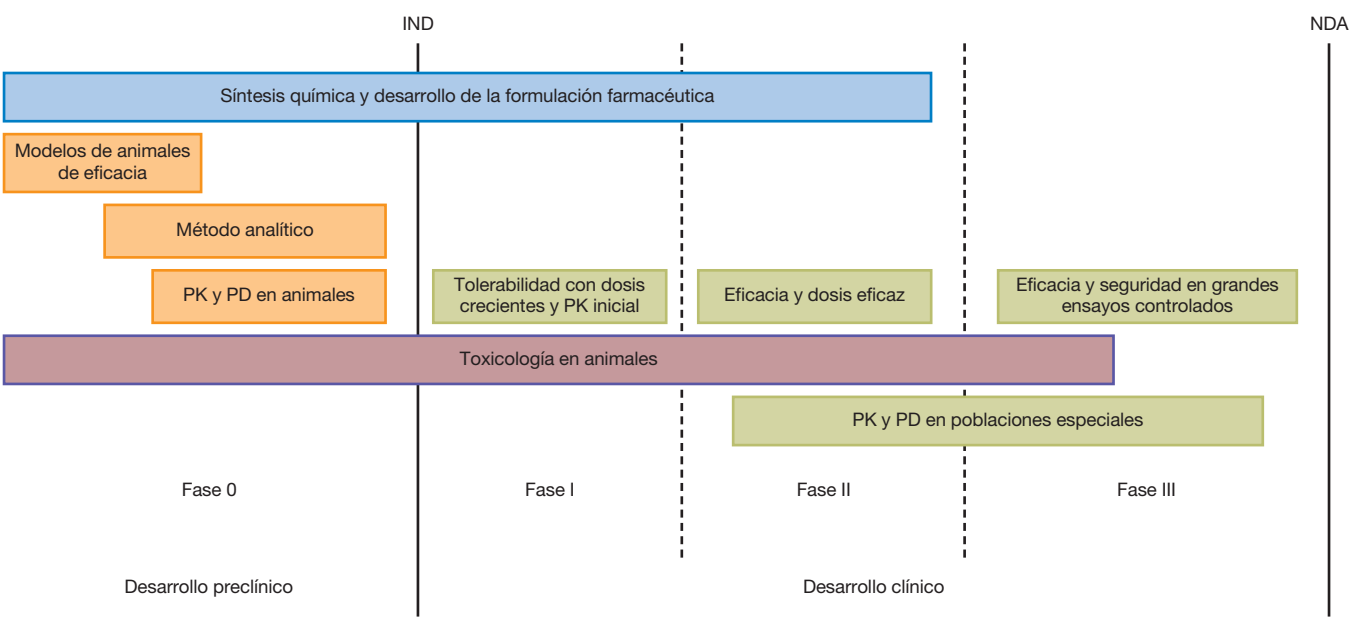


Figura 11-1. Fases del desarrollo de nuevos fármacos en Estados Unidos. IND: solicitud de nuevo fármaco en investigación; NDA: solicitud de nuevo fármaco; PD: estudios farmacodinámicos; PK: estudios farmacocinéticos. (De Atkinson et al., 2007.)

ras. Se intenta averiguar la dosis máxima tolerada, así como la naturaleza de las reacciones adversas observadas. Además, se estudian aspectos farmacocinéticos, como la biodisponibilidad, la influencia de los alimentos, la cinética de eliminación y el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable y las interacciones necesarias para establecer una pauta de administración en posteriores ensayos clínicos.

Se realiza en voluntarios adultos sanos que no tengan ninguna enfermedad ni ningún otro factor que pueda alterar la respuesta y que, tras la adecuada información, den su consentimiento escrito. Se excluye a los niños y ancianos, a los fumadores, a los individuos que tomen alcohol, drogas o medicamentos y a las mujeres embarazadas.

De forma excepcional pueden realizarse en enfermos si el riesgo de efectos secundarios sólo está compensado por la posibilidad de un mayor beneficio (p. ej., algunos antineoplásicos) o cuando se quiere estudiar la farmacocinética en enfermos renales o hepáticos, o las interacciones con otros fármacos. Los ensayos en fase I se realizan en un pequeño número de voluntarios (8 a 36, con un total de 30 a 100), dentro de unidades de ensayos clínicos que garantizan control médico continuo, monitorización semiintensiva y tratamiento de posibles urgencias médicas, y suelen ser de corta duración. Inicialmente se administran dosis únicas crecientes (en los mismos voluntarios o en grupos diferentes) y después dosis múltiples, hasta alcanzar el nivel estable. Suelen ser ensayos abiertos, no controlados, pero si se sospechan o se detectan efectos secundarios difíciles de objetivar puede requerirse que sean controlados con placebo y, si es necesario, ciegos. Aunque la mayor parte de los estudios en fase I se realiza en voluntarios sanos, no se puede extrapolar que todos los estudios en voluntarios sanos son de fase I, ya que hay estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos que se realizan en las fases II, III e incluso IV.

c) Fase II. Son estudios terapéuticos exploratorios. Su objetivo es demostrar la eficacia del nuevo fármaco en la indicación propuesta, delimitar un intervalo de dosis terapéuticas y la variabilidad individual dentro de ese intervalo, verificar la seguridad de dichas dosis y valorar la relación entre eficacia y toxicidad. También se valora la farmacocinética en pacientes, ya que puede ser diferente que en los voluntarios sanos. Al igual que en la fase I, se requiere el consentimiento informado y siempre que sea posible por escrito, pero hay que tener en cuenta que en algunos casos (tratamiento agudo del infarto de miocardio y antineoplásicos) debe valorarse si el perjuicio de solicitar este consentimiento es mayor que su beneficio.

El criterio de inclusión es muy restringido para evitar factores de confusión que pongan en duda los resultados. Por ello sólo se incluye a pacientes con una enfermedad bien definida y se excluye a niños, embarazadas, ancianos y a los pacientes con cualquier otra enfermedad o medicación distinta de la estudiada.

De forma excepcional pueden realizarse ensayos en fase II en estos grupos cuando el fármaco vaya a utilizarse prioritariamente en ellos. Suelen incluirse pacientes resistentes a otros tratamientos convencionales a los que se añade el nuevo fármaco, por lo que debe estudiarse la posibilidad de interacciones entre ellos. Para establecer el intervalo de dosis terapéutica se aumenta la dosis en los pacientes que no han respondido o se dan dosis crecientes en diferentes grupos de pacientes. Los ensayos iniciales (fase IIa) suelen ser *estudios piloto* abiertos y no controlados, que dan una primera impresión de los resultados, así como una estimación de la variabilidad de las variables que se necesita para calcular el número de pacientes de estudios posteriores; también permiten valorar el ritmo de reclutamiento y la viabilidad y rentabilidad del estudio. Los resultados de los estudios IIa se confirman posteriormente en ensayos controlados, aleatorizados y doble ciegos (fase IIb), parecidos a los de la fase III. Se realizan en un número pequeño de pacientes (100-400), con estricta supervisión médica y del cumplimiento terapéutico, y suelen ser de corta duración.

d) Fase III. Son estudios terapéuticos confirmatorios. Su objetivo es verificar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en la indicación concreta y en la población concreta para la que será autorizado, en un número mayor de pacientes (entre 100 y 1.000) y en condiciones clinicoterapéuticas más próximas a las de la población en que se utilizará en el futuro. Es imprescindible que las variables estudiadas y el tiempo de estudio reflejen de forma adecuada el efecto buscado y que la magnitud del efecto observado sea no sólo estadísticamente significativo sino clínicamente relevante. Los estudios deben definir la población y el porcentaje de la población que se beneficiará del nuevo fármaco, así como los riesgos que supondrá. Estos estudios son esenciales para la autorización del nuevo fármaco. En Estados Unidos se requiere que el nuevo fármaco sea mejor que el placebo. En Europa debe demostrar que aporta beneficios clínicos y se valora que sea mejor que otros tratamientos ya existentes.

En esta fase se pueden hacer estudios para comparar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética o las características de administración del nuevo fármaco con otros tratamientos en uso y se analizan otros datos, como número de tomas al día, preferencia del paciente y necesidad de controles clínicos o analíticos. Son clave para establecer la eficacia y la efectividad en comparación con otros tratamientos, que marcará su utilidad en la práctica clínica diaria.

Una vez verificada la eficacia y la seguridad de la medicación en adultos, deberían realizarse estudios en niños, ancianos y pacientes con otras enfermedades diferentes de la estudiada, incluso en embarazadas (siempre que los datos previos no indiquen riesgo para el feto), cuando se prevea que el fármaco va a utilizarse en estas circunstancias. El excesivo proteccionismo de estos grupos de pacientes impide conocer sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo que puede entrañar más riesgo del que se quiere evitar.

Estos estudios deben diseñarse de forma que sus resultados no dejen dudas y sean concluyentes. Suelen ser controlados, aleatorios, ciegos y, cuando es posible, cruzados. Pueden utilizarse dosis fijas o iniciar el tratamiento con una dosis fija que se ajusta de acuerdo con la respuesta de cada paciente. Es frecuente que sean multicéntricos para reunir un número suficiente de casos en poco tiempo.

e) Fase IV postautorización. Son estudios de uso terapéutico que optimizan el uso del fármaco y/o perfilan su lugar en la terapéutica. Aunque estrictas, las fases preautorización suelen incluir un número relativamente pequeño de pacientes, insuficiente para detectar las reacciones adversas

poco frecuentes, y durante un tiempo de tratamiento relativamente corto. Por ello, el objetivo de la fase IV es verificar la eficacia a largo plazo y vigilar la aparición de reacciones adversas que no se hayan detectado en las fases preautorización debido a su baja frecuencia (reacciones idiosincrásicas) o a que requieran un tiempo de exposición prolongada, así como los efectos teratógenos y las interacciones. Hay fármacos que, una vez registrados, se han tenido que retirar debido a la detección de reacciones adversas poco frecuentes pero suficientemente graves como para considerarse inaceptables (v. apartado de farmacovigilancia del cap. 7).

Además, es importante valorar la eficacia, efectividad y eficiencia del nuevo fármaco en la práctica clínica y conocer la influencia de diversos factores fisiológicos, patológicos e iatrogénicos no estudiada en las fases preautorización, para establecer su lugar dentro de la estrategia terapéutica, las pautas de dosificación y las precauciones que deben adoptarse en situaciones especiales. Estos estudios son realizados no sólo por la industria farmacéutica sino también por las universidades, los hospitales y la administración sanitaria. Se realizan también con fármacos antiguos en los que estos aspectos no fueron estudiados. El tipo de estudio en esta fase es muy variado, desde ensayos clínicos para valorar la eficacia en las condiciones reales de utilización del fármaco hasta estudios epidemiológicos. Con frecuencia, en los estudios postautorización observacionales es difícil delimitar el interés por optimizar el uso terapéutico del interés por aumentar la frecuencia de uso del nuevo fármaco.

1.3. Autorización de un nuevo medicamento

En la actualidad se exige al nuevo medicamento que, además de ser eficaz y seguro en relación con un placebo, aporte algo a los tratamientos ya existentes: mayor eficacia, menor riesgo, mejor cumplimiento terapéutico, menor probabilidad de errores, mayor facilidad de dosificación o mayor comodidad de administración. La autorización de un nuevo medicamento en España puede hacerse por procedimiento nacional a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por reconocimiento mutuo y por procedimiento centralizado.

a) Procedimiento nacional: la solicitud del nuevo medicamento se presenta en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que, tras analizar a través del Comité de Evaluación de Medicamentos (CODEM) el expediente con los datos químicos, farmacéuticos, biológicos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos, decide si autoriza o no su uso. Las condiciones de uso se recogen en la ficha técnica y en el prospecto (v. cap. 12).

b) Reconocimiento mutuo: la solicitud se realiza inicialmente en cualquier país de la Unión Europea y, una vez autorizado por dicho país, se solicita a otros países que se adhieran a dicha autorización. Si tras las objeciones y aclaraciones pertinentes hay algún país que no está de acuerdo se realiza un arbitraje por parte de la Unión Europea que es vinculante para todos los países. Se utiliza una ficha técnica y un prospecto único para todos los países.

c) Procedimiento centralizado: la solicitud se realiza en la Agencia Europea del Medicamento y, si el informe es favorable, se autoriza de forma simultánea en todos los países de la Unión Europea, con una ficha técnica y un prospecto únicos. Este procedimiento es obligatorio para los medicamentos biotecnológicos (p. ej., los derivados de la tecnología del ADN recombinante) y optativo para otros medicamentos de alta tecnología o que supongan una novedad o sean de gran interés terapéutico.

2. Metodología del ensayo clínico

Uno de los principales objetivos de un ensayo clínico es demostrar que un nuevo fármaco es más eficaz y seguro que un placebo o que otro tratamiento. Las conclusiones de un ensayo pueden ser dudosas e incluso engañosas si las características de una muestra no son extrapolables a la población a la que se van a aplicar los resultados del ensayo o si las dos muestras que se comparan no son homogéneas. Para que lo sean, se deben excluir los factores conocidos que puedan influir en la respuesta al fármaco o estratificar en función de los mismos antes de iniciar el estudio. Los factores desconocidos pueden homogeneizarse asignando a los pacientes de forma aleatoria a los dos grupos de estudio. Además, pueden producirse sesgos como consecuencia del efecto placebo o por la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y la toxicidad del tratamiento. Para evitarlo se utilizan diseños especiales, como el ensayo clínico cerrado, controlado, aleatorio, ciego y cruzado, que reducen a un mínimo estos factores de confusión y permiten que los resultados de un ensayo sean demostrativos y concluyentes. El diseño de un ensayo es el conjunto de estrategias que se adoptan para conseguir las condiciones experimentales adecuadas para conseguir los objetivos del estudio y dar respuesta a la pregunta formulada sin dudas ni ambigüedades.

Las estrategias que se utilizan para asegurar que los resultados de un ensayo son demostrativos y concluyentes tiene sus ventajas e inconvenientes. Sin duda, las conclusiones de un ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego estarán menos influidas por sesgos y factores de confusión y, por tanto, sus resultados serán más sólidos que los de otros estudios menos rígidos. Sin embargo, son más costosos y difíciles de realizar y, por consiguiente, escasos. Esto puede retrasar la autorización de nuevos fármacos que podrían beneficiar a un elevado número de pacientes. Además, se realizan en condiciones sumamente controladas y específicas cuyos resultados no siempre son extrapolables a la multifactorial realidad clínica. Por ello, además de estos estudios explicativos que valoran la eficacia del tratamiento son necesarios otros pragmáticos que analicen su efectividad en las condiciones de uso habitual.

2.1. Efecto placebo

El efecto *placebo* es uno de los factores que se debe tener en cuenta en los ensayos. La respuesta que produce un fármaco en un paciente se debe al efecto específico del fármaco

y a varios efectos inespecíficos (del medicamento, del acto médico, de regresión a la media y del mero hecho de que un individuo sea sometido a observación). Todos estos efectos inespecíficos se engloban en el efecto placebo. Un placebo es una sustancia farmacológicamente inerte con la misma apariencia que el fármaco, de forma que en los ensayos ciegos no puedan diferenciarlos ni el médico ni el paciente. Debe tenerse en cuenta que el placebo puede producir mayor o menor efecto en función de su apariencia (fig. 11-2). El placebo puede producir efectos terapéuticos y tóxicos, por lo que se debe diferenciar los efectos reales del fármaco de los atribuibles al efecto placebo. Para ello se comparan los efectos del fármaco con los efectos que produce el placebo en el grupo control, en especial en los estudios fase IIb, en los que es especialmente importante demostrar que el fármaco es eficaz; el efecto del fármaco deberá ser significativamente mayor que el producido por el placebo. El placebo se debe utilizar como control siempre que se pueda, pero hay circunstancias en las que privar al paciente del beneficio de un tratamiento es éticamente inaceptable.

2.2. Diseño del ensayo

a) Abierto y cerrado. En los ensayos *abiertos* pueden modificarse las características del estudio durante su realización, para adaptarse a los imprevistos que puedan surgir durante el ensayo, pero al haber variables imprevisibles, es más difícil que sus resultados sean concluyentes. No suelen ser cruzados y suelen realizarse en las fases iniciales I y IIa del desarrollo de un nuevo fármaco. En los ensayos *cerrados*, que suelen ser controlados, existe una pauta de actuación rígida y predeterminada, incluso para los imprevistos, que se recoge en el protocolo del ensayo. Esta pauta de actuación no se puede modificar durante el ensayo; son imprescindibles para obtener resultados concluyentes y para la realización de estudios multicéntricos en los que variaciones del protocolo en cada centro impediría el análisis conjunto de los resultados. También se denominan estudios abiertos los que no son ciegos e incluso los que no son controlados.

b) Controlado y no controlado. Un ensayo *no controlado* es un estudio prospectivo en el que se estudia la eficacia o la toxicidad del fármaco en un grupo de pacientes. Esto suele hacerse en las fases I y IIa en las que se estudian el rango de dosis tolerada o eficaz o las características farmacocinéticas. La única posibilidad de comparar los resultados obtenidos en un estudio no controlado es con los datos que hayan obtenido los investigadores en estudios previos con otros tratamiento (grupo *histórico*) o con los datos que hayan publicado otros investigadores. Esta comparación es cuestionable si no se garantiza que los criterios diagnósticos, los medios humanos y materiales, así como otros aspectos terapéuticos que pueden influir en los resultados han sido los mismos en ambos estudios. En los ensayos *controlados,* que son el prototipo de los ensayos clínicos, se estudian *de forma simultánea* el grupo estudio y el grupo control que recibe placebo u otro tratamiento. Se utiliza un placebo cuando se quiere demostrar que el fármaco es eficaz en sí mismo, por ejemplo en la fase II. La comparación con un placebo está justificada cuando no hay ningún tratamiento eficaz, cuando el efecto placebo es muy acusado, cuando la enfermedad o sus síntomas son leves. Se utiliza otro tratamiento (el mejor tratamiento posible) cuando se quiere ver si el nuevo es mejor o peor que lo existente, por ejemplo en las fases III y IV. Está especialmente indicado cuando la

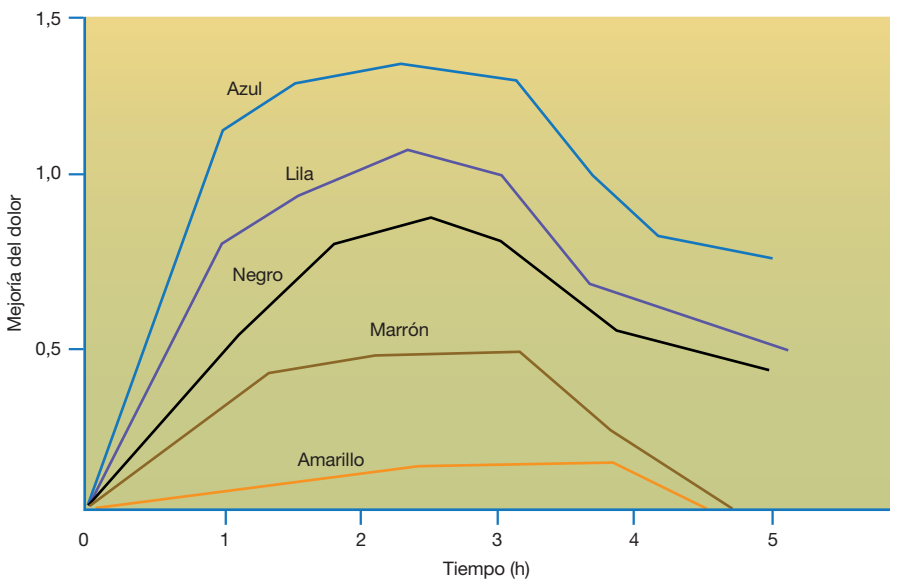


Figura 11-2. Efecto placebo. La simple apariencia del placebo, como es el color de las cápsulas, puede influir de forma importante en su efecto. Nótese que las cápsulas azules mejoran el dolor más que las amarillas.

enfermedad es grave y éticamente no se podría utilizar un placebo.

El autocontrol consiste en comparar el efecto del fármaco con la situación basal antes de su administración. Tiene como inconveniente que no elimina el efecto placebo ni el de la evolución natural de la enfermedad y no pueden ser ni aleatorizados ni ciegos, por lo que se consideran poco concluyentes; para que lo sean deben ser cruzados.

c) Aleatorizado. Para que los pacientes de los dos grupos que se comparan sean homogéneos deben asignarse a cada grupo al azar mediante tablas de números aleatorios. Esta asignación se hace antes de empezar el estudio y se enmascara de forma que el investigador no sepa el tratamiento que le corresponde al próximo paciente. La distribución aleatoria permite homogeneizar los dos grupos que se comparan no sólo para los factores de influencia conocida, sino también para otros factores desconocidos. Cuando haya factores conocidos que pueden influir en los resultados, como la gravedad de la enfermedad o la edad, debe realizarse una estratificación previa a la aleatorización o igualar los grupos respecto a ese factor.

Por ejemplo, separar a los pacientes leves de los graves antes de hacer la aleatorización y asignar a los pacientes dentro de cada bloque de forma aleatoria a los dos grupos de fármaco y control. En algunos casos se establecen pares de pacientes de características pronósticas similares y se aleatoriza dentro de cada par. En los programas de promoción de la salud se puede aleatorizar no por individuos, sino por grupos de individuos, como pueden ser familias, comunidades, barrios o colegios.

El número de pacientes en cada grupo suele ser el mismo, pero en algunos ensayos se admite una proporción de pacientes con el tratamiento nuevo:clásico de 3:2 o 2:1.

Hay diseños que permiten valorar la preferencia del paciente. En el diseño de Zelen se asigna de forma aleatoria a los pacientes al tratamiento 1 o al tratamiento 2; a los asignados al tratamiento 1 (tratamiento estándar) no se les pide el consentimiento informado (ya que en cualquier caso es el tratamiento que habrían recibido) y a los asignados al tratamiento 2 se les pide el consentimiento y se les pregunta si prefieren el tratamiento estándar o el nuevo tratamiento; en esta variante la distribución aleatoria se realiza antes del consentimiento, en lugar de después de éste. En el doble consentimiento prealeatorización se realiza la asignación aleatoria al tratamiento 1 o 2 y, tras el consentimiento informado, se pide a los pacientes de ambos grupos que elijan entre ambos tratamientos. En el diseño de cohorte amplia se pregunta a los pacientes si quieren ser aleatorizados o no; a los que dicen que sí se les asigna de forma aleatoria al tratamiento 1 o 2; a los que dicen que no se les pregunta si quieren el tratamiento 1 o el 2.

Los estudios controlados no aleatorizados no se consideran concluyentes, por lo que prácticamente todos los ensayos controlados son aleatorizados.

d) Ciego o enmascarado. La forma de evitar la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y la tolerabilidad del ensayo es que desconozcan el tratamiento utilizado. En el ensayo *simple ciego*, el paciente no conoce el tratamiento que recibe, pero el médico sí, lo que puede influir en los resultados. En el ensayo *doble ciego*, ni el paciente ni el médico conocen el tratamiento utilizado. Los ensayos doble ciego son más difíciles de realizar y pueden plantear el problema de cómo ajustar las dosis, controlar las interacciones o el cumplimiento terapéutico; en estos casos se puede hacer un ensayo *ciego por terceros* en el que un médico que conoce el tratamiento ajusta la dosis y un segundo médico, que lo desconoce, valora la eficacia y la toxicidad. En el ensayo *triple ciego* desconocen el tratamiento, además de los pacientes y de los médicos que evalúan la respuesta, el comité que controla el ensayo.

Los ensayos que no son ciegos se denominan también abiertos. De hecho, se denominan abiertos, por extrapolación, a los no controlados, ya que un ensayo no controlado no puede ser ciego y, por tanto, tiene que ser necesariamente abierto. Sin embargo, no son sinónimos, ya que un ensayo no ciego o abierto sí puede ser controlado y aleatorizado. En las revisiones sistemáticas es frecuente clasificar a los estudios como abiertos (estudios no controlados y, por tanto, no ciegos) que son poco concluyentes y como controlados (que casi siempre son aleatorizados y con frecuencia doble ciegos), que son más concluyentes.

e) Paralelo y cruzado. En el ensayo *paralelo* cada paciente recibe un único tratamiento (fig. 11-3); en estos ensayos, la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento o en la existencia de factores de riesgo en los pacientes incluidos en cada grupo puede dificultar la demostración de un efecto o requerir un número muy elevado de pacientes para demostrarlo; además, hay pacientes que pueden privarse del beneficio del nuevo tratamiento. En el *ensayo cruzado* cada paciente recibe los dos tratamientos. En el ensayo *cruzado simple* todos los pacientes reciben primero un tratamiento y después el otro; aventaja al paralelo en que cada paciente actúa como su propio control, no se requiere un período basal de observación, es necesario un número menor de pacientes, permite valorar las preferencias de éstos y todos los pacientes

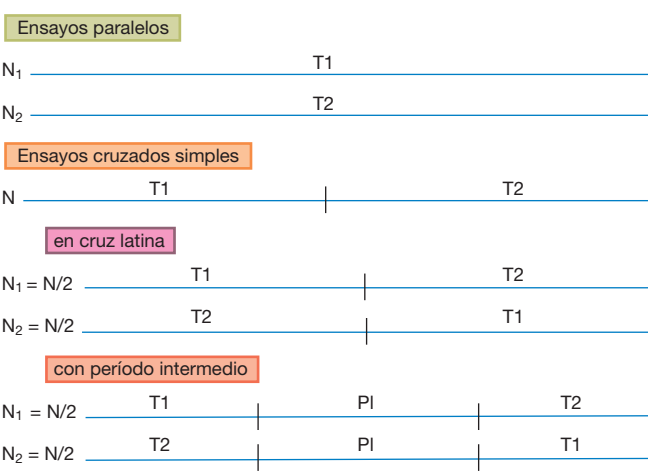


Figura 11-3. Ensayos clínicos paralelos y cruzados. N: número de pacientes; PI: período intermedio o «de lavado»; T: tratamiento.

tienen oportunidad de probar ambos tratamientos. En el ensayo *cruzado en cruz latina* se divide a los pacientes en dos grupos que reciben el tratamiento 1 y el tratamiento 2, un grupo en el orden T1 → T2 y el otro grupo en el orden T2 → T1 (fig. 11-3); la ventaja de este diseño es que permite detectar cambios debidos a la evolución de la enfermedad o a efectos duraderos o irreversibles del primer tratamiento que serían atribuidos al segundo. En algunos casos, la acción del primer tratamiento puede prolongarse en el tiempo y ser atribuida al segundo tratamiento; para evitar este factor de confusión se utiliza el ensayo *cruzado con período intermedio* o de «lavado» en que se intercala entre ambos tratamientos un período placebo hasta que desaparezcan los posibles efectos diferidos del primer tratamiento y se vuelva a la situación basal; como es obvio, sólo podrá realizarse cuando este retorno a la situación basal sea éticamente posible.

Otro problema ético que plantean los ensayos cruzados es cambiar al segundo tratamiento a un paciente que ha mejorado con el primero; para evitarlo puede cambiarse al segundo tratamiento sólo a los pacientes que no han respondido al primero. Cuando se comparan tres tratamientos se hace un diseño en cuadrado latino en el que un tercio de los pacientes sigue la secuencia T1 → T2 → T3, otro tercio la secuencia T2 → T3 → T1 y el otro tercio la secuencia T3 → T1 → T2.

f) Ensayo secuencial con límites continuos. Se incluye a los pacientes por pares y se comparan los resultados elaborando una curva de preferencias. En estos estudios no hay un número predeterminado de pacientes y el ensayo finaliza cuando la curva de preferencias demuestra que hay una superioridad de uno de los tratamientos o que no hay diferencias (fig. 11-4). Requiere un objetivo muy definido y que se pueda valorar con rapidez. Tiene la ventaja de que termina en cuanto se alcanza el objetivo, por lo que suele requerir un 40% menos de pacientes que los estudios de diseño fijo. Sin embargo, el número indefinido de pacientes y la indeterminación de su duración dificultan la planificación de estos estudios.

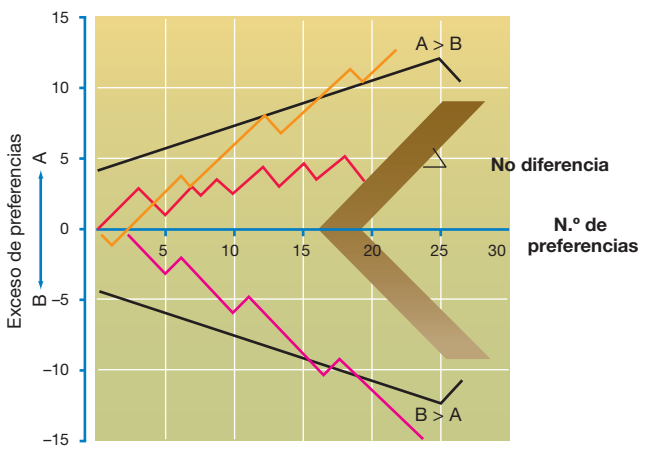


Figura 11-4. Ensayo clínico secuencial continuo para preferencias apareadas. Se analizan los resultados por pares de pacientes con los dos tratamientos y se anota la preferencia. Se interrumpe el ensayo cuando la curva de preferencias sobrepasa cualquiera de los límites establecidos, tanto cuando hay diferencias significativas (sobrepasa las líneas superior e inferior) como cuando no las hay (sobrepasa la línea lateral).

g) Ensayo factorial. Valora los efectos de dos fármacos solos y en asociación. Una cuarta parte de los pacientes recibe aleatoriamente T1 + T2, otra cuarta parte T1, otra cuarta parte T2 y la otra cuarta parte el placebo. Permite valorar las interacciones.

3. Normativa y protocolo del ensayo clínico

3.1. Normativa

La normativa española sobre ensayos clínicos se basa en la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios 29/2006 y los Reales Decretos 561/1993 y 223/2004 por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

En la Ley 29/2006 se indica que la autorización administrativa, por el Comité Etico de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento, debe respetar los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica. Se especifica que «todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de "buena práctica clínica" y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad». También se especifica que «el sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente, expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de, al menos, un testigo mayor de edad y con capacidad de obrar. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa».

De igual forma, especifica que «los ensayos clínicos deben ser autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, previo informe favorable de un comité ético de investigación clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias», así como que «toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, interpretada y comprobada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo».

3.2. Protocolo del ensayo clínico

En el Real Decreto 561/1993 se establece con todo detalle el procedimiento que debe seguirse para la elaboración del protocolo de un ensayo clínico, cuyos principales aspectos se resumen en la tabla 11-1. En el Real Decreto 223/2004 se indica el procedimiento que se debe seguir para solicitar y realizar un ensayo clínico. En la Orden SCO

Tabla 11-1. Estructura y contenido de un protocolo de ensayo clínico

1. Resumen
2. Índice
3. Información general: código del ensayo, título, productos en estudio, promotor, centro en que se realizará, Comité de Ética e Investigación Clínica y duración
4. Justificación y objetivos
5. Tipo de ensayo y diseño
6. Selección de los individuos: criterios de inclusión y exclusión, criterios diagnósticos, número de individuos previstos, criterios de retirada, tratamiento de las pérdidas y duración de la fase de reclutamiento
7. Descripción del tratamiento: dosis e intervalos, criterios para modificación de las pautas, tratamientos concomitantes, medicación de rescate, normas especiales de manejo de los fármacos y medidas para valorar el cumplimiento
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta: variable principal y variables secundarias, número y tiempos de visitas, pruebas y exploraciones que deben realizarse en cada una y descripción de los métodos indicados
9. Acontecimientos adversos: información que se recogerá, criterios de imputabilidad, procedimientos de notificación de los acontecimientos graves e inesperados y modelo de hoja de notificación
10. Aspectos éticos: aceptación de las normas nacionales e internacionales, información que se proporcionará a los individuos y tipo de consentimiento, confidencialidad, presupuesto del ensayo y póliza de seguro
11. Consideraciones prácticas: responsabilidades de los participantes, archivo de los datos, identificación y conservación de las muestras, y condiciones de publicación
12. Análisis estadístico: pruebas estadísticas y análisis intermedios

Anexos

I. Cuaderno de recogida de datos
II. Manual del investigador
III. Procedimientos normalizados de trabajo
IV. Memoria analítica de las muestras

256/2007 se establecen los principios y directrices de buenas prácticas clínicas con los que deben realizarse los ensayos clínicos.

Algunos elementos esenciales del protocolo son los objetivos, las variables a estudiar, la selección de los pacientes y la valoración de los resultados.

a) Objetivos. Deben ser terapéuticamente relevantes y de interés para el desarrollo del fármaco, deben reflejar la pregunta de la hipótesis de trabajo y deben ser concretos, claros y factibles. En las fases I y II suelen ser explicativos, es decir, que valoran los efectos de los fármacos (tolerabilidad, intervalos de dosis, farmacocinética, eficacia) en condiciones experimentales muy estrictas y controladas. En las fases III y IV suelen ser pragmáticos, es decir, que valoran los efectos de los fármacos (tolerabilidad, calidad de vida, efectividad, eficiencia) en las condiciones de la práctica clínica.

b) Variables a estudiar. Para conseguir el objetivo propuesto se valora y compara el efecto del fármaco en desarrollo con el del placebo u otro tratamiento sobre las variables de evaluación. Estas variables pueden ser objetivas (p. ej., mortalidad, pruebas de laboratorio, variables fisiológicas) o subjetivas (p. ej., opinión del médico o del paciente, escalas). Las subjetivas son más susceptibles al sesgo y requieren que el ensayo sea doble ciego. Las variables pueden ser directas (mortalidad, tiempo de supervivencia, calidad de vida) o subrogadas (presión arterial, glucemia, colesterol). Las subrogadas sólo están justificadas si han demostrado que reflejan las directas. También pueden ser simples (que se prefieren en los estudios explicativos de fase I y II) y compuestas (que se utilizan en los estudios pragmáticos de fase III y IV). Debe quedar claro cuál es la variable principal (en función de la cual se calcula el tamaño de la muestra) y las variables secundarias que deben quedar supeditadas a la principal.

c) Selección de los pacientes. Debe reflejar la población en la que se vaya a utilizar el fármaco y debe ser lo suficientemente grande como para asegurar la potencia estadística. Partiendo de la población general (pacientes con la enfermedad) se delimitan los pacientes que entrarán en el estudio mediante unos criterios de selección que pueden ser de inclusión, es decir, que definen a los pacientes que se quiere tratar (p. ej., subtipo de enfermedad, gravedad de la enfermedad, ambulatorios o ingresados, edad, sexo, que den su consentimiento) o de exclusión, que definen a los pacientes que se quiere excluir del estudio porque puedan influir en los resultados (p. ej., otras enfermedades u otros medicamentos), porque se deba evitar un riesgo (p. ej., embarazadas, enfermedades graves, contraindicaciones del fármaco) o porque supongan un problema ético (p. ej., niños y deficientes mentales). El número de pacientes de un ensayo debe predeterminarse para que la diferencia esperada o que se considere clínicamente relevante, cuando exista, alcance significación estadística. Cuando las diferencias son mayores de las esperadas pueden ser significativas antes de que finalice el ensayo, por lo que puede preverse que se realicen análisis intermedios de los resultados. En algunos casos, hay pacientes que no pueden incluirse en el estudio por causas diferentes a los criterios de exclusión. Estas pérdidas prealeatorización influirán en la validez externa del ensayo, es decir, en la capacidad de extrapolar los datos a la población general; por ejemplo, si se quiere estudiar la eficacia de un antiagregante en hombres y mujeres que han tenido un ictus y las pérdidas prealeatorización hacen que haya un número muy pequeño de mujeres, sólo podrán extrapolarse los datos a los hombres. Las pérdidas postaleatorización (p. ej., por decisión del paciente o del médico o por reacciones adversas o por la necesidad de utilizar medicamentos diferentes de los autorizados) influyen en la validez interna.

d) Valoración de los resultados. Se pueden valorar por intención de tratar o por protocolo. Por intención de tratar se compara la eficacia y la tolerabilidad en los pacientes que fueron asignados a cada grupo independientemente de que no hayan terminado el estudio o hayan tenido que cambiar de tratamiento. Por protocolo se compara la eficacia y tolerabilidad en los pacientes que han terminado el ensayo. Cuando el fármaco se compara con placebo, el objetivo es que sea mejor que el placebo, pero cuando se compara un fármaco con otro ya existente, el objetivo puede ser que sea equivalente o que no sea inferior. No puede afirmarse que dos fármacos son igual de eficaces porque no se encuentren diferencias significativas, ya que es posible que no lo sean porque el tamaño de la muestra sea pequeño. Se suele considerar que para afirmar que no hay diferencias, el estudio debe tener una potencia (1-β) del 80%. La equivalencia se demuestra cuando los límites del intervalo de confianza del 95% no rebasa los límites considerados como clínicamente relevantes (fig. 11-5). Por ejemplo, en los estudios de bioequivalencia los límites del intervalo de confianza del 90% para el área bajo la curva (AUC), $C_{máx}$ y $t_{máx}$ del genérico son 0,8 y 1,25 de los valores del fármaco original. Véanse otros aspectos de la valoración del beneficio y del riesgo en el apartado de farmacovigilancia del capítulo 7.

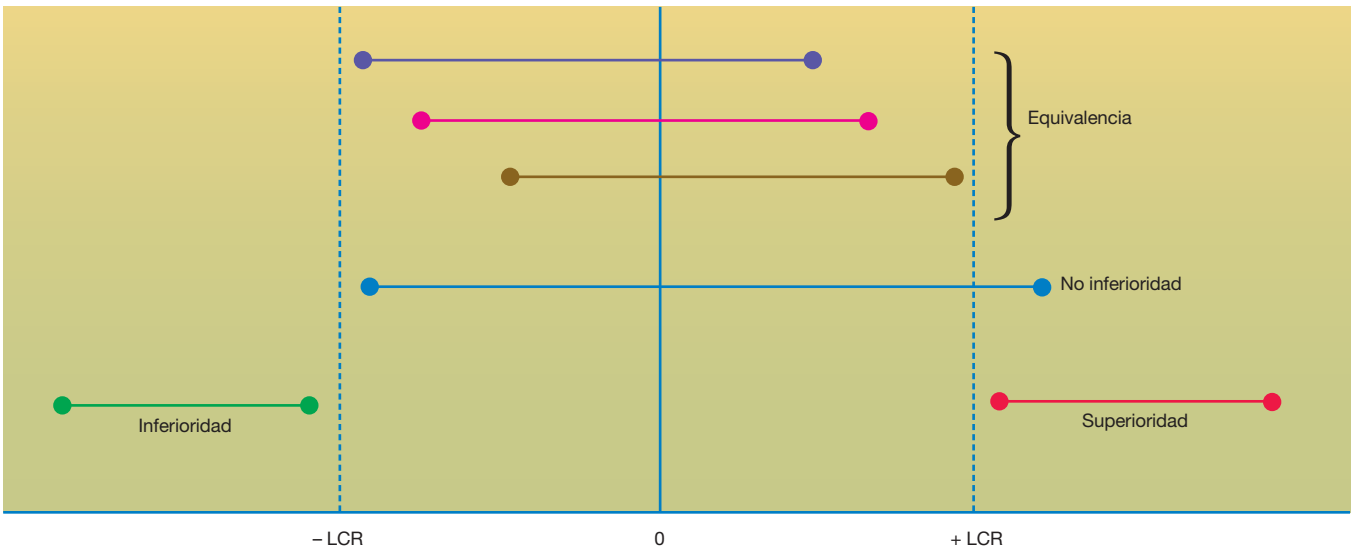


Figura 11-5. Equivalencia terapéutica. Cuando se compara un fármaco con otro, el objetivo puede ser que sea equivalente o que no sea inferior. Para que no sea inferior es necesario que los límites del intervalo de confianza del 95% no rebasen el límite clínicamente relevante inferior (–LCR). (De Lubomirov y Ruiz, 2002.)

4. Ensayo de un solo paciente (n = 1)

Cuando el médico prescribe un tratamiento a un paciente concreto puede tener dudas sobre su eficacia porque no existen ensayos clínicos controlados o porque los resultados de dichos ensayos sean difíciles de extrapolar a las características concretas del paciente. La respuesta obvia es probar a administrarlo y valorar si es eficaz o no, pero puede haber factores que dificulten esa valoración, como el efecto placebo, el curso natural, así como la subjetividad del paciente y del médico en valorar la respuesta al tratamiento. Estos factores pueden hacer que se continúe un tratamiento que no aporta un claro beneficio, y que puede suponer una incomodidad y un riesgo para el paciente, así como un coste para la sociedad.

Para evitar estos sesgos se puede actuar de forma similar a lo visto para un ensayo clínico cruzado, es decir, administrando de forma aleatoria (y si es posible «ciega») el tratamiento a estudiar y un placebo (u otro tratamiento de referencia) y repitiendo la prueba las veces necesarias para que el paciente y el médico estén seguros de la eficacia o ineficacia del tratamiento (fig. 11-6).

Los requisitos para poder realizar este tipo de ensayos son: *a)* que la eficacia del tratamiento esté en duda; *b)* que el tratamiento vaya a ser utilizado de forma crónica; *c)* que el paciente esté de acuerdo en realizar el ensayo; *d)* que el tratamiento produzca un efecto rápido y valorable; *e)* que el tratamiento deje de actuar cuando se suprime; *f)* que se pueda aplicar el tratamiento el tiempo necesario; *g)* que existan criterios clínicamente relevantes para valorar la eficacia, y *h)* que se puedan establecer unos criterios claros para interrumpir el ensayo. Puede ser especialmente útil en enfermedades especialmente raras en las que sea difícil conseguir el número de pacientes necesario para realizar un ensayo clínico convencional. Su principal inconveniente es la imposibilidad de extrapolar los resultados a otros pacientes.

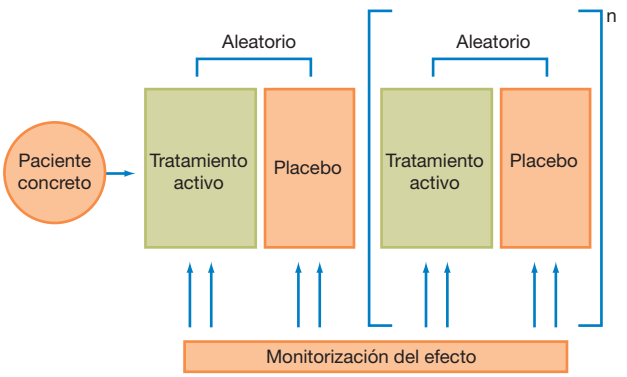


Figura 11-6. Diseño básico de un ensayo aleatorio y controlado de n = 1. El paréntesis indica que el par tratamiento-placebo se repetirá tantas veces como sea necesario hasta que el paciente y el médico estén convencidos de que el tratamiento es eficaz o ineficaz. (Según Guyatt y Sackett, 2000.)

5. Ensayos en poblaciones especiales

La mayor parte de los ensayos clínicos se realizan en voluntarios sanos o pacientes de 18 a 65 años. Los niños, ancianos y embarazadas se excluyen de estos ensayos. Sin embargo, es importante realizar ensayos en estos grupos de población cuando los fármacos se vayan a utilizar en ellos.

a) Ensayos en ancianos. Suelen ser estudios farmacocinéticos, de dosis-respuesta, de seguridad y de calidad de vida que detecten las diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas que se producen con la edad comentadas en el capítulo 8 y que pueden hacer que el anciano requiera menos dosis, restricciones de uso o un control especial. El problema suele detectarse en los estudios con adultos cuan-

do se hace un subestudio por grupos de edad y se observa que el subgrupo de mayores de 65 años presenta diferencias en la respuesta que hace recomendable hacer ensayos específicos en esta subpoblación. Son de especial interés los estudios sobre los efectos cognitivos, sobre los que puedan provocar caídas y sobre las interacciones (p. ej., con digoxina o anticoagulantes de uso habitual y alto riesgo). Es importante incluir ancianos con diferentes rangos de edades (65-75, 75-85 y > 85 años), ya que muchos factores se agravan con la edad; también es importante incluir un grupo de adultos más jóvenes que sirva como control. Suele ser difícil reclutar a voluntarios sanos y pacientes de estos grupos de edad, especialmente mayores de 80 años, que no tengan factores de confusión tales como otras enfermedades u otros fármacos.

b) Ensayos en niños. Los niños presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas que influyen en la respuesta a los fármacos, y hay importantes diferencias entre neonatos (primer mes), lactantes (primer año) y niños (de 2 a 12 años) (v. cap. 8). Por tanto, es importante realizar ensayos cuando se vaya a utilizar el fármaco en estas subpoblaciones. Estos ensayos son difíciles por el excesivo proteccionismo que hace que muchos ensayos no se autoricen o se hagan con un número de pacientes insuficiente para obtener conclusiones. Se debe subrayar que el riesgo de utilizar los fármacos sin los conocimientos que aportan los ensayos clínicos puede ser mayor que el propio riesgo del ensayo. Especialmente difícil es realizar ensayos en neonatos y lactantes. El consentimiento deben darlo los padres o tutores pero, cuando el niño tenga más de 12 años, debe autorizarlo también el propio niño tras darle la información pertinente adaptada a su entendimiento. El consentimiento informado debe ponerse en conocimiento del ministerio fiscal antes de empezar el ensayo. Los ensayos en niños deben hacerse cuando se dispone de los resultados obtenidos en adultos (salvo cuando el fármaco se vaya a utilizar exclusivamente en niños) y requieren disponer de formas galénicas que permitan administrar el fármaco en esta población. Un tema polémico es la decisión de comunicar o no al niño la información sobre posibles enfermedades genéticas que se obtenga en el ensayo clínico, así como el momento de hacerlo.

c) Ensayos en mujeres embarazadas. Son especialmente difíciles de realizar por el problema ético de exponer al feto a un riesgo. Por ello, las condiciones de realización son muy rigurosas. Se requiere que se hayan finalizado los estudios de mutagenicidad y de riesgo sobre la reproducción del desarrollo preclínico, que se hayan finalizado los ensayos en adultas no embarazadas, que el fármaco sea de especial aplicación a la embarazada y que aporte un claro beneficio, que se administre después del primer trimestre y que se especifiquen los controles que se deben realizar para vigilar el estado del feto. El estudio de los efectos teratógenos es muy difícil de realizar mediante ensayos clínicos y suele hacerse mediante estudios observacionales.

II. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA: ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y ESTUDIOS POSTAUTORIZACIÓN

1. Farmacoepidemiología

1.1. Conceptos

La *farmacoepidemiología* estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones. Metodológicamente puede entenderse como la aplicación de los principios de la epidemiología al estudio de los efectos de los fármacos y de su utilización en las poblaciones. Es, por lo tanto, objeto de estudio tanto de la farmacología clínica como de la epidemiología. La farmacoepidemiología se aplica al estudio de la utilización de medicamentos, estudios postautorización de efectividad y estudios de farmacovigilancia. La *farmacovigilancia* se describió en el capítulo 7. En este capítulo se incluyen los estudios de utilización de medicamentos y los estudios postautorización.

Los estudios farmacoepidemiológicos se caracterizan por utilizar métodos epidemiológicos de tipo observacional, retrospectivos y prospectivos, que pueden utilizar datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos, y bases de datos específicas o elaboradas con otros fines. Sus resultados pueden ser cualitativos y cuantitativos, así como descriptivos (si sólo incluyen a un grupo de pacientes) o analíticos (si comparan dos grupos de pacientes). Permiten establecer una relación, pero no permiten establecer una relación causal, ya que puede haber errores de selección e información, así como factores de confusión. No incluyen los estudios experimentales, como los ensayos clínicos. La necesidad de la farmacoepidemiología surge de las limitaciones de otros procedimientos:

a) Hay estudios que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Por ejemplo, en el estudio de los efectos teratógenos de los fármacos no es ético realizar un grupo control.

b) Los ensayos clínicos no incluyen el número suficiente de pacientes para detectar reacciones adversas que sucedan con una frecuencia inferior a 1 de cada 5.000.

c) Los ensayos clínicos establecen la eficacia y la toxicidad de un fármaco en condiciones muy controladas en cuanto al tipo de pacientes (suele excluirse a niños, embarazadas y ancianos), tipo de enfermedad (se incluyen pacientes con una enfermedad muy definida y se excluyen otras asociadas), tipo de tratamiento (suele evitarse el uso de otros medicamentos que puedan interferir con el estudiado) y cumplimiento terapéutico (se insiste y se controla el cumplimiento terapéutico, excluyendo a los pacientes que no toman correctamente la medicación). Sus resultados no pueden extrapolarse a la efectividad y al riesgo que se observa en las condiciones reales de utilización. Por ejemplo, un fármaco en tres tomas al día que durante un ensayo tenga una eficacia del 70% con un cumplimiento del 100% tendrá en realidad una eficacia del 35% si sólo lo toma bien el 50% de los pacientes.

1.2. Objetivos

El objetivo de la farmacoepidemiología es triple: generar una señal, cuantificar el beneficio o el riesgo y verificar una hipótesis.

La *señal* suele ser una alerta sobre una nueva reacción adversa, pero también puede ser la detección de diferencias en la eficacia en determinados subgrupos e incluso la detec-

ción de nuevas aplicaciones (p. ej., la utilización del minoxidil en la calvicie basada en el hirsutismo).

La *cuantificación* del beneficio y del riesgo puede ser descriptiva si sólo incluye un grupo en que se realiza dicha cuantificación o analítica si se comparan dos grupos. La cuantificación descriptiva suele expresarse por el porcentaje de pacientes que se curan o la frecuencia con que se observa una reacción adversa.

La *verificación de una hipótesis* requiere comparar los resultados de dos grupos. En eficacia pueden compararse los porcentajes de pacientes que responden a un tratamiento A y a un tratamiento alternativo B, o que responden, si existe, a un factor que se sospecha que altera la respuesta al tratamiento o no. De todas formas, los estudios epidemiológicos indican si la diferencia observada se debe al azar o no, pero no demuestran si existe o no una relación causal. La relación causal requiere que la única diferencia entre los dos grupos sea la variable experimental estudiada, lo que sólo puede establecerse mediante ensayos clínicos.

1.3. Aplicaciones

El desarrollo exponencial de los medicamentos y de su utilización en la población con prescripción médica y sin ella ha multiplicado los problemas terapéuticos relacionados principalmente con las reacciones adversas, pero también con el desarrollo de resistencias, abuso y variaciones inexplicables de la efectividad. La farmacoepidemiología sirve para que tanto los pacientes como el médico que les atiende, las autoridades sanitarias y la sociedad en general, tengan elementos de juicio sobre el beneficio y el riesgo de utilizar los medicamentos y tomen las medidas necesarias para optimizar este uso.

La farmacoepidemiología puede aplicarse a pacientes individuales, grupos y poblaciones. En pacientes individuales se utiliza para analizar las causas y factores asociados con la eficacia y las reacciones adversas a los fármacos. En grupos de pacientes analiza si los hábitos de prescripción son excesivos o inadecuados, si la utilización de los medicamentos se adapta a las características del paciente y si hay una relación entre el patrón de utilización y los resultados terapéuticos y tóxicos obtenidos. En poblaciones estudia si hay una relación causal entre la exposición al fármaco y la respuesta observada, y compara la efectividad y la toxicidad que se puede conseguir con diferentes opciones de tratamiento (cuantificación del beneficio y del riesgo). La farmacoepidemiología se aplica, además de a la farmacovigilancia (v. cap. 7), a los estudios de utilización de medicamentos y a los estudios postautorización.

La *aplicación de la farmacoepidemiología* se inició en la década de 1960 para analizar las variaciones en los hábitos de prescripción, las reacciones adversas y el coste de la farmacoterapia. Un ejemplo fueron las revisiones sobre la utilización de medicamentos norteamericanos que revisaban, analizaban e interpretaban los hábitos de prescripción de fármacos comparándolos con estándares predeterminados; estas revisiones se centraban en el fármaco y su objetivo era analizar si la farmacoterapia se estaba realizando correctamente y, si no era así, diseñar y aplicar programas que corrigieran los desvíos injustificados. A su vez, las auditorías médicas europeas analizaban la forma en que se utilizaban los fármacos en la práctica clínica con el fin de mantener un estándar generalmente aceptado de prescripción; se centraban en el prescriptor y su objetivo era mejorar la utilización racional de los medicamentos.

Las principales aplicaciones de la farmacoepidemiología son las siguientes:

a) Estimar el beneficio y el riesgo del uso de los fármacos. Es interesante para los fabricantes, prescriptores, consumidores, personal sanitario, gerentes y autoridades sanitarias responsables de la elaboración de la política de utilización de medicamentos. Suelen utilizarse los estudios de cohorte y de casos y controles tanto para establecer el binomio beneficio-riesgo como para identificar los factores que puedan influir en él.

b) Aconsejar a los pacientes. La aplicación más frecuente es el consejo a la embarazada respecto al riesgo teratógeno, pero también sirve para informar a los pacientes del riesgo de una posible ineficacia en tratamientos cuya respuesta depende de factores farmacogenéticos.

c) Política de utilización de los medicamentos. Los datos farmacoepidemiológicos son esenciales para tomar decisiones como retirar un fármaco con un perfil beneficio-riesgo inadecuado, restringir su utilización a circunstancias concretas y conocer desvíos en los hábitos de prescripción respecto a un estándar óptimo o tomar medidas para corregirlo.

d) Establecer protocolos de utilización de medicamentos. Los datos sobre la efectividad y el riesgo de los fármacos en la vida real son la base para establecer un orden de elección en las distintas indicaciones.

e) Sustrato para nuevas indicaciones. El hecho de que los estudios farmacoepidemiológicos se realicen en pacientes con una variedad de situaciones fisiológicas, patológicas e iatrogénicas permite poner de manifiesto nuevos efectos que pueden constituir nuevas indicaciones terapéuticas.

f) Sustrato para los estudios de farmacoeconomía. La valoración de la eficacia y la toxicidad de un tratamiento en las condiciones habituales de uso es la base para realizar los estudios de farmacoeconomía.

g) Sustrato para estudios experimentales. Los datos observacionales identifican dónde y cuándo sucede un fenómeno, y pueden sugerir (pero no demostrar) una posible relación causal, lo que sirve como punto de partida para realizar estudios experimentales en animales o ensayos clínicos que expliquen el porqué y el cómo, y establezcan si hay una relación causal o no.

1.4. Métodos

1.4.1. Valoración de la eficacia y la toxicidad

Pueden valorarse el estado funcional y la capacidad de trabajo, la existencia de síntomas, la satisfacción del paciente y la calidad de vida. La eficacia puede expresarse como éxito o fracaso, o como curación, mejoría, sin cambio y empeoramiento. La morbilidad se expresa por el número de pa-

cientes que presentan una determinada reacción adversa por unidad de población, unidad de tiempo o ambas (p. ej., 1 caso por 1.000 habitantes y año). El beneficio y el riesgo pueden expresarse también por el número de ingresos hospitalarios que evita o provoca, la disminución o el aumento de los días de hospitalización y la disminución o el aumento de los casos mortales.

1.4.2. Expresión del consumo de medicamentos

El consumo de medicamentos puede expresarse en términos absolutos o puede expresarse en función del número de habitantes y del tiempo (p. ej., consumo por 1.000 habitantes y por año). Para expresar el consumo de medicamentos se precisa identificar el medicamento o grupo de medicamentos al que se haga referencia, la cantidad de medicamentos consumida (numerador) y la población y el tiempo a los que se refiere ese consumo (denominador).

Cuando se quiere comparar la evolución del consumo a lo largo del tiempo es importante utilizar una clasificación de los medicamentos que permanezca estable. La clasificación propuesta por el *Drug Utilization Research Group* es la *clasificación anatómico-terapéutica-química* (ATC) en la que, por ejemplo, un medicamento como el Valium® tiene el código N05BA01: la «N» indica el grupo anatómico principal (sistema nervioso central), el «05» indica el grupo terapéutico principal (psicoléptico), la «B» el subgrupo terapéutico (ansiolítico), la «A» el subgrupo quimicoterapéutico (derivado benzodiazepínico) y el «01» el principio activo (diazepam). Esta clasificación, que es la utilizada en el Catálogo de especialidades farmacéuticas, permite también diferenciar cuándo se utiliza un fármaco solo y en asociación con otros.

El consumo de medicamentos puede expresarse como el dinero gastado por el sistema sanitario o por los usuarios en un medicamento; refleja el coste económico que representa su consumo, pero no indica la cantidad de fármaco prescrita (ya que el precio de un medicamento puede variar de un país a otro) ni consumida. Otra forma de expresarlo es el número de prescripciones; refleja si se prescribe mucho o poco, pero tampoco refleja el consumo real, ya que varía el número de envases que se pueden incluir en cada prescripción, las unidades (p. ej., tabletas) de cada envase y la cantidad de fármaco de cada unidad. Se puede expresar mejor el consumo mediante el número de unidades (p. ej., tabletas) consumidas y todavía mejor por los miligramos de fármaco consumidos que se obtiene multiplicando el número de unidades por la cantidad de fármaco de cada unidad. Con frecuencia se expresa como cantidad de fármaco consumida por 1.000 habitantes y año, y puede referirse a un país, a una comunidad o a un hospital. Esta expresión del consumo permite comparar el consumo entre áreas y su evolución en el tiempo, pero continúa sin reflejar el número de pacientes que toma el medicamento.

La mejor forma de estimar el consumo de un medicamento es mediante la *dosis diaria definida* (DDD), que corresponde a la dosis de mantenimiento diaria media de un fármaco en su indicación principal. La DDD es una unidad internacional de medida establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El consumo se expresa en número de DDD dividiendo el número total de miligramos vendidos por la DDD del medicamento y da una idea de los pacientes tratados con el medicamento. Con frecuencia se expresa como DDD por 1.000 habitantes y por día, ya que indica la proporción de la población que está expuesta al fármaco.

La expresión en número de DDD permite comparar el consumo de los diferentes fármacos de un grupo terapéutico, los hábitos de diferentes áreas geográficas y la evolución del consumo con el tiempo. Además, el número de pacientes expuestos y la proporción de la población expuesta al fármaco son el denominador de muchos estudios farmacoepidemiológicos. La DDD tiene el inconveniente de que la dosis realmente prescrita varía con la indicación (p. ej., el ácido acetilsalicílico se utiliza a dosis bajas como antiagregante, a dosis medias como analgésico y a dosis altas como antiinflamatorio), es diferente en los niños o los enfermos renales, o cuando se utiliza profilácticamente, y también puede ser diferente por vía oral y parenteral.

Para validar la DDD se puede utilizar la *dosis diaria prescrita* (PDD) que se obtiene a partir de una muestra representativa de prescripciones. A su vez, para valorar la indicación para la que se utiliza el medicamento, se pueden utilizar los estudios que analizan los hábitos de prescripción de un fármaco y las estadísticas sobre las enfermedades encontradas más a menudo en la práctica clínica.

El consumo de medicamentos se expresa habitualmente para la población total, pero debe tenerse en cuenta que algunos fármacos se utilizan de forma específica en subgrupos de población, como el niño, el anciano o la embarazada, por lo que se debe conocer la distribución de la población por edad y sexo.

1.4.3. Expresión del valor terapéutico del medicamento

Para analizar la calidad del consumo es necesario conocer el valor terapéutico del medicamento. De forma semicuantitativa podría expresarse como *elevada* cuando ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos o cuando está claro que aporta un beneficio, *relativa* cuando puede ser útil, aunque no sea razonable (p. ej., muchas asociaciones a dosis fija que no han demostrado ninguna ventaja), *dudoso o nulo* cuando no aporta un claro beneficio, pero tampoco produce un claro perjuicio (p. ej., algunas coenzimas y algunos hepatoprotectores y vasodilatadores cerebrales) e *inaceptable* cuando el perjuicio puede ser mayor que el beneficio, como sucede con asociaciones que reducen la eficacia o aumentan la toxicidad del principio activo principal, o fármacos que no han demostrado que aportan un beneficio y pueden producir un claro perjuicio.

2. Estudios de utilización de medicamentos

2.1. Conceptos

La *utilización de medicamentos* según la OMS incluye el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y utilización de los fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas. Los estudios de utilización de medicamentos pueden centrarse en el medicamento, el prescriptor y el consumidor, y tienen como objetivo cuantificar la utilización de los medica-

mentos (frecuencia, diferencias geográficas y evolución con el tiempo), hábitos de prescripción (adecuación a un estándar e identificación de desvíos y de sus posibles causas), con el fin de conocer si el uso coincide con lo recomendable, identificar los hábitos de prescripción que debieran modificarse, detectar problemas terapéuticos que deban estudiarse de forma más detallada y valorar los efectos de medidas de información, regulación o control del uso de los medicamentos.

En sentido amplio, los estudios de utilización de medicamentos incluirían todos los estudios con medicamentos desde su desarrollo hasta su empleo por el usuario. En la práctica se excluyen los ensayos clínicos, así como los estudios farmacoepidemiológicos de efectividad y de farmacovigilancia. En una analogía con los estudios de farmacocinética-farmacodinamia de los individuos, puede afirmarse que los estudios de utilización de medicamentos son como la farmacocinética en una población, es decir, que analizan lo que la población hace con los medicamentos, mientras que los estudios de efectividad y farmacovigilancia corresponderían a la farmacodinamia en una población, es decir, que analizan lo que los medicamentos hacen sobre esa población. La mayor parte de los estudios de utilización de medicamentos analiza la práctica terapéutica habitual para detectar posibles problemas respecto a lo que se considera adecuado, con el fin de diseñar estrategias para intentar mejorarla.

Algunos de los problemas que se pueden identificar son:

a) Que los medicamentos que se utilizan sean inadecuados en sí mismos por su composición o porque no se haya demostrado que son eficaces o porque tengan un cociente beneficio/riesgo inadecuado.

b) Que existan otras alternativas más adecuadas.

c) Que se utilice a dosis o con una pauta insuficiente o excesiva para la indicación en la que se está utilizando.

d) Que no se hagan los controles necesarios para vigilar sus efectos.

d) Que los pacientes no lo tomen correctamente.

Lo que se considera adecuado depende con frecuencia de la indicación. En las enfermedades frecuentes suelen ser los datos obtenidos mediante ensayos clínicos o las recomendaciones establecidas por guías clínicas en función del nivel de evidencia. En otros casos pueden ser las condiciones de uso establecidas por las autoridades sanitarias o comisiones como la Comisión de farmacia y terapéutica.

2.2. Tipo de estudios

a) *Estudios de oferta de medicamentos*. Analizan la calidad de la oferta (es decir, de los medicamentos disponibles), y de la información ofrecida en los registros nacionales, catálogos nacionales oficiales y catálogos elaborados por la industria farmacéutica. Por ejemplo, se puede analizar el cociente beneficio/riesgo de los medicamentos incluidos en el formulario del hospital y valorar si hay algunos con pobre cociente que se puedan cambiar por otros. También se puede analizar el valor intrínseco (elevado, relativo, dudoso o inaceptable) de los medicamentos autorizados en España y compararlos con otros países o valorar su evolución con el tiempo.

b) *Estudios cuantitativos de consumo*. Analizan qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades, así como las tendencias de consumo expresadas por coste, por número de envases, por número de unidades o por número de dosis diarias definidas. Permiten comparar regiones y períodos, y promueven el estudio de las causas de las diferencias. Por ejemplo, se puede analizar el número de dosis diarias definidas que se consumen en un hospital o en un centro de salud de medicamentos de valor intrínseco dudoso. También se puede comparar la evolución en el tiempo del consumo de un grupo terapéutico (p. ej., estatinas) en dosis diarias definidas.

c) *Estudios sobre la calidad del consumo*. Analizan la calidad y la evolución de esa calidad para los medicamentos más utilizados, y la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario, a partir de un muestreo sobre los medicamentos más vendidos, con receta o sin ella. Por ejemplo, se puede analizar el consumo de antibióticos de reserva en una determinada comunidad autónoma y compararlo con el consumo en otras comunidades autónomas.

d) *Estudios consumo-indicación*. Relacionan el consumo de medicamentos, expresado como dosis diaria definida, con las indicaciones, lo que ha permitido identificar amplias variaciones entre países en el patrón de uso de los antidiabéticos, los psicofármacos, los antihipertensores y los antiulcerosos. También puede relacionarse el consumo de medicamentos con los resultados del tratamiento y con registros de natalidad, mortalidad y morbilidad; por ejemplo, la disminución en las ventas del Bendectín (una asociación de doxilamina y de piridoxina) ampliamente utilizado en Norteamérica como antiemético y del que se sospechó que producía efectos teratógenos, no se acompañó de una disminución en la frecuencia de efectos teratógenos y sí de un aumento de la hiperemesis gravídica.

e) *Estudios sobre hábitos de prescripción médica*. Analizan la prevalencia de la prescripción médica y la relación entre indicación y prescripción a partir de las cifras de venta obtenidas por empresas privadas especializadas, las cifras de adquisiciones elaboradas por organismos oficiales, las historias clínicas o un muestreo de prescripciones médicas hospitalarias y extrahospitalarias, y se analizan las motivaciones de la prescripción. Pueden ser de prescripción-indicación cuando describen las indicaciones para las que se prescribe un determinado medicamento y analizan si se adecuan a un patrón de referencia como la ficha técnica. Por ejemplo, se puede analizar a los pacientes que están tomando benzodiazepinas y valorar si su uso es adecuado. También pueden ser de indicación-prescripción cuando describen los medicamentos utilizados en una indicación y analizan si se adecuan a un patrón de referencia como las recomendaciones de una guía terapéutica. Por ejemplo, se puede estudiar a los pacientes que han tenido un ictus y valorar si el tratamiento anticoagulante es el más adecuado. En los estudios sobre pautas terapéuticas se analiza la pauta de tratamiento utilizada (dosis,

pauta de administración, duración del tratamiento y controles que se realizan para valorarlo) y se comparan con un patrón de referencia como las recomendaciones de la ficha técnica o de una guía terapéutica. En los *estudios orientados a problemas específicos* se analiza la utilización de fármacos y métodos terapéuticos en situaciones fisiológicas o patológicas especiales o en tratamientos farmacológicos problemáticos. Por ejemplo, se puede estudiar si la dosis de digoxina utilizada o el control de las concentraciones séricas de digoxina en pacientes mayores de 65 años son los adecuados.

En las *auditorías sobre utilización de medicamentos* se seleccionan fármacos de amplio uso (p. ej., cardiotónicos o diuréticos), de pequeño índice terapéutico (p. ej., aminoglucósidos), de uso restringido (p. ej., diversos antibióticos o antiepilépticos) o de alto coste (p. ej., cefalosporinas de tercera generación, ranitidina parenteral o agentes de biotecnología). Tras sospechar o identificar un problema de utilización de un determinado medicamento se establece el objetivo del estudio y los criterios de cómo debería utilizarse (indicación, dosis y pauta de administración, control y seguimiento). Se selecciona a una muestra de pacientes expuestos y se obtienen los datos de prescripción e indicación de la historia clínica. Se analiza si los casos se ciñen a los criterios establecidos y, cuando no es así, se diseña una actividad o intervención posterior que intente corregir los desvíos, analizando si consigue corregirlos. Algunos de estos estudios indican que los antibióticos pueden utilizarse de forma incorrecta en el 42% de las ocasiones.

f) Estudios sobre cumplimiento de la prescripción. Comparan la frecuencia de prescripción con la de uso, la información del paciente sobre su enfermedad y tratamiento, y la relación entre médico y paciente, a partir de la información de los pacientes, los médicos y otro personal sanitario, o medidas directas como la determinación del fármaco o sus metabolitos en líquidos biológicos.

2.3. Comisiones sobre utilización de los medicamentos

Desde el punto de vista asistencial la utilización de medicamentos se concreta en el establecimiento de unos protocolos de actuación mediante comisiones (comisión de farmacia y terapéutica o comisión de infecciones en los hospitales y comité de uso racional del medicamento en atención primaria) de carácter multidisciplinario en las que participan clínicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. En estas comisiones se realiza una selección de los medicamentos que deben utilizarse prioritariamente, se establecen pautas de actuación en relación con grupos de fármacos, como por ejemplo los antiinfecciosos, y se elaboran protocolos de actuación para enfermedades específicas.

3. Estudios postautorización observacionales

Los estudios postautorización o de fase IV son los realizados con medicamentos según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso. Estos estudios se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que los ensayos clínicos controlados realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos no aportan. Dicho conocimiento es fundamental para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los medicamentos. Pero, con frecuencia, estos estudios pueden utilizarse para la promoción encubierta de su uso.

3.1. Objetivos

El objetivo general es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización, en las condiciones habituales de la práctica clínica, en aquellas indicaciones para las que fueron autorizados, con el fin de completar la información obtenida durante las fases I, II y III y contribuir a su mejor utilización. Algunos de sus objetivos son:

a) Determinar la efectividad de los fármacos, es decir, sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad, presencia de enfermedades concomitantes, grupos especiales (ancianos, niños, etc.), o los factores relacionados con el estilo de vida.

b) Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento, en especial los no conocidos antes de la autorización, e identificar los posibles factores de riesgo. Con frecuencia, esto sólo podrá estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.

c) Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, duración del tratamiento, utilización apropiada) y sobre su eficiencia, es decir, la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.

d) Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con los tratamientos recibidos, etc.).

3.2. Normativa

Pueden ser ensayos clínicos o estudios observacionales. Cuando son ensayos clínicos deben tener las mismas características y seguir los mismos trámites que los ensayos clínicos preautorización. Los estudios postautorización observacionales se rigen por lo dispuesto en el Real Decreto 711/2002, que prohíbe la realización de estudios cuya finalidad sea promocionar el uso de un nuevo medicamento, las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (anexo VI de la circular 15/2002) y la normativa específica de cada comunidad. Los estudios son aprobados por cada comunidad autónoma y los prospectivos son comunicados a la Agencia Española del Medicamento.

Todos los estudios postautorización de tipo observacional deben ser valorados por un Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) acreditado, excepto los estudios con registros que no contengan datos de carácter personal. Los que requieran entrevistar al sujeto o en aquellos en los que no se pueda enmascarar la identidad de los sujetos, se solicitará el consentimiento informado (oral o escrito) de los participantes. En todo caso se debe garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos.

III. FARMACOECONOMÍA

1. Conceptos

Los avances tecnológicos suponen un aumento del gasto sanitario que exige racionalizar el uso de los recursos, utilizando los que sean más eficientes, es decir, los que consigan el mayor beneficio con el menor perjuicio y el menor coste. Como se ha comentado al inicio del capítulo, los estudios de eficacia demuestran que un fármaco funciona, es decir, que es mejor que el placebo; los estudios de efectividad demuestran que funciona realmente, es decir, que su eficacia y seguridad son mejores que otras alternativas en la práctica clínica; los estudios de eficiencia demuestran que su utilización merece la pena, es decir, que consiguen mejores resultados para la salud en función del coste del tratamiento. En los últimos 10 años se ha ido incorporando el concepto de la eficiencia de los tratamientos y comienza a valorarse a la hora de seleccionar los medicamentos que se utilizan en el hospital o que tienen financiación pública. El médico debe ser consciente de las implicaciones económicas de sus decisiones clínicas y elegir no sólo los tratamientos más eficaces y seguros, sino también los más eficientes, es decir, los que aportan un beneficio a un coste social razonable.

La farmacoeconomía se define como la disciplina que estudia el coste del tratamiento farmacológico para el sistema sanitario y la sociedad. Es una rama de la economía sanitaria que se apoya en la farmacoepidemiología (fig. 11-7) y ayuda a tomar decisiones sobre el desarrollo de nuevos medicamentos, su producción, consumo, prescripción y utilización en la práctica clínica. Si la farmacoepidemiología se centraba en el estudio de la efectividad de un fármaco (es decir, de su eficacia en la práctica clínica), la farmacoeconomía se centra en el estudio de su eficiencia (es decir, del coste de esa efectividad). Su objetivo es analizar la eficiencia de los fármacos para proporcionar elementos de decisión que ayuden a encontrar soluciones socialmente aceptables para la utilización de los medicamentos, en el contexto de una demanda sanitaria ilimitada y de una limitada capacidad de la sociedad para satisfacerla.

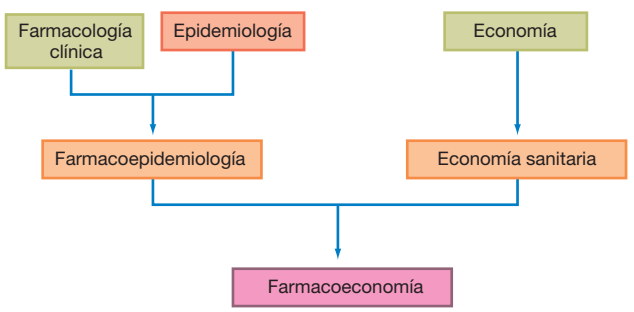


Figura 11-7. Relación entre farmacoeconomía y farmacoepidemiología.

2. Métodos

Para que un estudio de farmacoeconomía ayude a tomar decisiones sobre la utilización de los medicamentos debe incluir el estudio de los resultados clínicos y de los costes, así como al menos dos alternativas de tratamiento para decidir cuál de las dos es más adecuada. Los estudios que incluyen sólo la evaluación del coste o que analizan la efectividad de una sola alternativa de tratamiento proporcionan una información parcial que no permite tomar decisiones (fig. 11-8).

Además, los estudios de farmacoeconomía deben especificar el punto de vista desde el que se realiza el estudio, ya que la perspectiva del estudio cambia cuando se contempla desde el punto de vista del paciente, el médico prescriptor, el gerente de un hospital, las autoridades sanitarias o la sociedad en general. Idealmente debe contemplarse desde la perspectiva más amplia, que es la de la sociedad, pero desglosando los diversos apartados de forma que pueda ser valorado también desde el punto de vista de los restantes sectores.

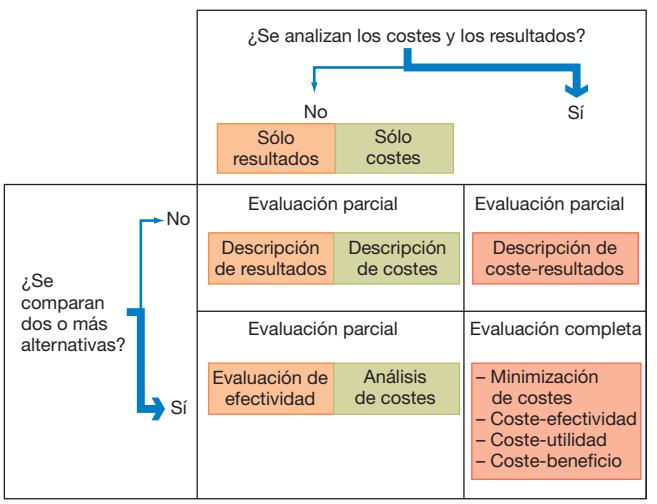


Figura 11-8. Diferencia entre un estudio de farmacoeconomía parcial y completo. Para que sea completo debe incluir el estudio del beneficio clínico y de los costes e incluir al menos dos alternativas de tratamiento.

2.1. Valoración del efecto de los fármacos

La forma más sencilla de valorar el resultado clínico de un estudio es utilizar un parámetro principal (p. ej., aumento de la esperanza de vida), pero con frecuencia el tratamiento farmacológico actúa sobre múltiples parámetros, y es posible que mejore unos y no cambie o empeore otros. Cuando el efecto del tratamiento se quiere expresar en términos de mejoría global, puede haber una notable disparidad de opiniones sobre el valor de cada parámetro. Por ello se han elaborado índices específicos para cada enfermedad que dan un valor a cada parámetro y permiten cuantificar el efecto global del tratamiento. Estos índices no permiten comparar el efecto del tratamiento sobre diferentes enfermedades. Los índices de calidad de vida utilizan parámetros comunes que pueden aplicarse a cualquier enfermedad. Por ejemplo, se puede multiplicar los años en que el tratamiento prolonga la calidad de vida por una fracción que indica la calidad de vida con la que se van a vivir. Las reacciones adversas del tratamiento pueden incluirse en la valoración global del paciente o pueden considerarse dentro de los costes del tratamiento.

2.2. Valoración del coste

El coste sanitario incluye los gastos de personal (profesionales sanitarios, personal auxiliar y personal administrativo), instalaciones, equipo y material fungible en el que se incluyen los fármacos. Hay dos modelos básicos para valorar el coste de una enfermedad: valorar el coste de la enfermedad en general (dividiendo el coste total por la prevalencia de la enfermedad) y valorar el coste por paciente. En este último deben identificarse los conceptos que hay que incluir (que dependen de la perspectiva desde la que se contemple el estudio), medir cada concepto (p. ej., días de estancia hospitalaria) y establecer su coste. Los costes por paciente tienen la ventaja de poder individualizar el coste de cada concepto. Los costes incluyen:

a) Costes directos. Son los derivados de los servicios médicos y se clasifican en médicos (p. ej., costes de los medicamentos, pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de las reacciones adversas y hospitalización) y costes no médicos (p. ej., transporte al hospital, servicios sociales, fisioterapia y asistencia domiciliaria). Se debe diferenciar entre los gastos sanitarios variables que dependen del volumen de actividad (p. ej., medicamentos y material fungible) de los gastos fijos que son independientes de dicha actividad (p. ej., personal, instalaciones y equipo).

b) Costes indirectos. Son los derivados de la repercusión del proceso sobre la productividad del individuo (p. ej., disminución de la productividad laboral y pérdida de días de trabajo). La inclusión de estos costes es especialmente importante cuando supone una parte importante del coste (p. ej., gripe, depresión y enfermedades crónicas).

c) Costes intangibles. Intentan valorar el coste de aspectos como el dolor, la ansiedad o la pérdida de energía. Son difíciles de cuantificar, por lo que es poco frecuente que sean incluidos.

2.3. Descuentos

Puede suceder que tanto el beneficio clínico como los costes de un tratamiento no se produzcan en el momento del estudio, sino con un retraso de años. El cálculo del coste económico debe tener en cuenta este retraso y aplicar un descuento corrector en función de la demora con que se produzcan, especialmente cuando haya una diferencia temporal importante entre los métodos alternativos (p. ej., cirugía frente a tratamiento farmacológico de la úlcera péptica, tratamiento farmacológico de la hipertensión frente a tratamiento de la insuficiencia cardíaca hipertensiva o tratamiento de la hiperlipemia frente al tratamiento de la coronariopatía). El valor futuro se calcula multiplicando el valor actual por uno más el descuento y por el número de años. El descuento suele ser del 5-6% anual. Es conveniente especificar los resultados del estudio sin descuentos, con descuentos aplicados a los costes y con descuentos aplicados a los costes y al beneficio clínico. En conjunto la aplicación de estos descuentos reduce el valor de las medidas terapéuticas que tengan un claro componente preventivo.

3. Tipo de estudios

Un estudio de farmacoeconomía completo que incluya la evaluación de los resultados clínicos y del coste, al menos, de dos tratamientos alternativos (fig. 11-8) puede ser de cuatro tipos, de menor a mayor complejidad:

a) Minimización de costes. El criterio principal y los resultados obtenidos en dicho criterio principal (p. ej., la efectividad) debe ser el mismo para los dos tratamientos, por lo que la evaluación se centra en comparar el coste de cada uno. Si el resultado principal (efectividad) es el mismo, pero hay diferencias en otros resultados secundarios (como las reacciones adversas), el análisis del coste debe incluir el derivado de esas diferencias secundarias. Es el más fácil de realizar, pero se debe tener la seguridad de que los dos tratamientos comparados tienen la misma efectividad.

b) Coste-efectividad. El criterio principal debe ser el mismo para ambos tratamientos, pero puede haber pequeñas diferencias entre ambos (p. ej., que la efectividad de un tratamiento sea mayor que la del otro). La evaluación debe analizar el coste por unidad de efectividad (p. ej., coste por año de vida adicional si la efectividad se valora por el alargamiento de la esperanza de vida). Es el que se realiza con más frecuencia, pero requiere que ambos tratamientos se midan en las mismas unidades de efectividad. En algunos casos puede resultar difícil cuantificar la efectividad para colocarla en el denominador, por ejemplo, si la efectividad es un parámetro intangible, como la mejoría del dolor.

c) Coste-beneficio. Este tipo de estudio se plantea cuando el criterio de efectividad es diferente en cada tratamiento. Por ejemplo, que uno alargue la esperanza de vida y otro mejore la calidad de vida o que uno aumente la eficacia y otro reduzca la toxicidad. En este caso se intenta traducir el resultado clínico en dinero para sumar distintos aspectos positivos o aspectos positivos con aspectos negativos. Son estudios difíciles y poco frecuentes, ya que tanto desde el punto de vista del paciente como de los profesionales sanitarios que

le atienden es difícil traducir a dinero el sufrimiento humano, pero debe entenderse que esa traducción sólo tiene como objetivo decidir si es preferible utilizar el tratamiento A o el tratamiento B. Parece difícil valorar aspectos como la pérdida de la vista, del oído, una insuficiencia renal o la pérdida de la vida humana y, sin embargo, las compañías de seguros lo realizan habitualmente. En los casos polémicos puede optarse por preguntar a los propios pacientes, sobre supuestos teóricos, cuánto estarían dispuestos a pagar para conseguir una determinada mejoría con el tratamiento.

d) *Coste-utilidad*. Es otra forma de comparar los resultados de dos tratamientos cuando los criterios de efectividad son distintos. Dado que el tratamiento farmacológico intenta en última instancia mejorar la calidad de vida del paciente, se intenta expresar la efectividad del tratamiento en términos de mejoría de su calidad de vida, es decir, en años de vida ajustados por calidad de vida.

La dificultad de los estudios de coste-utilidad radica en llegar a un consenso sobre la forma de valorar esa calidad de vida. De acuerdo con la OMS, la calidad de vida se define como la percepción que tiene un individuo de su vida en el contexto de su cultura y del sistema de valores en que vive respecto a sus objetivos, expectativas, patrón de vida y preocupaciones. Por ello, un índice de calidad de vida debe recoger no sólo los aspectos relacionados con la propia enfermedad, sino también la relación del paciente con su entorno, vida personal, familiar, social y profesional. Con frecuencia se utilizan índices más sencillos que reflejan la calidad de vida relacionada con la salud. Estos índices pueden ser genéricos (que se aplican a diferentes enfermedades) y específicos para situaciones, enfermedades o grupos de población concretas. Un ejemplo de índice genérico es el SF-36 (The Medical Outcomes Study Short Form) que incluye 36 puntos: 10 sobre la actividad física, 2 sobre la social, 3 sobre alteración de los roles por problemas emocionales, 4 sobre alteración de los roles por problemas físicos, 2 sobre el dolor, 5 sobre la salud mental, 4 sobre energía y 5 sobre la percepción de salud. Los índices específicos para una determinada enfermedad suelen incluir aspectos físicos, psicológicos y de dolor, incluyendo puntos sobre movilidad, actividad física, destreza, capacidad de realizar tareas de la casa y vida social, así como sobre dolor y estrés.

4. Criterios para la realización de un estudio de farmacoeconomía

Los estudios de farmacoeconomía pueden hacerse mediante ensayos clínicos y mediante estudios observacionales. En los que se realizan mediante ensayos clínicos debe evitarse que un estudio mal planteado lleve a conclusiones incorrectas. Por ello, es importante que tanto al plantear como al valorar un estudio de farmacoeconomía se tengan en cuenta los siguientes criterios:

a) Objetivos del estudio, incluidas las características demográficas de la población en que se realiza.

b) Motivos conceptuales y prácticos, por los que se eligen los tratamientos alternativos.

c) Opciones de tratamiento y métodos para comparar los resultados.

d) Perspectiva desde la que se realiza el estudio. Si es desde la perspectiva de la sociedad, deben especificarse las repercusiones sobre cada sector, incluido el paciente. Deben describirse por separado los resultados del estudio y de los costes.

e) Técnica utilizada (minimización de costes, coste-efectividad, coste-beneficio y coste-utilidad) y justificación.

f) Método utilizado para conseguir los datos (estudio prospectivo o retrospectivo, ensayos aleatorios y controlados, metaanálisis y datos observacionales) y motivo de su utilización.

g) Beneficio real obtenido y a qué coste.

h) Procedimiento para valorar el beneficio clínico del estudio. Cuando se utilicen índices de calidad de vida, deben preferirse los genéricos a los específicos.

i) Descripción detallada e individualizada de todos los costes, tanto los sanitarios (fijos y variables) como los no sanitarios e intangibles.

j) Descuentos efectuados tanto sobre el coste como sobre los resultados clínicos.

k) Análisis de sensibilidad que incluyen el intervalo de confianza y los intervalos de los principales parámetros.

l) Comparación con otros estudios, teniendo en cuenta las diferencias de metodología y del grupo de población.

Los estudios de farmacoeconomía de tipo observacional parten de bases de datos en las que se recogen los datos sobre los efectos de los fármacos y el coste que se quieren analizar. Estos estudios permiten acceder con rapidez a una gran cantidad de datos y pueden ser la única forma de conseguir datos de eficiencia cuando no se pueden hacer ensayos clínicos. Sin embargo, sus resultados son poco concluyentes, ya que están expuestos a sesgos de asignación al tratamiento y a la baja calidad de los datos de la base de datos (p. ej., poca fiabilidad de los diagnósticos, ausencia de datos sobre los efectos del tratamiento o la presencia de datos incompletos o mal codificados). Estos problemas pueden mejorarse mediante la creación de bases de datos específicas y la implicación de los profesionales sanitarios en su correcto mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Ensayos clínicos

Avendaño C, Fernández MJ, Saldaña M, Rodríguez M. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco y procedimiento de registro. En: Salvá P, et al., editores. Manual del Residente de Farmacología Clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 185-97.

Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Madrid: Mosby/Doyma; 1994.

Bosch F. Aspectos conceptuales del ensayo clínico: una revisión a través de artículos publicados en Medicina Clínica (1990-1999). Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2000.

Cleophas TJ, Zwinderman AH. Limitations of randomized clinical trials. Proposed alternative designs. Clin Chem Lab Med. 2000;38:1217-23.

Conroy S, Mcityre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:93-7.

Grudzinskas C. Design of clinical development programs. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 501-17.

Guyatt G, Sackett DL. The clinician's actions when n = 1. En: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg D, editors. Melmon and Mor-

relli's clinical pharmacology. 4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2000. p. 1319-27.
Jadad AR. Randomised controlled trials. Londres: BMJ Books; 1998.
Ley 29/2006. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/RCL_2006_1483-2006-3.pdf
Lubomirov R, Ruiz M. Ensayo clínico II: tipos de diseño. En: Salvá P, et al., editores. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 89-113.
Piantadosi S. Clinical trials: a methodological perspective. 2.ª ed. Nueva York: John Wiley and Sons; 2005.
Real Decreto 561/1993. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/RCL_1993_1476Vigente.pdf
Real Decreto 223/2004. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/RCL_2004_325Vigente2005-2.pdf
Rubio C. Diseño estadístico de ensayos clínicos. Med Clin (Barc). 1996; 107:303-9.
Schumucker DL, O'Mahony MS, Veselí ES. Women and clinical trials. An update. Clin Pharmacokinet. 1994;27:411-7.
Sibille M, Deigat N, Janin A, Kirkesseli S, Durand DV. Adverse effects in phase-I studies: a report in 1015 healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54:13-20.
Spilker B. Guide to clinical trials. Nueva York: Raven Press; 1991.
Takimoto CH, Wick M. Preclinical drug development. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 449-62.

Farmacoepidemiología: estudios de utilización de medicamentos

Carvajal A. Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1993.
Einarson TR, Bergman U, Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 371-92.
Hartzema AG, Porta M, Tilson HH. Pharmacoepidemiology. An introduction. 3.ª ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1998.
Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 1993.
Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3.ª ed. Chichester: John Wiley and Sons; 2000.
Vallano A. Estudios de utilización de medicamentos. En: Salvá P, et al., editores. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 245-53.

Farmacoeconomía

Davey PG, Malek M, Dodd T, MacDonald T. Pharmacoeconomics and drug prescribing. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 393-422.
Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2.ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos. Madrid: Editores Médicos; 1995.
Sacristán JA. Estudios y análisis farmacoeconómicos. En: Salvá P, et al., editores. Manual del Residente de Farmacología Clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 281-91.
Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1996.

12 Cumplimiento terapéutico e información sobre medicamentos

J.A. Armijo

I. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

1. Concepto

Cumplimiento terapéutico (compliance) o «adherencia» a la medicación es el grado en el que la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o los hábitos de vida de un paciente coinciden con lo prescrito por su médico. El incumplimiento terapéutico puede deberse a: *a)* errores de omisión, cuando el paciente no toma los medicamentos prescritos; *b)* errores de propósito, cuando el enfermo ha entendido erróneamente o decide por su cuenta tomar o dejar de tomar un medicamento en una situación inadecuada; *c)* errores de dosificación, cuando el paciente toma una dosis distinta de la prescrita; *d)* errores de seguimiento de una pauta, cuando el paciente toma la medicación durante más o menos tiempo del prescrito, o no tiene en cuenta las observaciones sobre tomarla en ayunas o evitar la administración simultánea de determinados alimentos, y *e)* errores de mantenimiento de medicamentos o de automedicación que dan lugar a asociaciones de medicamentos no previstas.

La consecuencia del incumplimiento por «defecto» es la falta de respuesta terapéutica. La ineficacia del tratamiento por incumplimiento es una de las principales causas de fracaso de tratamientos crónicos de eficacia comprobada (trasplantes, infección por el VIH, tuberculosis, hipertensión, epilepsia, etc.), en los que la mayoría de las recidivas se deben a que el paciente deja de tomar la medicación. También es causa de fracaso de tratamientos agudos (como infecciones agudas tratadas con antibióticos) que no se curan o recidivan porque los pacientes no toman la medicación el tiempo necesario. Esta aparente ineficacia distorsiona el valor terapéutico que el médico otorga al medicamento, lo que le lleva a considerar ineficaces medicamentos que los pacientes no toman de forma correcta, a tomar decisiones inadecuadas, como asociar otros fármacos, e incluso a alterar el diagnóstico inicial de la enfermedad ante la falta de respuesta. Además, empeora la relación entre médico y paciente, ocasiona el almacenamiento de los medicamentos no utilizados y representa un coste sanitario y económico. El incumplimiento por «exceso» suele ser responsable de interacciones e intoxicaciones.

En ocasiones, el incumplimiento se debe a que el paciente nota efectos indeseables que le inducen a dejar la medicación. Debe diferenciarse entre los efectos secundarios leves, y en general transitorios, que se observan al comienzo del tratamiento, de las reacciones idiosincrásicas o tóxicas graves en las que la supresión de la medicación sería correcta (lo que algunos autores han llamado incumplimiento «inteligente»). Por ello es conveniente explicar al paciente ambos tipos de efectos y la actitud que debe adoptar ante ellos.

Aunque el incumplimiento ha existido desde que se administran medicamentos, su relevancia en la respuesta al tratamiento se puso de manifiesto al demostrarse que casi la totalidad de los fracasos del tratamiento antituberculoso en pacientes no resistentes se debían a que la medicación se tomaba de forma incorrecta. Más recientemente, la determinación sistemática de las concentraciones séricas de fármacos ha permitido demostrar que el incumplimiento es un hecho importante y frecuente en fármacos de uso tan habitual como la digoxina, la teofilina o los antiepilépticos, e incluso en tratamientos tan vitales como la ciclosporina para los pacientes que han recibido un trasplante o los corticoides en niños con leucemia, acercando el problema del incumplimiento a la práctica diaria de la medicina. En la actualidad son especialmente importantes por su relevancia clínica el incumplimiento con fármacos cardiovasculares (p. ej., antihipertensivos), antidepresivos, antituberculosos, antirretrovirales que se utilizan en el tratamiento del VIH e inmunosupresores que se utilizan para evitar el rechazo de los trasplantes.

En Estados Unidos se estima que el incumplimiento puede afectar al 50% de los pacientes y puede suponer de 100.000 a 300.000 millones de dólares anuales. Sólo en trasplantes se estima que el incumplimiento puede provocar 903 episodios de rechazo agudo y 1.319 fallos de trasplantes renales que suponen 15 millones y 100 millones de dólares anuales, respectivamente. Dada la enorme importancia del incumplimiento terapéutico en la respuesta a los tratamientos farmacológicos, es sorprendente la escasez de estudios sobre medidas eficaces para evitarlo.

2. Factores que influyen en el cumplimiento

El mejor o peor cumplimiento terapéutico se debe a la influencia simultánea de factores relacionados con el paciente, su entorno familiar y la relación con su médico, así como la enfermedad y su tratamiento. La influencia individual de cada factor puede ser variable o no significativa, pero su consideración conjunta ayuda a valorar la posibilidad de incumplimiento cuando se evalúa la respuesta al tratamiento de un paciente concreto.

a) Características del paciente. El factor sociodemográfico más importante es la edad. El incumplimiento del niño pequeño depende en gran parte de sus padres pero, en ocasiones, depende del rechazo del medicamento o de la dificultad para tragarlo, que pueden mejorarse con un sabor agradable o una presentación líquida. El adolescente puede tomar incorrectamente la medicación por una actitud de rebeldía ante su enfermedad y ante la obligatoriedad de tomar la medicación. El anciano puede tener problemas de memoria, auditivos y visuales que dificulten la comprensión de las instrucciones y originen errores. Por el contrario, el sexo, el estado civil, el nivel socioeconómico, el nivel cultural y la actividad profesional no tienen una clara influencia, excepto en situaciones tan extremas que no se comprendan las instrucciones o no permitan adquirir la medicación prescrita. Más importantes pueden ser algunos aspectos de la personalidad del paciente, como la hostilidad, que dificultará la relación entre médico y paciente, o una excesiva autoestima, que le lleve a dudar que el tratamiento prescrito es el más adecuado, o los pacientes alcohólicos o con personalidad esquizoide o paranoide que no sigan el tratamiento.

b) Características del entorno familiar. Mejora el cumplimiento un entorno familiar en el que el paciente encuentre apoyo moral, interés y ayuda en la toma de la medicación, y en que otros miembros de la familia hayan tenido la misma enfermedad. Por el contrario, empeora el cumplimiento el ambiente familiar negativo.

c) Relación entre médico y paciente. Sin duda es uno de los factores con mayor influencia. El médico que atiende a su paciente con una actitud distante y autoritaria o el paciente que no conoce a su médico o duda de su valía perjudican el cumplimiento. Por el contrario, la explicación por parte del médico y la comprensión de la enfermedad y de su tratamiento por parte del paciente lo mejoran. También ayudan a mejorarlo las instrucciones claras y escritas, así como la supervisión frecuente del tratamiento.

d) Enfermedad padecida. Se ha descrito incumplimiento en un 30-70 de los pacientes con enfermedades agudas y crónicas, graves y leves, sintomáticas o asintomáticas. Las enfermedades que alteran la conciencia del paciente, las enfermedades psiquiátricas o que impidan que el paciente se dé cuenta de la gravedad de su enfermedad, y las enfermedades como la tuberculosis, la hipertensión o la epilepsia, que cursan con períodos prolongados asintomáticos, tienen más probabilidad de incumplimiento. Por el contrario, los factores que más benefician el cumplimiento son el conocimiento y la aceptación de la enfermedad por parte del paciente.

e) Tratamiento. Junto a la relación entre médico y paciente, es el factor en que más se puede influir para mejorar el cumplimiento. Pueden empeorar el cumplimiento una duración excesivamente corta (no da tiempo a crear un hábito) o excesivamente larga (que puede hacer pensar al paciente asintomático que está curado). También lo empeoran la aparición de efectos indeseables no avisados por el médico y el miedo al desarrollo de tolerancia (es decir, que el paciente crea infundadamente que si continúa tomando la medicación, dejará de hacerle efecto). Por el contrario, mejoran el cumplimiento el buen conocimiento del tratamiento y de lo que se espera de él, las pautas sencillas en cuanto a vía de administración, número de medicamentos y de tomas al día, y la mejoría rápida y eficaz de los síntomas al iniciar el tratamiento, que refuerza la confianza. Uno de los factores más eficaces para mejorar el cumplimiento es la administración de los fármacos en una toma al día.

3. Métodos para valorar el cumplimiento

Pueden ser directos o indirectos. El método *indirecto* más utilizado es la información que proporciona el paciente, sus familiares o el personal de enfermería y la obtenida por la impresión del propio médico, pero los pacientes tienden a decir lo que creen que el médico desea oír. Por ello, es frecuente que no se reconozca que ha habido irregularidades en la toma de la medicación. En la impresión del médico influye la respuesta al tratamiento (la ineficacia sugiere incumplimiento por defecto y la toxicidad por exceso). Otro método un poco más objetivo es la estimación de los comprimidos consumidos a partir del recuento de los comprimidos. Hay métodos más específicos que detectan y registran mediante microprocesadores la fecha y la hora en que se abre un envase de comprimidos, jarabe o gotas, o se utiliza un aerosol. Unidos a un registro de los efectos terapéuticos o tóxicos, permiten detectar si hay relación entre episodios de ineficacia y olvidos de medicación o entre episodios de toxicidad e ingesta «compensadora» de la dosis olvidada. Aunque estos métodos se utilizan casi exclusivamente en investigación, permiten detectar que la declaración del paciente y la impresión del médico pueden estar notablemente alejadas de la realidad.

Los métodos *directos* se basan en la identificación y la cuantificación del fármaco o de un marcador incluido en la medicación. El método directo más utilizado es la determinación de las concentraciones séricas del fármaco ya comentada en el capítulo 6. El nivel obtenido se compara con el esperado, que se estima a partir de los datos poblacionales de aclaramiento (dosis de mantenimiento/nivel estable) o de índice nivel/dosis (nivel valle estable/dosis de mantenimiento). Cuando es más bajo de lo esperado, se sospecha incumplimiento por defecto, y cuando es más alto, incumplimiento por exceso. Cuando se dispone de un nivel de referencia del propio paciente, el nivel obtenido se compara con el esperado en función de ese nivel de referencia. En los fármacos con semivida larga, las concentraciones séricas detectan mejor las omisiones prolongadas que el olvido esporádico de una toma; por el contrario, en los fármacos con semivida corta basta el olvido de una única dosis próxima a la determinación para reducir de manera importante los niveles. Otro problema es que los pacientes con un metabolismo rápido tienen bajas concentraciones séricas a pesar de tomar bien la medicación, por lo que puede ser necesario determi-

nar de forma simultánea los metabolitos para resolver la duda. También pueden determinarse el fármaco, sus metabolitos o un marcador incluido en el medicamento en orina, pero estas determinaciones no suelen ser cuantitativas.

El control del cumplimiento terapéutico mediante métodos directos o indirectos mejora la toma de la medicación porque el paciente sabe que se puede detectar su incumplimiento. Sin embargo, las dudas sobre la toma de la medicación pueden empeorar, en algunos casos, la relación entre médico y paciente.

4. Medidas para mejorar el cumplimiento

En primer lugar debe asumirse que el incumplimiento es frecuente y que influye en la respuesta al tratamiento. Cualquier paciente es un incumplidor en potencia y uno de cada dos pacientes puede seguir incorrectamente la prescripción. Por lo tanto, es importante hacer todo el esfuerzo posible para mejorar el cumplimiento. Estas medidas podrían clasificarse en técnicas (p. ej., simplificación de las pautas terapéuticas), conductuales (p. ej., incentivos o procedimientos para recordar al paciente que tiene que tomar la medicación), educacionales (p. ej., explicar al paciente las consecuencias del incumplimiento) y complejas (p. ej., mayor atención y control del paciente más información escrita más explicaciones sobre las consecuencias del incumplimiento más recordatorios de la toma de la medicación más autocontrol de la enfermedad más implicación de la familia). En la práctica clínica diaria las medidas que se pueden tomar para mejorar el cumplimiento son:

a) Comunicación entre médico y paciente. Cada vez es mayor el número de pacientes que no son meros receptores pasivos de las decisiones terapéuticas y de las instrucciones del médico; tienen sus propias ideas, analizan las indicaciones del médico y toman sus propias decisiones respecto a seguirlas o no. El diálogo directo y sencillo con el paciente sobre la enfermedad que padece y la necesidad de su tratamiento es probablemente la estrategia más importante. El paciente debe comprender la naturaleza de su enfermedad, su curso y pronóstico con medicación y sin ella y, especialmente, las consecuencias del incumplimiento. Hay que explicarle la necesidad del tratamiento, sus beneficios y riesgos, el plan de tratamiento y su duración, y corregir los conceptos equivocados que pueda tener (p. ej., que la ingesta crónica desarrolla tolerancia para «todos» los medicamentos).

b) Diseño del tratamiento. Es inútil diseñar un tratamiento que el paciente no pueda o no quiera seguir. Por ello, un segundo aspecto que se debe valorar junto al paciente es el tipo de tratamiento. Deben elegirse fármacos que actúen con rapidez y eficacia, que sean bien tolerados, que sean cómodos de tomar y que no interfieran de forma importante con los hábitos del paciente. La pauta debe ser sencilla, si es posible una toma al día al acostarse; dos tomas al día son bien aceptadas, pero más de dos no; por ello, con fármacos de semivida corta deben utilizarse preparados de liberación sostenida. Si el paciente está tomando ya otros tratamientos deben coordinarse, y si es complejo debe instaurarse de forma progresiva.

c) Instrucciones. Hay que analizar las características del paciente y de su entorno que puedan influir en el cumplimiento, y reforzar el apoyo social y familiar. La mitad de las instrucciones orales se olvidan antes de salir de la consulta. Por ello, las instrucciones deben ser claras y sencillas y, siempre que sea posible, escritas. En algunos casos (p. ej., ancianos o tratamientos complejos) deben explicarse a los familiares insistiendo en la importancia de su colaboración. Deben preferirse los medicamentos que tengan en el propio envase algún procedimiento para recordar los días de la semana y las tomas del día. También puede recomendarse la elaboración de un calendario donde el paciente vaya tachando la medicación que tome. Hay también cajas específicas para la medicación con avisadores y compartimentos para cada toma. Debe explicarse al paciente los efectos beneficiosos e indeseables que pueden aparecer al empezar el tratamiento y la actitud ante ellos, las consecuencias de no tomar bien la medicación y la conducta que debe seguir si se olvida alguna toma.

d) Supervisión del tratamiento. Una vez instaurado el tratamiento, las visitas posteriores son importantes para vigilar la aparición de reacciones adversas, hacer énfasis sobre el cumplimiento y retirar la medicación cuando ya no sea necesaria. La primera sospecha de que un paciente toma mal la medicación se produce cuando no acude a la consulta prefijada. La fecha de la siguiente consulta debería darse por escrito y explicar con claridad su objetivo, ya que el paciente que vaya bien creerá que no es necesaria. Si las consultas están muy separadas, se pueden recordar por carta o por teléfono. Es importante que el paciente sea atendido por el mismo médico y que pueda contactar con él con rapidez cuando lo necesite.

La eficacia de las medidas para mejorar el cumplimiento es mayor en los tratamientos agudos que en los crónicos. En una revisión sistemática de la Cochrane de 8 ensayos sobre tratamientos agudos se observó que cuatro de nueve intervenciones mejoraron el cumplimiento y la respuesta al tratamiento y que una mejoró el cumplimiento pero no la respuesta al tratamiento. En 49 ensayos sobre tratamientos crónicos hubo 26 de 58 intervenciones que mejoraron el cumplimiento, pero sólo 18 mejoraron la respuesta al tratamiento. En los tratamientos agudos fueron eficaces medidas sencillas como el consejo y la información escrita. En los tratamientos crónicos fracasaron incluso las intervenciones complejas que incluían incentivos (p. ej., ayudas para comprar un esfigmomanómetro con el que autotomarse la tensión o mayor supervisión por profesionales sanitarios) difíciles de proporcionar en la práctica clínica. Así pues, se necesitan nuevas estrategias que curen la enfermedad o que suministren el fármaco de forma prolongada. Dos medidas sencillas que han demostrado su eficacia para mejorar el cumplimiento son los medicamentos administrados en una toma al día y los recordatorios de los días de la semana o de las horas de las tomas incluidos directamente en el propio envase del medicamento.

II. INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

1. Conceptos

El buen uso de los medicamentos requiere disponer de una información adecuada, correcta, fiable y actual sobre sus características y sus pautas de utilización. Esta información puede darse a la sociedad, al paciente y al médico.

1.1. Información a la sociedad

Suele realizarse en el contexto de programas de educación sanitaria y en los centros de salud. Dichos programas son elaborados por un equipo interdisciplinario en el que participan sociólogos, educadores, epidemiólogos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Es importante valorar los resultados de estas campañas. Para ello se necesita conocer la situación antes de iniciarla, plantear unos objetivos claramente definidos y valorar su consecución al finalizarla.

1.2. Información al paciente

La información llega al paciente a través de varios agentes: el envase, el prospecto y los profesionales sanitarios y, cada vez con más frecuencia, las páginas de internet.

Envase. En los envases de cada medicamento deben mencionarse el principio activo, la vía de administración, el número de unidades y la cantidad de cada unidad, así como la fecha de caducidad.

Prospecto. El prospecto incluido en el envase es elaborado por el fabricante y revisado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y debe resumir las principales características del medicamento, redactadas en términos claros y comprensibles para el paciente y fácilmente legibles. La información del prospecto debe basarse en los resultados de los estudios por los que fue autorizado, el estado actualizado de los conocimientos sobre el medicamento y la experiencia adquirida después de su comercialización. El objetivo de este prospecto es informar al paciente sobre lo que se le ha prescrito para que pueda optimizar el uso del medicamento y mejorar el cumplimiento terapéutico. El cumplimiento se mejora con la información y el paciente debe saber para qué toma la medicación, cómo la debe tomar y hasta cuándo.

Profesionales sanitarios. El inconveniente del prospecto es su carácter genérico, en el que no es posible incluir ni matizar las peculiaridades de uso que pueden derivarse de las características de cada paciente. Por ello, además del prospecto, cada paciente debe recibir información complementaria que se adapte a sus circunstancias fisiológicas y patológicas, así como a la medicación que tome de forma simultánea. Esta información debe darla el médico prescriptor, el farmacéutico que dispensa el medicamento (especialmente importante en los medicamentos que se venden sin prescripción médica) y el personal de enfermería que administra los medicamentos y que con frecuencia mantiene una relación más directa con el paciente. Los datos que debe conocer el paciente sobre su tratamiento se resumen en la tabla 12-1.

La decisión terapéutica compartida. La información que se da al paciente no sólo sirve para que los pacientes estén informados y utilicen correctamente los medicamentos. También debe ayudar al paciente a participar en las decisiones sobre su tratamiento. Los médicos recomiendan y aconsejan opciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas, pero estas opciones no son únicas, irrenunciables e inevitables, siempre existen varias posibilidades entre las que se puede elegir. El cuidado de la salud del paciente adulto compete en primer lugar al propio individuo y los profesionales sanitarios actúan como consejeros. Un elemento clave de la relación entre médico y paciente es preservar el derecho del paciente a tomar decisiones sin presiones externas. Para ello se le debe dar la información necesaria sobre las opciones de tratamiento valorando la capacidad del paciente para tomar una decisión. Hay pacientes, como los ancianos o los que tienen enfermedades crónicas, que prefieren que el médico tome la decisión por ellos. Por el contrario, los jóvenes, los de mayor nivel intelectual, los que se encuentran mal y los que están preocupados por su enfermedad pueden preferir la decisión compartida.

Información por internet. Cada vez es más frecuente que los pacientes recurran a internet para buscar información sobre su enfermedad o la de sus familiares. El procedimiento más habitual son los buscadores generales, como *Google* o *Yahoo*. Con estos buscadores se localiza una enorme cantidad de documentos que se encuentran en la red, de carácter muy variado, desde artículos a citas, pasando por presentaciones de *PowerPoint*. Unos son de carácter científico, otros divulgatorios y otros comerciales. El orden en el que aparecen estos documentos no es temporal ni de relevancia. El orden viene condicionado por la frecuencia con la que cada web es contactada, por lo que salen en primer lugar las webs divulgatorias o comerciales. Como consecuencia, es frecuen-

Tabla 12-1. Aspectos de la medicación que debe conocer el paciente

1. Nombre del medicamento
2. Motivo de que se le prescriba y si hay otras posibilidades de tratamiento, farmacológicas o no
3. Cuándo y cómo tomarlo
4. Cómo saber si es eficaz y qué hacer si no lo es
5. Riesgos de no tomar la medicación y qué hacer si olvida alguna toma
6. Cuánto tiempo debe tomar la medicación
7. Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes o graves y qué hacer si aparecen
8. Medicamentos que pueden ser tomados o deben ser evitados
9. Fecha en que debe acudir para revisión del tratamiento

te que el paciente acuda a la consulta de su médico con ideas confusas que se le deben aclarar y, menos frecuentemente, con opciones de tratamiento que quiere que se discutan con él. Aunque los pacientes buscan en internet con más frecuencia información sobre la enfermedad que sobre su tratamiento, es necesario que los médicos prescriptores estén preparados para orientar a los pacientes hacia las webs más adecuadas para conseguir una información terapéutica inteligible y fiable.

1.3. Información al médico

Un médico puede hacerse múltiples preguntas en relación con el tratamiento de un paciente (tabla 12-2). Se estima que un clínico puede plantearse cinco interrogantes o necesidades de información sobre cada paciente ingresado y dos sobre cada paciente ambulatorio que atiende. El médico recibe la información sobre los medicamentos de la ficha técnica, de los catálogos, de sus compañeros, de la industria farmacéutica y de múltiples fuentes de información, como libros, revistas, guías y boletines, sea en papel, en formato electrónico o a través de internet.

La *ficha técnica* es el documento de referencia sobre las indicaciones de un medicamento, sus contraindicaciones y precauciones. Es elaborada por el fabricante y revisada y aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en cuya página web pueden consultarse todas las fichas aprobadas por esta Agencia. Contiene la información científica que se deriva de los estudios por los que fue autorizado el medicamento y de los resultados de otros estudios y de la experiencia adquirida después de su autorización. Su contenido se resume en la tabla 12-3, y son especialmente importantes para la prescripción los datos clínicos como las indicaciones autorizadas, la posología, las contraindicaciones, las advertencias y precauciones de empleo, las interacciones, la utilización en circunstancias especiales como el embarazo y la lactancia y las reacciones adversas. Por ello, es especialmente importante que la ficha técnica se actualice con los nuevos datos que se vayan conociendo sobre la dosificación en circunstancias especiales, nuevas reacciones adversas o nuevas precauciones que deban adoptarse.

La información procedente de la *industria farmacéutica* suele ser suministrada por los representantes o delegados que visitan a los médicos prescriptores. Su papel es importante para dar a conocer los nuevos fármacos y para destacar sus posibles ventajas sobre otros tratamientos establecidos; de hecho, es con frecuencia la principal fuente de información del médico prescriptor. La información oral puede acompañarse de artículos originales o de revisión de calidad donde se puede ampliar la información sobre los nuevos medicamentos.

Según la OMS, la promoción de medicamentos debería ser fiable, exacta, verdadera, informativa, equilibrada, actualizada, susceptible de comprobación y de buen gusto. No debería contener declaraciones que se presten a una interpretación equívoca o que no puedan comprobarse, o bien omisiones que puedan inducir a la utilización de un medicamento que no esté médicamente justificado o que provoque riesgos indebidos.

Tabla 12-2. Preguntas que pueden plantearse ante un tratamiento farmacológico

Necesidad
¿Es necesario instaurar un tratamiento farmacológico?
¿Qué pasa si no se instaura?

Objetivo del tratamiento
¿Qué se quiere conseguir con el tratamiento farmacológico?
¿Se ha demostrado que aporta un beneficio preventivo, curativo o sintomático o es un placebo?

Riesgos para el paciente
¿Qué riesgos supone el tratamiento farmacológico para el paciente?
¿Qué reacciones adversas graves o frecuentes puede producir?
¿Pueden producirse interacciones?
¿Qué factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos favorecen su aparición?
¿Compensa el beneficio del tratamiento los riesgos que conlleva?

Elección del medicamento
¿Qué grupos terapéuticos y qué fármacos pueden utilizarse?
¿Qué factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos del paciente pueden influir en esta elección?
¿Cuál es el medicamento o asociación de medicamentos más indicados en este paciente?

Elección de la pauta de administración
¿Por qué vía, a qué dosis, cada cuánto tiempo, a qué horas y con qué precauciones debe administrarse?
¿Hay factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos que obliguen a modificar la dosis o la pauta de administración?

Información y opinión del paciente
¿Qué información debe darse al paciente sobre su enfermedad y tratamiento? ¿Necesita información adicional?
¿Cuál es el beneficio y el riesgo de otros tratamientos alternativos?
¿Es importante el cumplimiento terapéutico?
¿Qué piensa el paciente sobre el tratamiento? ¿Lo seguirá?
¿Qué efectos beneficiosos se esperan y cuándo se iniciarán?
¿Qué signos y síntomas son esperables y no requieren cambio del tratamiento? ¿Qué signos y síntomas indican una reacción adversa grave que requiere atención inmediata? ¿Qué debe hacerse?
¿Qué interacciones deben vigilarse? ¿Cuáles son sus riesgos y qué debe hacer si aparecen?
¿Qué precauciones debe adoptar al guardar, manipular o administrar el medicamento?
¿Hay alguna actividad, alimento o fármaco que deba evitar?

Control del tratamiento
¿Cuándo debe volver el paciente para control del tratamiento?
¿Cómo, cuándo y quién debe controlar el cumplimiento, la eficacia, la toxicidad y las posibles interacciones?
¿Qué actitud (modificación de la dosis, pauta de administración, medicamentos alternativos) se va a adoptar si fracasa el tratamiento elegido?

Duración del tratamiento
¿Cuánto debe durar el tratamiento?
¿Qué criterios se utilizarán para decidir su interrupción?

No obstante, no debe olvidarse que aunque los médicos y la industria farmacéutica comparten el objetivo del progreso en el conocimiento científico, el principal interés del médico es proporcionar a sus pacientes el mejor tratamiento posible,

Tabla 12-3. Apartados de la ficha técnica de un medicamento

1. Nombre del medicamento
2. Composición cualitativa y cuantitativa
3. Forma farmacéutica
4. Datos clínicos:
   - Indicaciones terapéuticas
   - Posología:
     - Dosis media, máxima y mínima en adultos y niños
     - Intervalo de administración
     - Duración del tratamiento
     - Ajuste de la dosis en circunstancias especiales
   - Contraindicaciones
   - Advertencias y precauciones de empleo
   - Interacciones
   - Utilización en el embarazo y la lactancia
   - Efectos sobre la capacidad de conducción y utilización de maquinaria
   - Reacciones adversas: frecuencia y gravedad
   - Sobredosificación y su tratamiento
5. Información farmacológica:
   - Propiedades farmacodinámicas
   - Propiedades farmacocinéticas
   - Datos preclínicos de seguridad
6. Datos farmacéuticos:
   - Excipientes, incompatibilidades
   - Período de validez
   - Precauciones de conservación
   - Instrucciones de manipulación y eliminación

Las fichas técnicas de los medicamentos pueden consultarse en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm

mientras que el principal interés de la industria es vender su producto. Por ello, la información de la industria farmacéutica puede estar sesgada (dependiendo de su compromiso ético) hacia los datos favorables al nuevo medicamento en detrimento de los desfavorables. Todo médico prescriptor debería ser capaz de leer y analizar críticamente la literatura científica, con el objeto de poder formarse una opinión propia de los estudios originales sin la mediación de terceras instancias y debería contrastar la información que recibe de la industria farmacéutica con la de fuentes independientes de medicina basada en la evidencia como los boletines, las guías de práctica clínica y las revisiones sistemáticas elaboradas por instituciones sanitarias y asociaciones científicas.

2. Fuentes de información sobre medicamentos

Las fuentes de información sobre medicamentos se clasifican en primarias, secundarias y terciarias. Las *fuentes primarias* pueden ser ensayos clínicos controlados y no controlados, estudios de cohorte y estudios de casos y controles u otros estudios observacionales publicados habitualmente en revistas científicas, en los que se hayan obtenido directamente resultados sobre un aspecto terapéutico concreto. La medicina basada en pruebas da más peso a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, pero no se limita a ellos. Busca la mejor evidencia para dar una respuesta a una pregunta clínica y debe adaptarse a las características de esa pregunta. Por ejemplo, si la pregunta es si las benzodiazepinas tienen un riesgo teratógeno no podrá contestarla con ensayos clínicos, ya que los efectos teratógenos no pueden estudiarse mediante ensayos clínicos, y deberá buscar la respuesta en estudios observacionales. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis que sustentan muchas guías de práctica clínica también suelen considerarse fuentes primarias. Estas revisiones sistemáticas se recopilan en bases de datos especializadas y se publican tanto en revistas de carácter general como en revistas especializadas y pueden tener su propio estudio estadístico.

Las *fuentes secundarias* suelen ser bases de datos que recopilan las referencias bibliográficas y los resúmenes de los artículos publicados en las revistas científicas. Mediante buscadores y una estrategia de búsqueda se puede restringir el ámbito de la búsqueda, el período de estudio y las características de los estudios para reducir el número de referencias y aumentar su relevancia. Es particularmente importante para el médico prescriptor localizar ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Estos buscadores pueden ser generales, como Google; de medicina, como PubMed (que es el buscador de la bases de datos MEDLINE), o de medicina basada en la evidencia como, TRIP *(Turning Research Into Practice)*.

Las *fuentes terciarias* recopilan y revisan la información disponible, la evalúan, obtienen conclusiones y realizan recomendaciones sobre su aplicación a la práctica clínica. Se pueden subdividir en tres bloques: *a)* los que proporcionan la información sin especificar la procedencia como los catálogos, las guías farmacológicas o los libros de carácter general; *b)* los que indican la procedencia de la información como los libros especializados, monografías y sistemas de información, y *c)* los que indican además el grado de evidencia y la fuerza de las recomendaciones como las revisiones sistemáticas y las guías clínicas. Las guías clínicas y los boletines suelen ser elaborados por organismos sanitarios o asociaciones científicas y suelen ser gratuitos y ajenos a los circuitos comerciales. Por ello, antes se les llamaba «literatura gris» y eran poco conocidos. Internet ha permitido su acceso gratuito y los ha popularizado, por lo que cada vez se utilizan más.

En la práctica clínica es muy importante que la información, además de ser actual, independiente y relevante, se encuentre con rapidez. Por ello, siguen siendo básicos los libros, pero son también muy útiles los sistemas de información electrónicos que son continuamente actualizados y que tienen buscadores con los que se localiza rápidamente la información, que dan la información a texto completo. Si se tienen preseleccionados en «favoritos» o en el «escritorio» del ordenador, permiten un acceso más rápido que coger un libro de la estantería. Las revisiones sistemáticas y las guías clínicas son igualmente útiles y se localizan con igual rapidez, pero requieren un poco más de tiempo para encontrar la información y se limitan a un reducido grupo de enfermedades y medicamentos de uso más habitual. Para mantenerse al día, las revistas generales que incluyen revisiones sobre tratamientos y las revistas especializadas en medicamentos, así como los boletines de

terapéutica o farmacovigilancia parecen el procedimiento más adecuado. Las direcciones de internet de algunas fuentes primarias, secundarias y terciarias se indican en la bibliografía del capítulo.

2.1. Fuentes primarias

a) Revistas. Las revistas médicas internacionales de carácter general, como *The Lancet, The New England Journal of Medicine, The Journal of the American Medical Association, The British Medical Journal* o *The Annals of Internal Medicine* y, en España, *Medicina Clínica* y *Atención Primaria* prestan una especial atención a los avances en terapéutica. Hay revistas especializadas en farmacología y terapéutica que contienen principalmente artículos originales (p. ej., *Clinical Pharmacology and Therapeutics, British Journal of Clinical Pharmacology* y *European Journal of Clinical Pharmacology*).

b) Revisiones sistemáticas. Los artículos de revisión pueden ser de dos tipos. Los *artículos de revisión clásicos* revisan la bibliografía sobre un tema, sintetizan la información y presentan unas conclusiones que pueden servir como pauta de actuación, pero no suelen especificar el sistema de la búsqueda, los estudios incluidos y excluidos, no sintetizan la información en forma cuantitativa y en sus conclusiones y recomendaciones no se establece con claridad la calidad de la evidencia y, por lo tanto, la fuerza de las recomendaciones. Las *revisiones sistemáticas* realizan una búsqueda exhaustiva de la información disponible sobre una pregunta claramente formulada mediante métodos sistemáticos y explícitos que identifican, seleccionan y valoran de forma crítica la investigación relevante realizada sobre el tema y que, tras un riguroso y explícito proceso de inclusión y exclusión de los estudios disponibles, recogen y analizan los resultados de los estudios incluidos, pudiendo recurrir o no a métodos estadísticos como el metaanálisis para resumir los resultados mediante la *odds ratio* o riesgo relativo y los intervalos de confianza ya comentados en el capítulo 7. Estas revisiones sistemáticas no deben limitarse a los estudios publicados que se pueden localizar en PubMed u otras fuentes, ya que éstos primarán los estudios con resultados positivos sobre los estudios con resultados negativos que tienen menos oportunidad de publicarse; requieren contactar con los investigadores y con la industria farmacéutica en busca de otros estudios realizados que no se hayan publicado. En los resultados, el *metaanálisis* tiene las siguientes ventajas: *a)* constituye un método sistemático y explícito de sintetizar la evidencia; *b)* proporciona una estimación cuantitativa y estadística global; *c)* permite considerar como significativo el efecto de un fármaco en ausencia de un estudio suficientemente grande para demostrarlo por sí mismo, y *d)* permite comparar diferentes tratamientos en ausencia de estudios comparativos directos. No obstante, el metaanálisis tiene también importantes limitaciones que pueden derivarse de una inadecuada búsqueda de los ensayos, de los criterios de inclusión y exclusión empleados, de la integración de resultados de ensayos clínicos con diseños diferentes y del intento de resumir preguntas complejas con un parámetro sencillo como la *odds ratio*. En las conclusiones de la revisión sistemática se debe especificar el mayor o menor grado de evidencia en función de los estudios incluidos y el mayor o menor peso de las recomendaciones terapéuticas que se hagan. La mayor parte de las revisiones sistemáticas se realiza en centros de medicina basada en la evidencia, como la Cochrane Collaboration, el Centre for Reviews and Disemination (CRD) del Health National Service británico que incluye DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (National Health Service Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment), así como la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) de Estados Unidos. Estos centros elaboran también guías de práctica clínica y boletines para divulgarlas entre los médicos prescriptores.

2.2. Fuentes secundarias

a) Buscadores generales. Como ya se ha comentado, los buscadores generales como Google localizan una enorme cantidad de documentos, pero sin ningún orden temporal o de relevancia, por lo que se puede perder mucho tiempo en leer información poco útil o poco fiable. El número de documentos se puede restringir acotando el origen de los mismos al gobierno (p. ej., site:nig.gov), la universidad (p. ej., site:edu) u otras organizaciones sin ánimo de lucro (p. ej., site:org). Google académico localiza documentos procedentes de forma prioritaria de publicaciones, proporcionando documentos más orientados al profesional, pero sigue sin tener ningún orden temporal o de relevancia; de hecho, la prioridad la establece el número de citas, por lo que será fácil localizar artículos de revisión que se hayan citado frecuentemente, pero es probable que los artículos más recientes se hayan citado poco y estén al final. Aunque estos buscadores son poco útiles para resolver dudas terapéuticas específicas (son más adecuados otros como TRIP o PubMed), pueden ser útiles para resolver muchas dudas de carácter más general.

b) Buscadores de bases de datos de referencias y resúmenes. El buscador más utilizado es PubMed, de la base de datos MEDLINE de Estados Unidos, a la que se accede de forma gratuita a través de internet; incluye las referencias bibliográficas y los resúmenes de los artículos de más de 3.400 revistas científicas de 70 países. Los resúmenes son habitualmente insuficientes para evaluar los estudios o las revisiones y dar respuesta a las dudas clínicas, por lo que requieren disponer de una biblioteca en la que consultar los artículos originales. Esto hace que tenga poca utilidad en dudas sobre tratamientos habituales para los que existe una gran cantidad de información. En estos casos son más útiles las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica. Sin embargo, el PubMed puede ser muy útil en dudas sobre tratamientos poco frecuentes en los que existen pocas publicaciones y no suele haber revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica. Dependiendo de los términos que se utilicen en el buscador, el número de referencias puede ser enorme. Por ello, se debe restringir la búsqueda mediante varios términos, seleccionando un tipo de estudio (p. ej., ensayos clínicos, revisiones), el período (p. ej., cinco últimos años) o el tipo de pacientes (p. ej., niños, ancianos). También tiene posibilidad de seleccionar los artículos que tienen acceso gratuito al texto completo a través de internet. EMBASE es otra base de datos de referencias y resúmenes elaborada por Excerpta Medica de los artículos de más de 3.500 revistas de 110 países y 43 especialidades incluyendo una versión especializada en farmacología y terapéutica *(Drugs and Pharmacology)*.

c) Buscadores de medicina basada en pruebas. TRIP es un portal del Centre for Research Support de Gales asociado al National Health Service del Reino Unido que se puso en marcha en 1997 para facilitar la búsqueda de información sobre medicina basada en la evidencia en la práctica clínica. Otro portal similar del Reino Unido es la National Electronic Library for Health. En Estados Unidos está el portal SUMSearch con versiones en inglés y castellano. Estos buscadores buscan respuesta a preguntas clínicas en múltiples fuentes, desde bases de datos de revisiones sistemáticas a libros electrónicos, algunas revistas y PubMed. En España hay varios portales médicos, como Fisterra e Infodoctor, desde los que se puede acceder a una gran cantidad de fuentes de información sobre medicamentos incluyendo guías de practica clínica, revistas y boletines.

2.3. Fuentes terciarias

a) Catálogos y monografías. El *Vademécum Internacional* se elabora anualmente con la información suministrada por los fabricantes,

sea el antiguo prospecto o la actual ficha técnica revisada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; no incluye todos los medicamentos autorizados en España. El *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* lo elabora el Consejo General de Colegios Farmacéuticos e incluye todos los medicamentos autorizados en España, pero su texto no siempre se adapta a la ficha técnica. El PDR *(Physician's Desk Reference)* es el catálogo de todos los medicamentos autorizados en Estados Unidos, con una información notablemente exhaustiva. Estos catálogos describen las principales características de los medicamentos con un formato similar al descrito para la ficha técnica en la tabla 12-3; son con mucho los más utilizados, pero no dan criterios que permitan diseñar el tratamiento o la estrategia terapéutica más adecuada para un paciente concreto y no proporcionan las referencias de donde obtienen la información. Desde internet se puede acceder a diversos catálogos electrónicos sobre medicamentos españoles (como el *Catálogo de especialidades farmacéuticas* y el *Vademécum Internacional*) y extranjeros (como *Drug-info* de Medscape, *Electronic-Medicines* de Gran Bretaña, *MEDLINE plus* de Estados Unidos con información para el paciente, *Motherisk* sobre efectos teratógenos y *Rx list*).

b) Guías farmacológicas. El *British National Formulary* (BNF) es una guía de bolsillo elaborada anualmente por un comité de expertos independientes de la industria farmacéutica o de la administración estatal, que incluye la mayoría de los medicamentos comercializados en Gran Bretaña, pero con criterios de elección y mayor información sobre los medicamentos que deberían utilizarse en primer lugar. También existe un *British National Formulary for Children* (BNFC). La *Guía de Prescripción Terapéutica* de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es la versión española del BNF a la que se puede acceder por internet. El *Medimecum* es otra guía española que sigue un patrón similar al BNF y recoge las características generales de los grupos farmacológicos y las específicas de cada principio activo. No proporcionan las referencias de dónde obtienen la información.

c) Libros y libros electrónicos. Los libros de texto de farmacología general, farmacología clínica y terapéutica proporcionan una información elaborada sobre cómo utilizar los principales fármacos. En los tiempos de internet debe defenderse la vigencia de los libros como fuentes de información, ya que resuelven con rapidez la mayor parte de los interrogantes y son, junto con los catálogos, los más utilizados. Sus principales inconvenientes son que incluyen un número pequeño de principios activos, que la información puede quedar desfasada y que las referencias que proporcionan al final del capítulo suelen ser de carácter general. También hay libros electrónicos, como *Gpnotebook, eMedicine* y el *Manual Merck,* a los que se puede acceder gratuitamente a través de buscadores como TRP y SUMsearch, que se actualizan continuamente. Especial mención merecen libros electrónicos como *UpToDate* que, además de actualizarse continuamente, indica las referencias, permite el enlace con las mismas y tiene también enlaces a las características de los medicamentos. De igual forma, cabe destacar libros como *Clinical Evidence,* que responde a preguntas concretas sobre el tratamiento de las enfermedades de acuerdo a los principios de la medicina basada en pruebas. En los centros de información sobre medicamentos hay, además, textos especializados sobre reacciones adversas, efectos teratógenos, interacciones o utilización de los fármacos en situaciones especiales (p. ej., niño, anciano, embarazo, enfermedad renal o hepática), que se citan en la bibliografía del capítulo y que dan una información más exhaustiva sobre estos temas específicos.

d) Monografías. Son libros, aunque también hay versiones electrónicas, especializados en la información sobre medicamentos. Debe destacarse el *Martindale,* en inglés y en español, que da una información exhaustiva en el número de fármacos y medicamentos que incluye, en la información que da sobre ellos y en la bibliografía que maneja. El *Dollery* y el *Drug Facts and Comparisons* contienen también monografías sobre las características de los principales fármacos.

e) Sistemas de información. Son medios todavía más especializados que permiten acceder a múltiples fuentes de información como DataStar y Micromedex. El Micromedex permite el acceso a múltiples bases de datos, como *Drugdex* sobre las características de los fármacos y *Poisindex* sobre intoxicaciones, así como al *Martindale* o el *PDR*. Proporciona información sobre los fármacos, a texto completo, elaborada por especialistas y con abundante bibliografía actualizada; tiene versiones en CD-ROM y a través de internet; estos sistemas dan una información completa y especializada con gran rapidez. Otros sistemas de información especializados revisan la literatura médica, ordenan y sistematizan la información, y facilitan su búsqueda mediante índices, lo que favorece enormemente su actualización. *Inpharma* revisa de forma crítica los artículos publicados sobre utilización de fármacos, da un resumen de los resultados más importantes e incluye índices acumulativos. *Reactions* hace algo similar para las reacciones adversas. El IDIS *(Iowa Drug Information Service)* realiza un análisis de los artículos que considera más importantes de las 200 revistas de mayor impacto en farmacología clínica y terapéutica, y suministra copia de los artículos completos mediante microfichas o CD-ROM, así como índices acumulativos por fármacos y enfermedades en CD-ROM.

f) Revistas y boletines. Hay revistas especializadas en farmacología y terapéutica que contienen principalmente revisiones (p. ej., *Drugs, Clinical Pharmacokinetics* y *Drug Safety* sobre nuevos fármacos, farmacocinética clínica o reacciones adversas, respectivamente). Los *boletines* revisan la información para establecer el valor de un nuevo fármaco respecto a los existentes, un orden de elección y/o una estrategia terapéutica basada en la información disponible, pero no siempre indican de forma explícita si la revisión ha sido o no sistemática, los estudios incluidos y excluidos, la calidad de la evidencia o el grado de las recomendaciones que establecen. *Drugs and Therapeutics Bulletin* y *The Medical Letter* revisan y actualizan las estrategias terapéuticas a utilizar en diversas enfermedades. En España, *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* se dedica específicamente a temas de terapéutica y se puede acceder a él de forma gratuita a través de internet. Otros boletines, como *Prescriber's Journal* o *Prescrire International* evalúan la evidencia sobre la eficacia y seguridad, así como la utilidad y el lugar en la terapéutica de los nuevos fármacos. En la misma línea puede accederse de forma gratuita a otros boletines, como *Bandolier* (Bandolera) y *Australian Prescrire* a través de internet. Los boletines terapéuticos elaborados por los Servicios de Farmacología Clínica, como el *Butlletí Groc* del Instituto Catalán de Farmacología, dan una información independiente sobre los nuevos medicamentos o actualizan las estrategias terapéuticas en función de los mismos. Los boletines de farmacovigilancia son elaborados por los Centros de Farmacovigilancia para informar sobre nuevas reacciones adversas o problemas de seguridad. Los boletines elaborados por los centros de medicina basada en la evidencia (p. ej., la Cochrane Collaboration, el Centre for Reviews and Disemination [CRD] del Health National Service británico y la Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ] de Estados Unidos) divulgan entre los médicos prescriptores los resultados de las revisiones sistemáticas que realizan estos centros.

g) Guías de práctica clínica. Son guías elaboradas por diversos organismos y asociaciones científicas que revisan la información existente sobre una enfermedad y establecen unas recomendaciones a seguir. Pueden basarse en opiniones de expertos, en consensos y en medicina basada en la evidencia. Estas últimas identifican el panel de expertos que las elabora, protocolizan la identificación, recogida y evaluación crítica de las publicaciones analizadas y formulan el grado de evidencia que sustenta cada recomendación por separado. Además, incluyen una descripción de los niveles de la evidencia manejada y de

los de las recomendaciones efectuadas, que pueden variar de una a otra guía. En la tabla 12-4 se pone un ejemplo de estos niveles. A las guías españolas se puede acceder gratuitamente desde portales de internet como Fisterra e Infodoctor. También se puede acceder de forma gratuita a través de internet a guías clínicas de otros países, como las *National Guideline Clearinghouse* y *Primary Care Clinical Practice Guidelines* de Estados Unidos, *Canadian Medical Association Guidelines* de Canadá, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* de Escocia y *New Zeeland Guidelines* de Australia. Estas guías suelen centrarse en el tratamiento de las enfermedades más frecuentes, como la hipertensión, la cardiopatía isquémica o la tromboembolia, pero no suele haber guías para muchas otras enfermedades menos frecuentes.

Tabla 12-4. Ejemplo de nivel de evidencia y nivel de las recomendaciones de una guía clínica de la *National Guidelines Clearinghouse* de Estados Unidos

A. Nivel de la evidencia

Nivel 1

- Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y con suficiente potencia estadística con evaluación enmascarada realizado en una muestra representativa de la población y con suficiente potencia estadística o
- Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con evaluación enmascarada realizados en muestras representativas de la población y con suficiente potencia estadística

Nivel 2

- Estudios prospectivos de cohorte con evaluación enmascarada y realizados en muestras suficientes de la población o
- Un ensayo clínico controlado, aleatorizado en una muestra representativa de la población que tenga algún problema metodológico

Nivel 3

Otros ensayos clínicos controlados incluyendo los ensayos con autocontroles o con controles de la historia natural bien definidos realizados en una muestra representativa de la población en los que la evaluación sea independiente del tratamiento

Nivel 4

Estudios no controlados, series de casos, casos y opinión de expertos

B. Nivel de las recomendaciones

Nivel A

Se considera establecido como eficaz, ineficaz o dañino. Requiere al menos un estudio de clase I convincente o al menos dos estudios consistentes y convincentes de clase II

Nivel B

Se considera probablemente eficaz, ineficaz o dañino. Requiere al menos un estudio convincente de clase II o una amplia evidencia de clase III

Nivel C

Se considera posiblemente eficaz, ineficaz o dañino. Requiere al menos dos estudios convincentes de clase III

Nivel de buena práctica

No hay evidencia pero hay un claro consenso en los comités de expertos de que es una buena práctica

3. Centros de información sobre medicamentos

Se calcula que el volumen de información se duplica cada 19 años, por lo que en la vida profesional de un médico prescriptor se puede multiplicar por 16. Con frecuencia no se dispone de los medios, de la especialización o del tiempo necesarios para localizar y procesar la información que se precisa para mantenerse al día en los avances de la Medicina. Algunos de los problemas con los que se encuentra el médico prescriptor son: *a)* los nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tardan demasiado tiempo en incorporarse a la práctica clínica; *b)* la literatura médica no está organizada de una forma que permita al clínico resolver una duda clínica o no se adaptan al caso concreto; *c)* los clínicos no suelen disponer del tiempo necesario para consultar la bibliografía sobre los problemas concretos de sus pacientes y, además, la consulta directa de la bibliografía es difícil por la cantidad de artículos y por la dificultad en acceder a los mismos, y *d)* la mayor parte de las preguntas se responden a través de libros que pueden estar desfasados.

Los *centros de información de medicamentos* se caracterizan por disponer de fuentes de información sobre medicamentos especializadas que con frecuencia no son accesibles al médico prescriptor. Disponen también de personal especializado en localizar la información en dichas fuentes, procesarla, sintetizarla y presentarla al médico prescriptor que solicita dicha información de una forma rápida, concreta y clara. Estos centros pueden dar información a profesionales sanitarios concretos y participar en la elaboración de diversos documentos, como boletines, artículos de revisión, protocolos y guías que evalúan y divulgan los avances terapéuticos.

Con frecuencia se organizan en redes que comparten fuentes y que permiten mayor grado de subespecialización en determinadas áreas. En Gran Bretaña hay una red de centros regionales para información sobre medicamentos que disponen de la mayor parte de las fuentes de información especializadas indicadas. Dentro de esta red hay centros especializados en la utilización de los medicamentos en circunstancias especiales, como en niños, ancianos, embarazadas, casos de enfermedad renal o hepática o en diversos aspectos como la farmacogenética, el metabolismo o las interacciones farmacológicas. En Francia se ha aprovechado la red de farmacovigilancia para ofrecer este servicio de información sobre medicamentos. En España no existe una red similar. Los centros que pueden proporcionar información sobre fármacos son los centros de toxicología, el CINIME, los servicios de farmacología clínica de diversos hospitales y otros centros dependientes de los colegios oficiales de médicos y de farmacéuticos o de las comunidades autónomas.

Al dirigirse a un centro de información sobre medicamentos debe tenerse en cuenta el tipo de información que se solicita y el tipo de información que pueden dar. La información sobre un aspecto estrictamente toxicológico puede obtenerse con rapidez y eficacia en un centro de toxicología equipado con un banco de datos sobre posibles intoxicaciones. La in-

formación sobre la composición de un medicamento o aspectos farmacéuticos puede ser resuelta rápidamente por el CINIME, pero no sería adecuado preguntarles por los efectos teratógenos de un medicamento. La información sobre aspectos farmacológicos más específicos y especialmente sobre problemas terapéuticos sólo será eficazmente contestada por los centros de información sobre medicamentos que dispongan de los medios bibliográficos y del personal adecuados.

4. Centros de consultas terapéuticas

La *consulta terapéutica* es una actividad propia de la farmacología clínica en la que se solicita información sobre un problema terapéutico de un paciente concreto. Es un tipo especial de información sobre medicamentos que implica una evaluación clínica y una orientación terapéutica. La información que se solicita requiere la evaluación clínica del caso y del problema terapéutico y una búsqueda de información no sólo farmacológica, sino terapéutica, con fuentes bibliográficas específicas. Esta información debe ser evaluada críticamente de acuerdo con las características concretas del paciente y debe concretarse en una recomendación terapéutica que sea aplicable al caso consultado. Por ello, este tipo de consultas terapéuticas deben solicitarse a centros de consultas terapéuticas que, además de las fuentes de información propias de un centro de información sobre medicamentos, tenga el personal médico especializado en contestar estas consultas. En España los únicos centros de consultas terapéuticas son los servicios de farmacología clínica ubicados en los hospitales y algunos centros de farmacovigilancia que cuentan con farmacólogos clínicos que tienen la formación y experiencia, tanto farmacológica como clínica, necesarias. El mayor problema de estos centros es la accesibilidad del médico prescriptor. Se necesita mejorar la infraestructura que comunique a los profesionales que disponen de los medios y la experiencia para localizar con rapidez los conocimientos terapéuticos con los profesionales que los aplican.

BIBLIOGRAFÍA

Cumplimiento terapéutico

Cramer JA, Spilker B. Patient compliance in medical practice and clinical trials. Nueva York: Raven Press; 1991.

Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. Cardiol Rev. 2007;15:257-63.

Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in postransplant immunosuppression 1. Transplant Proc. 2007;39: 1287-300.

Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2005.

Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. Cochrane Database Syst Rev. 2006.

Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. Drugs. 2007;67:1463-81.

Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? BMC Public Health. 2007;7:104.

Rudd P, Lenert L. Pharmacokinetics as an aid to optimising compliance with medications. Clin Pharmacokinet. 1995;28:1-6.

Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. Clin Pharmacokinet. 1997;32:345-56.

Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics: review of recent research. Clin Pharmacokinet. 1994;27:202-15.

Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res. 2007;7:55.

Información sobre medicamentos

Armijo JA, Sánchez B, González AB. Tratamiento de la epilepsia basada en la evidencia. Rev Neurol. 2002;35(Supl 1):59-73.

Bravo R, Campos C. Cómo hacer una búsqueda bibliográfica en internet. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2000;7:307-19.

Farré M, Hernández C, Peiró AM. Las fuentes de información en farmacología Clínica. En: Salvá P, et al., editores. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 295-311.

García JF, Bravo R. Guías de práctica clínica en internet. Aten Primaria. 2001;28:74-9.

Hernández-López C, Farré M. Cómo acceder a la información sobre medicamentos en internet. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2001;8:488-95.

Louro A, González C. Portales sanitarios para la atención primaria. Aten Primaria. 2001;27:346-50.

Rodríguez C, Arnau JM, Vidal X, Laporte JR. Therapeutic consultation: a necessary adjunct to independent drug information. Br J Clin Pharmacol. 1993;35:46-50.

Schwartz KL, et al. Family medicine patients's use of internet for health information: a metronet study. J Am Board Fam Med. 2006;19:39-45.

Torres C, Medina B, Bravo R. Información sobre medicamentos en internet. Aten Primaria. 2001;27:116-22.

Fuentes de información sobre medicamentos

Agencias del medicamento

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
http://www.agemed.es/
Agencia Europea del Medicamento (medicamentos humanos)
http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm
Food and Drug Administration (información sobre medicamentos)
http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm
Organización Mundial de la Salud
http://www.who.int/en/

Bases de datos con información directa sobre medicamentos (gratuitas)

Catálogo de especialidades farmacéuticas (España)
www.portalfarma.com
Drug-info de Medscape
http://www.medscape.com/druginfo
Electronic-Medicines (Gran Bretaña)

http://emc.medicines.org.uk
MEDLINE plus (prospectos)
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html
Motherisk (efectos teratógenos)
http://www.motherisk.org/index.jsp
Rx list
http://www.rxlist.com/
Vademécum Internacional (España)
www.vademecum.es

Bases de datos especializadas en información sobre medicamentos (por suscripción)

DataStar de Dialog
http://www.dialog.com/home/spain/
IDIS (Iowa Drug Information Service)
http://www.uiowa.edu/~idis/
Micromedex
http://www.micromedex.com

Bases de datos de referencias y resúmenes de artículos científicos

EMBASE
http://www.embase.com/
Medline (gratuita)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed
SIETES del Instituto de Farmacología del Valle de Hebrón (gratuita)
http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/distrib.asp

Boletines sobre medicamentos (gratuitos)

Australian Prescriber
http://www.australianprescriber.com/
Bandolier (Bandolera)
http://www.infodoctor.org/bandolera/
Butlletí groc
http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp
Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud
http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm

Buscadores generales

Google
http://www.google.es/
Google académico
http://scholar.google.es/

Buscadores y portales de medicina basada en la evidencia

Fisterra
http://www.fisterra.com/index.asp
Infodoctor
http://www.infodoctor.org/rafabravo/
National Electronic Library for Health
http://www.nelh.nhs.uk/
SUMSearch
http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm
TRIP
http://www.tripdatabase.com/

Catálogos

Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: Consejo General de colegios de farmacéuticos; anual.
Physicians' Desk Reference (PDR). Montvale: Medical Economics; anual.
Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas, productos y artículos de parafarmacia, métodos de diagnóstico. Madrid: Medicom; anual.

Guías farmacológicas

British National Formulary. Londres: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (http://bnf.org/bnf/).
British National Formulary for children. Londres: BMJ Publishing Group and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (http://www.bnfc.org/).
Guía de prescripción terapéutica de la Agencia Española del Medicamento (gratuita) (http://www.agemed.es/profHumana/gpt/home.htm).
Medimecum. Madrid: ADIS International; anual.

Guías de práctica clínica (gratuitas)

Canadian Medical Association (Canadá)
http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/
Fisterra (España)
http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.htm
National Guidelines Clearinghouse (Estados Unidos)
http://www.guideline.gov/
New Zealand Guidelines (Nueva Zelanda)
http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?
Primary Care Clinical Practice Guidelines (Estados Unidos)
http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines/
Scotish Intercollegiate Guidelines Network (Escocia)
http://www.sign.ac.uk/index.html

Libros de farmacología clínica

Atkinson AJ, et al. Principles of clinical pharmacology. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.
Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica: las bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Elsevier; 2002.
Benett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology. 10.ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 2008.
Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW. Melmon and Morrelli's clinical pharmacology. 4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2000.
Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy, 3.ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4.ª ed. Auckland: Adis International; 1997.

Libros de terapéutica

Ahya SN, Flood K, Paranjothi S. El manual Washington de terapéutica médica. 30.ª ed. Florida: Lippincott Wiliams and Wilkins; 2001.
Evidencia clínica concisa. La mejor evidencia disponible a escala internacional para una práctica clínica efectiva. Londres: BMJ Publishing Group, edición anual (junio y diciembre).

Foz M, Erill S, Soler C. Terapéutica en medicina interna. Barcelona: Doyma; 1983.
Gilbert DN, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Viena: Antimicrobial Therapy; edición anual.
Graef JW. Manual de terapéutica pediátrica. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 1990.
Mensa J, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 14.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2004.
Rakel RE. Conn's current therapy 2005. Filadelfia: W.B. Saunders; 2004.
Richards D, Aronson J. Oxford handbook of practical drug therapy. Oxford: Oxford University Press; 2004.
Rodés J, Carné X, Trilla A. Manual de terapéutica médica. Barcelona: Elsevier; 2002.

Libros de uso en el embarazo y la lactancia

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 6.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
Hale T. Drug therapy and breastfeeding from theory to clinical practice. Nueva York: CRC Press-Parthenon Pub; 2001.
Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Libros de uso en circunstancias especiales

Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al. Drug prescribing in renal failure: Dosing guidelines for adults. 4.ª ed. Filadelfia: American College of Physicians; 1999.
Cruz M, Peiré MA. Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs; 1999.
George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ. Drug therapy in old age. Chichester: Wiley; 1998.
Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. Nueva York: Taylor and Francis; 2006.
Jackz-Aigrain E, Choonara I. Paediatric clinical pharmacology. Nueva York: Taylor and Francis; 2006.
Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

Libros de interacciones

Hansten PD, Horn JT. Hansten and Horn's drug interactions analysis and management: a clinical perspective and analysis of current developments. St. Louis: Facts and Comparison; 2007.
Stockley IH. Interacciones farmacológicas. 2.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2007.

Libros de reacciones adversas

Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. 15.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
Davies DM, Ferner RE, De Glanville H. Davies's textbook of adverse drug reactions. 5.ª ed. Londres: Chapman and Hall; 1999.

Libros de intoxicaciones

Dart RC, et al. Medical toxicology. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
Shannon MW, et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2007.

Monografías

Dollery C. Therapeutic drugs. 2.ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1999.
Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Facts & Comparisons; 2004.
Martindale: la guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006 (http://www.emartindale.com/)

Revisiones sistemáticas (información gratuita)

Base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane
http://www.update-software.com/scripts/clibNG/usauth.cgi?Product=CLIBPLUS&URLID=3
Base de datos de revisiones sistemáticas DARE
http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=DARE&SessionID=&SearchID=&E=0&D=0&H=0&SearchFor=
Bases de datos del CRD del Reino Unido (DARE, NHS EED y HTA)
http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm

SECCIÓN II

Sistema nervioso autónomo y periférico

13 Farmacología general del sistema nervioso autónomo

14 Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos

15 Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos

16 Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos

17 Fármacos que modifican la actividad simpática

18 Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares

19 Anestésicos locales

13 Farmacología general del sistema nervioso autónomo

J. Flórez

1. Principios generales

La comunicación entre las células de un organismo es condición indispensable para que funcione coordinadamente. Se realiza a través de tres grandes sistemas o medios: el *sistema nervioso,* el *sistema hormonal* y el *sistema de mediadores*. Cada vez son más borrosas las fronteras entre uno y otro, por cuanto algunas de las moléculas químicas que protagonizan esa comunicación pueden encontrarse indistintamente en cualquiera de ellos; *mediador, hormona* o *neurotransmisor* son términos que sólo indican el tipo de célula en que se encuentra, la forma en que es liberado y el tipo de camino o vía que ha de recorrer para actuar sobre la célula efectora.

El sistema nervioso se caracteriza por su especial capacidad para recibir y emitir información. La neurona recibe información, que es múltiple en calidad y dispersa en cuanto a las áreas de donde emana, y a su vez la emite concentrando sus posibilidades de emisión en la liberación de unas pocas moléculas transmisoras (neurotransmisores con o sin cotransmisores), si bien mantiene la dispersión en cuanto a posibilidades de acceder de forma simultánea a diversas áreas.

El *sistema nervioso autónomo* se caracteriza por regular integradamente gran número de funciones viscerales de forma autónoma, sin requerir el control de la conciencia. Su actividad se transmite por los nervios periféricos autónomos, si bien está sometida a fenómenos de control e integración que se elaboran principalmente en los centros nerviosos dentro del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, estos centros especializados en el control de la actividad autónoma se encuentran sometidos a influencias múltiples de muy diversas áreas o núcleos del SNC.

Morfológicamente, el sistema autónomo se divide en dos grandes secciones: el *simpático* y el *parasimpático*. Los centros nerviosos del simpático se encuentran en el asta intermediolateral de la médula espinal, desde el primer segmento dorsal hasta el segundo o tercero lumbar. De ahí parten las raíces *eferentes* o fibras preganglionares que conectan con células de los ganglios simpáticos prevertebrales y paravertebrales; desde éstos salen las fibras posganglionares, de largo recorrido, que inervan los órganos y tejidos. Los centros nerviosos del parasimpático se agrupan en una división craneal, que comprende grupos neuronales de los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X, y una división sacra que abarca los segmentos 2, 3 y 4 de la médula sacra. De estos núcleos parten las largas fibras eferentes preganglionares, que suelen terminar en centros ganglionares situados en la proximidad del órgano que han de inervar mediante fibras posganglionares.

Ambos sistemas poseen también abundantes fibras *aferentes* que recogen la sensibilidad de los distintos órganos. La mayoría de las señales sensoriales viscerales al parecer son transmitidas por las aferencias del simpático, de modo particular el dolor visceral, mientras que las del parasimpático recogen aspectos no sensoriales de la función visceral (p. ej., quimiorrecepción y barorrecepción). Las aferencias que transmiten la estimulación dolorosa penetran por las raíces posteriores y conectan con neuronas de las láminas I y V del asta posterior, donde convergen con aferencias somáticas y dan origen al dolor referido.

Dentro de esta estructura generalizada, forma un caso aparte el *sistema nervioso entérico,* localizado en la pared del tubo gastrointestinal. Aunque su morfología y función autónoma se explican de forma más extensa en el capítulo 43, interesa en el presente contexto destacar la importancia que su estudio tuvo para definir la existencia de *fibras nerviosas no colinérgicas* y *no adrenérgicas* que inervan las células musculares lisas del tubo digestivo y de algunos territorios vasculares. Esto originó el hallazgo de nuevas sustancias neurotransmisoras.

2. Sistemas de neurotransmisión

En términos neuroquímicos, todas las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas poseen como neurotransmisor específico o primario la *acetilcolina,* que ejecuta la transmisión por interacción con receptores colinérgicos nicotínicos. Las fibras posganglionares parasimpáticas y algunas simpáticas son también de carácter colinérgico, si bien la acetilcolina actúa entonces sobre receptores muscarínicos. La mayoría de las fibras posganglionares simpáticas liberan *noradrenalina,* por lo que reciben el nombre de adrenérgicas. Mientras que las fibras colinérgicas suelen liberar la acetilcolina en las terminaciones de sus ramificaciones (sinapsis terminales), las adrenérgicas lo hacen en varicosidades que se encuentran a lo largo de las fibras, en su recorrido dentro del órgano que inervan (sinapsis de paso). En los capítulos 14 y 16 se describen, respectivamente, los procesos de síntesis, liberación y metabolismo de la acetilcolina y la noradrenalina, así como los tipos y subtipos de receptores sobre los que han de actuar.

Tabla 13-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
Órgano efector	**Respuesta**	**Tipo de receptor**	**Respuesta**
Corazón			
Nodo SA	Aumento de frecuencia cardíaca ++	β_1 (β_2)	Disminución de frecuencia cardíaca; parada vagal +++
Aurícula	Aumento de contractilidad y velocidad de conducción ++	β_1 (β_2)	Reducción de contractilidad; acortamiento de la duración del potencial de acción ++
Nodo AV	Aumento de automaticidad y velocidad de conducción ++	β_1 (β_2)	Disminución de la velocidad de conducción; bloqueo AV +++
Sistema de His-Purkinje	Aumento de automaticidad y velocidad de conducción +++	β_1 (β_2)	Escaso efecto
Ventrículo	Aumento de contractilidad, velocidad de conducción, automaticidad y velocidad de marcapasos idioventriculares +++	β_1 (β_2)	Escaso efecto
Arteriolas			
Coronarias	Constricción +; dilatación ++	α_1, α_2; β_2	Dilatación ±
Piel y mucosas	Constricción +++	α_1, α_2	¿Dilatación?
Músculo esquelético	Constricción ++; dilatación ++	α_1; β_2	Dilatación ±
Cerebrales	Constricción	α_1	Dilatación ±
Pulmonares	Constricción +; dilatación	α_1; β_2	Dilatación ±
Vísceras abdominales	Constricción +++; dilatación +	α_1; β_2	
Glándulas salivales	Constricción +++	α_1; α_2	Dilatación ++
Renales	Constricción +++; dilatación +	α_1, α_2; β_1, β_2	
Venas	Constricción ++; dilatación ++	α_1, α_2; β_2	
Pulmón			
Músculo traqueobronquial	Relajación +	β_2	Contracción ++
Glándula bronquial	Reducción de secreción; facilitación de secreción	α_1; β_2	Estimulación +++
Estómago			
Motilidad y tono	Disminución +	α_1, α_2; β_2	Aumento ++
Esfínteres	Contracción +	α_1	Relajación +
Secreción			Estimulación +++
Intestino			
Motilidad y tono	Disminución +	α_1, α_2; β_1, β_2	Aumento +++
Esfínteres	Contracción	α_1	Relajación +
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación
Vesícula biliar	Relajación +	β_2	Contracción +
Vejiga urinaria			
Detrusor	Relajación +	β_2	Contracción +++
Trígono y esfínter	Contracción ++	α_1	Relajación ++
Uréter			
Motilidad y tono	Aumento	α_1	¿Aumento?
Útero			
Grávido	Relajación ++; contracción	β_2; α_1	Variable
Órganos sexuales masculinos	Eyaculación ++	α_1	Erección +++
Piel			
Músculo pilomotor	Contracción ++	α_1	
Glándula sudorípara	Secreción localizada +	α_1	Secreción generalizada +++

Continúa

Tabla 13-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático *(cont.)*

Órgano efector	Impulsos adrenérgicos: Respuesta	Impulsos adrenérgicos: Tipo de receptor	Impulsos colinérgicos: Respuesta
Ojo			
Músculo radial del iris	Contracción = midriasis ++	α_1	
Músculo esfínter del iris			Contracción = miosis +++
Músculo ciliar	Relajación de visión lejana	β	Contracción visión próxima +++
Aparato yuxtaglomerular	Estimulación de renina ++	β_1	
	Inhibición de renina +	α_2	
Médula suprarrenal			Secreción (nicotínica)
Músculo esquelético	Facilitación de contractilidad, glucogenólisis; captación de K^+	β_2	
Hepatocito	Glucogenólisis y gluconeogénesis +++	α_1; β_2	Síntesis de glucógeno
Páncreas			
Ácinos	Reducción de secreción +	α	Aumento de secreción ++
Células β	Reducción de secreción +++	α_2	
	Aumento de secreción +	β_2	
Células α	Aumento de secreción +	β_2	
Adipocitos	Aumento de lipólisis +++	β_1, β_3	
	Disminución de lipólisis +	α_2	
Glándulas salivales	Estimulación de K^+ y H_2O +	α_1	Estimulación de K^+ y H_2O +++
	Secreción de amilasa +	β	
Glándulas lagrimales	Estimulación de K^+ y H_2O +	α_1	Secreción +++
Glándulas nasofaríngeas			Secreción ++
Glándula pineal	Síntesis de melatonina	β	

Es frecuente que un mismo órgano o grupo celular reciba doble inervación, colinérgica y adrenérgica, y que el signo de esta doble actividad sea contrario, pero en ocasiones puede ser sinérgico o simplemente distinto. En la tabla 13-1 se indican las principales respuestas de los órganos efectores a la estimulación de las fibras posganglionares simpáticas y parasimpáticas.

Las fibras nerviosas no colinérgicas y no adrenérgicas producen y liberan otros tipos de neurotransmisores. Destaca, en primer lugar, el *óxido nítrico* en el músculo liso del tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. Se encuentra también un nucleótido de purina, el trifosfato de adenosina (ATP), que ha dado nombre a las fibras purinérgicas, y la misma *adenosina* se comporta como elemento transmisor, con receptores propios. Se han identificado, además, otras *aminas* (dopamina y 5-hidroxitriptamina), *aminoácidos* (glutamato y ácido γ-aminobutírico) y un elevado número de *péptidos* (sustancia P, péptidos opioides, péptido intestinal vasoactivo o VIP, neuropéptido Y o NPY, somatostatina, colecistocinina, galanina, péptido del gen relacionado con la calcitonina o CGRP, etc.). Su presencia en las fibras nerviosas no significa que cada uno se encuentre localizado como único neurotransmisor, sino que, como se verá a continuación, coexisten en una misma fibra con frecuencia, junto con los neurotransmisores clásicos.

3. Liberación del neurotransmisor

Aunque el neurotransmisor puede ser liberado por la terminación nerviosa y salir al espacio sináptico en reposo y de forma espontánea, mayoritariamente lo hace en respuesta al estímulo provocado por el potencial de acción que despolariza la membrana presináptica. Este cambio de voltaje activa canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, permitiendo así la entrada masiva de Ca^{2+} (fig. 13-1); de hecho, la membrana de la terminación es particularmente rica en estos canales, que son principalmente de los tipos P y N (v. caps. 3 y 37).

Existen dos grupos de vesículas: uno de disposición fácil o rápida para la inmediata liberación del transmisor y otro de reserva en el que, en condiciones de reposo, las vesículas

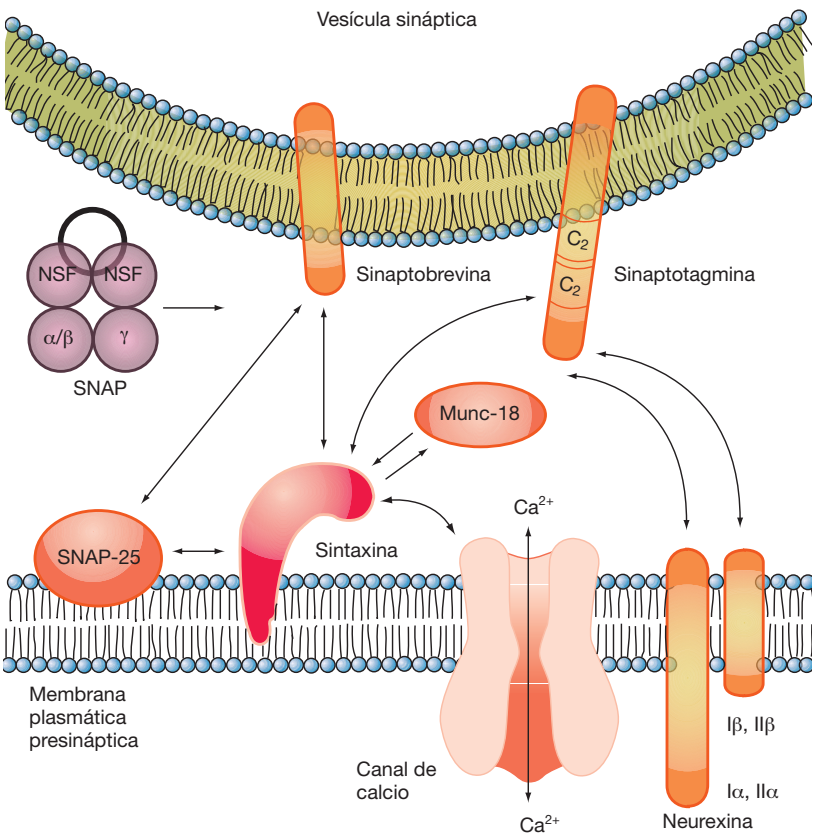


Figura 13-1. Proteínas de la terminación nerviosa que intervienen en el proceso de exocitosis (v. texto). (Modificada de Thiel, 1995.)

se encuentran adheridas a moléculas de actina que forman parte del citoesqueleto de la terminación nerviosa. Esta interacción entre la vesícula y la actina está regulada por la proteína *sinapsina I* que se fija a la parte externa de la membrana vesicular. Cuando existe Ca^{2+}, la sinapsina I es fosforilada por la proteincinasa II (CaM-KII; v. cap. 3), perdiendo con ello parte de su afinidad por la actina y permitiendo de ese modo que las vesículas se desprendan de la matriz citoesquelética y pasen a formar parte del grupo de rápida disposición.

El mecanismo de liberación está íntimamente asociado a un ciclo de tráfico de las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor, y a los procesos de exocitosis y endocitosis de dichas vesículas (fig. 13-1). El ciclo se inicia con la incorporación y llenado de neurotransmisor en la vesícula por la acción de una bomba de protones, que crea un gradiente electroquímico y la energía necesaria para realizar el transporte activo. Posteriormente, las vesículas sinápticas se trasladan a la zona activa de la membrana presináptica, a la que se fijan de forma activa. Una vez fusionadas las membranas vesicular y presináptica, la señal de Ca^{2+} provoca la conclusión de esta fusión y la apertura exocitótica con el vertido del contenido al espacio intersináptico. Terminada la exocitosis, las vesículas se someten al proceso de endocitosis y reciclaje, previo recubrimiento con una capa de proteínas denominadas clatrinas. Todo el ciclo vesicular dura unos 60 s. La gran ventaja de la exocitosis de vesículas sinápticas como mecanismo de liberación sobre los canales es que la exocitosis permite la liberación simultánea y explosiva de un numeroso paquete de vesículas cargadas de neurotransmisor en menos de 1 ms.

Se distinguen cuatro grupos de proteínas localizadas en algún sitio de la sinapsis, que intervienen en algún momento de los complejos procesos de exocitosis y endocitosis. El primer grupo está formado por las proteínas de las vesículas sinápticas, y se divide en las proteínas de transporte (la bomba de protones y las moléculas auxiliares de transporte) y las proteínas que regulan el tráfico vesicular (sinapsinas, sinaptobrevinas, sinaptogirina, sinaptofisinas, sinaptotagminas, proteína anular de cisteína, proteínas rab). El segundo grupo de proteínas está presente en la terminación y se asocia a las vesículas sinápticas (amfifisina, clatrinas, CaMKI y CaMKII, dinamina, dineínas, etc.). El tercer grupo está formado por proteínas que se encuentran en la membrana plasmática presináptica (Munc-13s, neurexinas, SNAP-25, sintaxinas, canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje). El cuarto grupo son proteínas que se asocian reversiblemente a las proteínas de la membrana plasmática (Munc-18s, NSF, α/β/γ-SNPs) (fig. 13-1).

Las funciones de todas estas proteínas son extremadamente variadas e intervienen en momentos diversos de los procesos.

Muchas de estas proteínas fijan Ca^{2+} o GTP. La *sinaptobrevina* o VAMP (proteína de la membrana vesicular) forma complejo con las proteínas de la membrana terminal *sintaxina* y *SNAP-25* (*Synaptosomal-Associated-Protein,* con un peso molecular de 25 kD). Juntas intervienen en el acoplamiento de la vesícula y en la fusión. Además está el complejo formado por las proteínas solubles *NSF* (proteína cuya función es sensible a la N-etilmaleinimida) y otras *SNAP* (α, β y γ) que se pegan a la NSF, complejo que, de algún modo, interactúa con el anterior para desencadenar la exocitosis. A su vez, la *sinaptotagmina* interactúa con el complejo sinaptobrevina/sintaxina/SNAP-25, con los canales de Ca^{2+} y con otras proteínas de membrana que reciben el nombre de *neurexinas*. La sinaptotagmina es muy sensible al Ca^{2+} a través de su porción citoplasmática; en reposo, con concentraciones bajas de Ca^{2+}, la sinaptotagmina no es activa y la sintaxina tiene bloqueada su capacidad de fijación mediante una proteína denominada *Munc-18*.

4. Cotransmisión

Las neuronas del sistema nervioso autónomo localizadas en el SNC y en los ganglios (incluidos los del sistema entérico) se caracterizan por sintetizar y almacenar conjuntamente cotransmisores de diversa naturaleza (fig. 13-2).

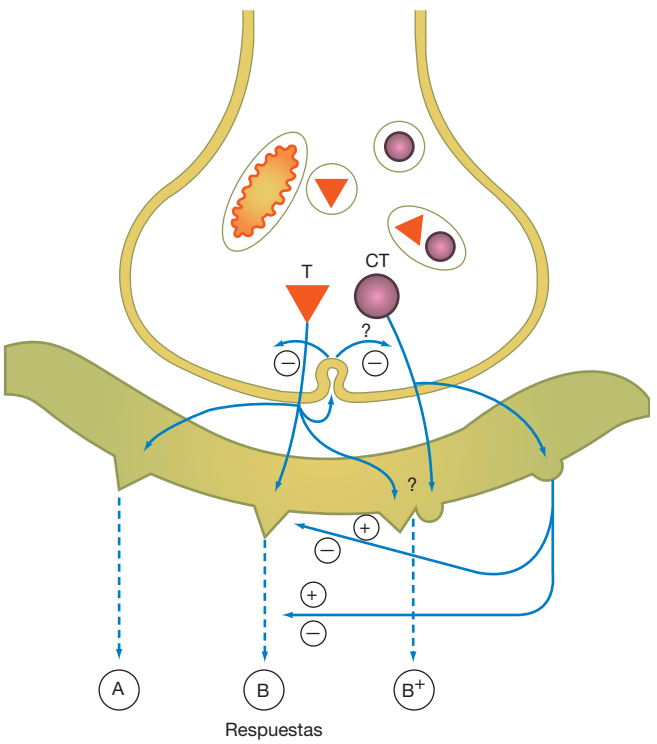


Figura 13-2. Terminación nerviosa que libera un neurotransmisor (T) y un cotransmisor (CT). Ambos pueden estar en vesículas independientes o conjuntas. Obsérvese que las posibilidades de interacción en la respuesta son múltiples: en los receptores presinápticos, en los receptores postsinápticos y en los mecanismos efectores.

Atendiendo a la naturaleza de los cotransmisores, se han identificado cuatro formas distintas de coexistencia (tabla 13-2):

a) Varios neurotransmisores derivan de un gen común que codifica a una prohormona peptídica; de ella se desprenden unidades peptídicas distintas que activan receptores diferentes.
b) Los cotransmisores son péptidos que provienen de genes distintos.
c) Coexisten uno o más neuropéptidos con uno o más transmisores clásicos.
d) Coexisten dos o más transmisores clásicos.

En la tabla 13-2 se indican algunos ejemplos de cotransmisión, tanto en el sistema nervioso periférico (autónomo y somático) como en el SNC. La cotransmisión, hoy considerada más como regla que como excepción, representa un enriquecimiento en la capacidad de la neurona para emitir información. Lo más frecuente en el sistema autónomo es que los cotransmisores tengan un origen o precursor distinto. Pueden estar almacenados en un mismo gránulo o en gránulos distintos (fig. 13-2); en el primer caso, un mismo estímulo los liberará de forma conjunta, mientras que en el segundo pueden ser liberados de forma diferenciada según la intensidad del estímulo. Estas peculiaridades contribuyen a diversificar las acciones de la neurona sobre la célula efectora.

La acetilcolina, la noradrenalina y los cotransmisores son liberados por un mecanismo dependiente de Ca^{2+}, difunden al espacio sináptico e interactúan con receptores específicos, situados unos en la membrana postsináptica y otros en la presináptica. Si se libera más de un neurotransmisor conjuntamente, el efecto obtenido ha de ser el resultante de las acciones de cada uno de ellos sobre su receptor. En este sentido cabe pensar en varias posibilidades (fig. 13-2): *a)* que cada cotransmisor actúe sobre receptores situados en células distintas de un mismo órgano; *b)* que la interacción de cada uno con su receptor específico origine efectos similares; *c)* que origine efectos distintos (contrapuestos o no); *d)* que la interacción de uno con sus receptores potencie la interacción del otro con los suyos, y *e)* por el contrario, que la interacción de uno dificulte la del otro, en el receptor o en reacciones subsiguientes.

Todas estas posibilidades de acción (algunas de ellas demostradas ya de forma experimental) pueden desarrollarse sobre receptores *postsinápticos*. Pero es posible que se produzcan también a nivel *presináptico,* en cuyo caso la activación del receptor presináptico de uno de los transmisores puede influir sobre la síntesis y liberación de sí mismo o sobre las del cotransmisor, como se verá más adelante. De este modo se incrementa de forma extraordinaria el abanico de posibilidades y de respuesta. Si a todo esto se añade el hecho de que cada cotransmisor puede ser liberado independientemente, según la intensidad de los estímulos que alcanzan la terminación sináptica, se apreciará el notable

Tabla 13-2. Ejemplos de cotransmisión en el sistema nervioso periférico y central

	Transmisor 1	Transmisor 2	Transmisor 3	Localización
Tipo 1. Cotransmisores péptidos que derivan de una prohormona o un gen común	β-endorfina	α-MSH	γ-MSH	SNC y tracto gastrointestinal
	Dinorfina A	Dinorfina B	Leu-encefalina	SNC
	Met-encefalina	Leu-encefalina		SNC, SNP y médula suprarrenal
	Sustancia P	Neuroquinina K		SNC y SNP
Tipo 2. Cotransmisores péptidos que derivan de prohormonas diferentes	Sustancia P	TRH		Bulbo raquídeo
	Sustancia P	Colecistocinina		Sustancia gris central y raíz dorsal
	Sustancia P	Encefalinas		Ganglios
	Encefalinas	NPY		Hipotálamo
	NPY	Somatostatina		Hipotálamo y bulbo
	Somatostatina	Encefalinas		Telencéfalo
	Somatostatina	Colecistocinina/ gastrina		Hipotálamo
	Colecistocinina	Oxitocina		SNP
	Oxitocina	Bombesina		Hipotálamo e hipófisis posterior
Tipo 3. Cotransmisores péptidos y no péptidos	Acetilcolina	VIP	TRH	SNP
	Acetilcolina	Neurotensina		Fibras preganglionares
	Acetilcolina	Encefalinas		Fibras preganglionares
	Acetilcolina	LHRH		Ganglio simpático (rana)
	Acetilcolina	VIP		SNP y SNC
	Acetilcolina	Galanina		Hipocampo
	Noradrenalina	NPY	ATP	SNP
	Noradrenalina	NPY		SNC, SNP y médula suprarrenal
	Adrenalina	NPY		Tronco cerebral y médula suprarrenal
	Dopamina	Colecistocinina		Vía dopaminérgica mesolímbica
	Dopamina	Neurotensina		Núcleo arqueado
	Serotonina	Sustancia P		Tronco cerebral y médula espinal
	Serotonina	Sustancia P		Tronco cerebral y médula espinal
	Serotonina	TRH		Tronco cerebral y médula espinal
	Serotonina	TRH	SP	Médula espinal
	GABA	Somatostatina		Tálamo
	GABA	Tipo motilina		Cerebelo
Tipo 4. Cotransmisores no péptidos	GABA	Dopamina		Núcleo arqueado
	GABA	Serotonina		Mesencéfalo

SNP: sistema nervioso periférico (somático y/o autónomo).

grado de plasticidad funcional que posee una terminación nerviosa.

5. Interacción presináptica

La interacción con los receptores postsinápticos es la base de la respuesta efectora. Pero también tiene gran importancia la interacción con los receptores situados en la membrana presináptica. Éstos se denominan *autorreceptores* si corresponden al neurotransmisor de la propia neurona que lo libera, o *heterorreceptores* si reciben la información de neurotransmisores procedentes de otras terminaciones. La interacción con los receptores presinápticos provoca una modulación positiva o negativa sobre la actividad de la neurona. Esta modulación puede consistir en un cambio en la actividad bioeléctrica espontánea, acompañada de un cambio en la capacidad de liberar sus neurotransmisores, o en la modificación del proceso de síntesis del neurotransmisor, o bien sólo en la modificación de la actividad liberadora.

Cuando hay autorreceptores, su activación suele considerarse como parte integrante de un sistema de autocontrol, de forma que el transmisor liberado los estimula y, como resultado, inhibe el mecanismo de liberación. Existen autorreceptores colinérgicos muscarínicos y α_2-noradrenérgicos en las respectivas terminaciones. Los heterorreceptores presinápticos, en cambio, presentan una amplia representación, por lo que constituyen un aparato de regulación de la sinapsis que puede ser extensamente utilizado con fines farmacológicos. Muchas terminaciones colinérgicas poseen heterorreceptores adrenérgicos, entre otros, y viceversa.

6. Acciones farmacológicas

Dada la importante misión que corre a cargo del sistema nervioso autónomo en el mantenimiento de las funciones

vegetativas del organismo, se comprende el deseo de modificarlo con fines terapéuticos. A ello está dirigida la importante farmacología del sistema nervioso autónomo. La base de su utilización consiste en el empleo de fármacos que:

a) Imiten la actividad de los neurotransmisores por interactuar con sus receptores: agonistas colinérgicos y adrenérgicos.

b) Reduzcan o supriman la actividad de uno y otro sistema, mediante bloqueo de los receptores de sus respectivos neurotransmisores: fármacos antagonistas o bloqueadores colinérgicos y adrenérgicos.

c) Modifiquen la actividad de los neurotransmisores por interferir en su síntesis, su almacenamiento sináptico o su mecanismo de desaparición.

Por consiguiente, el conocimiento de las acciones de los fármacos del sistema autónomo requiere el conocimiento exacto de las acciones fisiológicas de ambos subsistemas en los diversos órganos y tejidos del organismo humano.

La existencia de cotransmisores con sus correspondientes acciones complica la respuesta efectora. Su participación en esta respuesta ha sido bien delimitada en algunos órganos, pero todavía no se dispone de un mapa completo de sus acciones. Preferimos, por lo tanto, mantener la distinción clásica de acciones adrenérgicas y colinérgicas como aparece en la tabla 13-1, a sabiendas de que ha de ser matizada en un futuro próximo. Un fármaco agonista imitará las acciones del sistema en cuestión. En el caso de que un órgano reciba inervación de los dos sistemas, el adrenérgico y el colinérgico, y sus acciones sean contrapuestas, el antagonista de un sistema favorecerá la expresión sintomática de la actividad del otro.

BIBLIOGRAFÍA

Bartfai T, Iverfeldt K, Fisone G, Serfözö P. Regulation of the release of coexisting neurotransmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1988;28:285-310.

Burnstock G. Purinergic neurotransmission. Semin Neurosci. 1996;8:171-257.

Costa M, Brookes SJ, Henning GV. Anatomy and psysiology of the enteric nervous system. Gut. 2000;47:15-9.

Jahn R, Lang T, Südhof T. Membrane fusions. Cell. 2003;112:519-33.

Laduron PM. Presynaptic heteroreceptors in regulation of neuronal transmission. Biochem Pharmacol. 1985;34:467-70.

Lin RC, Scheller RH. Mechanisms of synaptic vesicle exocytosis. Annu Rev Cell Develop Biol. 2000;16:325-50.

Matthews G. Neurotransmitter release. Annu Rev Neurosci. 1996;19:219-33.

Miller RJ. Presynaptic receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1998;38:201-27.

O'Donohue TL, Millington WR, Handelmann GE, Contreras P, Chronvall BM. On the 50th anniversary of Dale's law: multiple neurotransmitter neurons. Trends Pharmacol Sci. 1985;6:305-8.

Starke K. Presynaptic receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1981;21:7-30.

Südhof TC. Intracellular trafficking. En: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, eds. Basic Neurochemistry 7.ª ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2006.

Tepper JM, Groves PM, Woung SJ. The neuropharmacology of the autoinhibition of monoamine release. Trends Pharmacol Sci. 1985;6:251-6.

Thiel G. Recent breakthroughs in neurotransmitter release. Paradigm for regulated exocytosis? News Physiol Sci. 1995;10:42-6.

Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST. ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:439-44.

14 Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos

C. González-García, E.D. Martín y M. Fernández

I. TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Por neurotransmisión colinérgica se entiende el conjunto de sinapsis que tienen a la acetilcolina como neurotransmisor. La neurotransmisión colinérgica comprende:

a) Las sinapsis ganglionares del sistema nervioso vegetativo (SNV) simpático y parasimpático, donde la acetilcolina actúa sobre receptores nicotínicos.
b) La unión neuroefectora del SNV parasimpático, donde la acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos.
c) Algunas fibras posganglionares del SNV simpático donde la acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos (glándulas sudoríparas, músculos piloerectores y algunos vasos sanguíneos).
d) La placa motriz en la que la acetilcolina actúa sobre receptores nicotínicos.
e) Algunas vías del sistema nervioso central (SNC) donde la acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos y nicotínicos.

En este capítulo se aborda la farmacología del SNV (puntos *a*, *b* y *c*); en el capítulo 18 se aborda el punto *d* y en los capítulos 25 y 34 el *e*.

Históricamente, la acetilcolina fue el neurotransmisor que permitió demostrar «la teoría química» de la neurotransmisión, mediante los experimentos realizados por Otto Loewi en 1921. Loewi estudiaba la contracción miocárdica en el corazón aislado y perfundido de rana; cuando estimulaba el nervio vago, el corazón disminuía la fuerza y frecuencia de contracción hasta pararse, aunque se trataba de un efecto pasajero. Para demostrar su hipótesis, que postulaba que el estímulo nervioso producía la liberación de una sustancia química responsable de los efectos, diseñó un experimento consistente en recoger el efluente del corazón (que contendría la sustancia química liberada), y utilizarlo para perfundir un segundo corazón. Tal como predijo, el segundo corazón también disminuyó la fuerza y frecuencia de contracción hasta pararse. Con estos resultados postuló que la estimulación del nervio vago liberaba una sustancia química responsable de la disminución de la contracción del segundo corazón, a la que denominó *«vagusstoff»* (o «sustancia vagal») o parasimpatina (fig. 14-1).

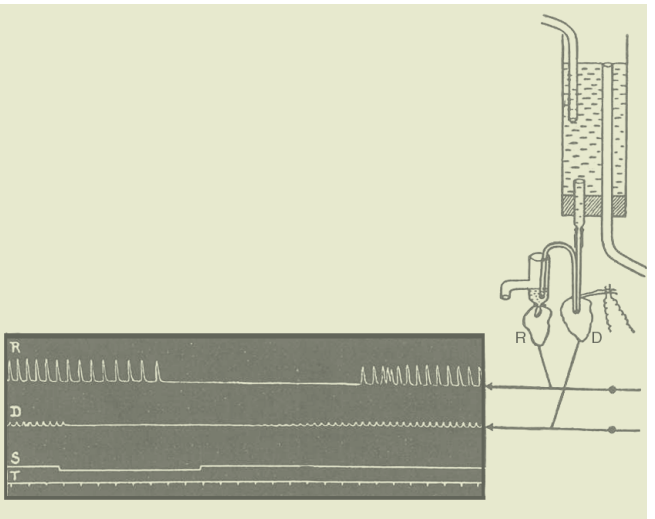


Figura 14-1. Representación del experimento de Loewi, modificado por Bain (1932). D: corazón donante perfundido, cuyos nervios son estimulados eléctricamente. El líquido de perfusión fluye a R: corazón receptor. Las contracciones de ambos corazones son registradas por plumillas en quimógrafo de papel ahumado. T: señal de tiempo, cada 5 s. S: estímulo aplicado al nervio vago durante 40 s, que produce parada del corazón donante, y 15 s después en el corazón que recibe el líquido de perfusión. (Reproducido con autorización de Goodman LS y Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4.ª ed., 1971.)

1. Síntesis de la acetilcolina

La acetilcolina de las terminaciones colinérgicas es sintetizada en el citoplasma neuronal a partir de la colina y de la acetilcoenzima A (Ac-CoA) mediante la acción de la enzima *colinoacetil transferasa* (ChAcT) (fig. 14-2). Así, la acetilcolina sintetizada tiene un nitrógeno cuaternario y un grupo acetilo (fig. 14-2).

La colina que participa en la síntesis de acetilcolina proviene de tres fuentes:

a) De la colina circulante (la concentración de colina en el plasma es de aproximadamente 10 μM); es sintetizada primariamente en el hígado y penetra en el terminal presináptico colinérgico a través de un sistema de transporte de *baja afinidad* (SRchBA), común a la mayoría de las células, o a través de un sistema de recaptación de colina de *alta afinidad* (SRchAA), específico de neuronas colinérgicas. En el SNC la colina libre atraviesa la *barrera hematoencefálica* (BHE) gracias a la presencia de una proteína transportadora.
b) Del metabolismo de la fosfatidilcolina de la membrana plasmática de la propia neurona colinérgica. La fosfatidilcolina también puede provenir de la dieta o ser sintetizada en el hígado por metilación de la fosfatidiletanolamina y llegar a la neurona colinérgica por la circulación.

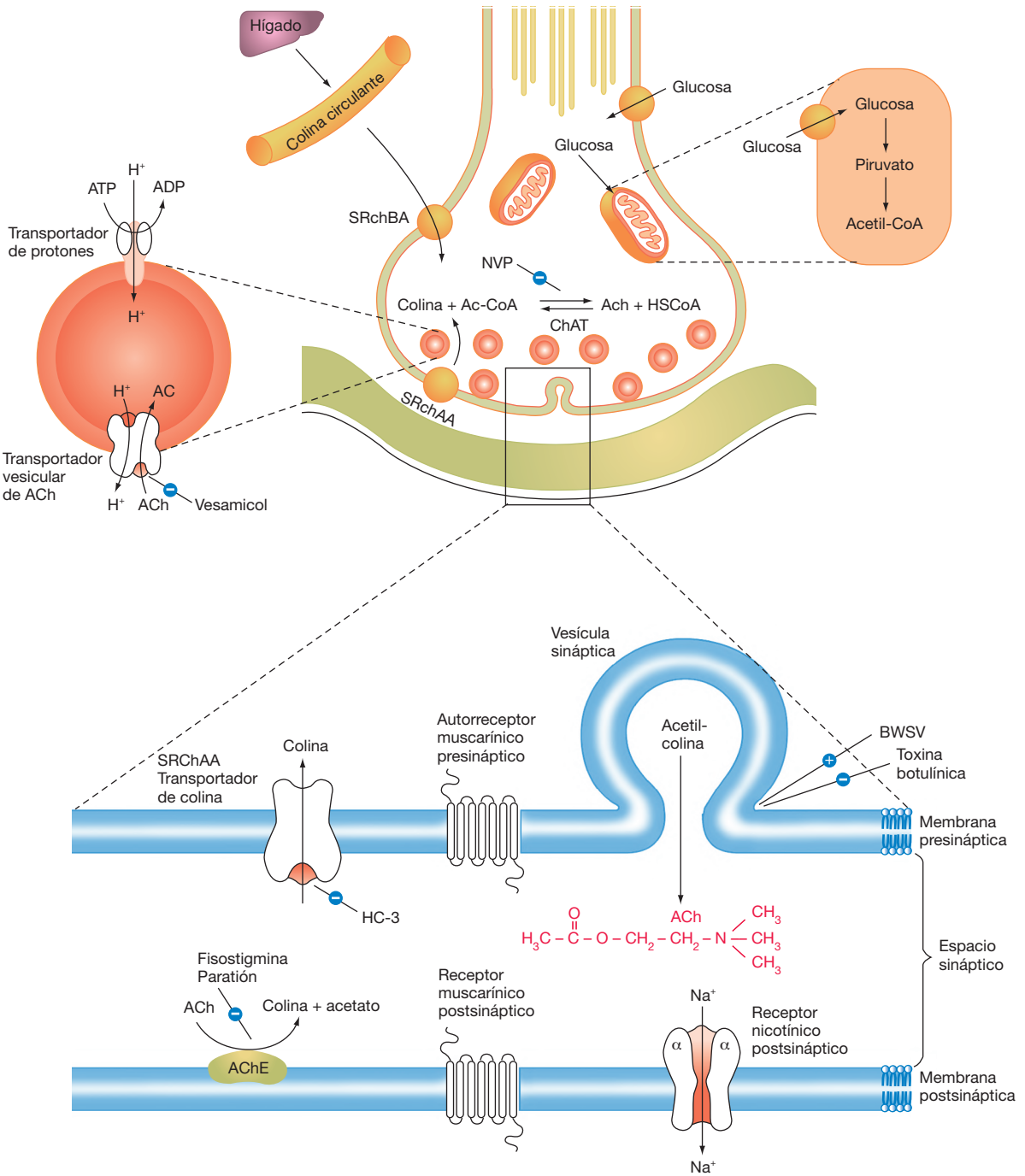


Figura 14-2. Esquema de sinapsis colinérgica en el que se aprecian los procesos de síntesis, metabolismo, captación vesicular, recaptación presináptica y activación de receptores pre y postsinápticos. HSCoA: sulfhidrilo-CoA; NVP: 4, (1-naftilvinil) piridina; SRChAA: sistema de recaptación de colina de alta afinidad; SRChBA: sistema de recaptación de colina de baja afinidad; BWSV: veneno de la araña viuda negra *(black widow spider venom)*. (Modificado de Feldman et al., 1997.)

c) Del espacio intersináptico, generada a partir de la hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa (AChE). Se calcula que entre el 50 y el 80% de la colina utilizada en la síntesis de acetilcolina tiene este origen, y es el paso que regula la velocidad de su síntesis. La colina es captada hacia el interior de la célula mediante dos sistemas de recaptación, uno de baja y otro de alta afinidad. El de alta afinidad es el SRchAA, ya mencionado, que se encuentra en la membrana presináptica, es específico de las neuronas colinérgicas, saturable, presenta dependencia iónica (depende de Na^+ y de cloruro extracelular) y energética (depende de trifosfato de adenosina [ATP]), y tiene una K_m = 1-5 μM,

lo que le faculta para introducir colina dentro del terminal, incluso con concentraciones muy bajas de colina circulante. Se bloquea por *hemicolinio 3* (HC-3), por inhibidores metabólicos como 2,4-dinitrofenol, azida sódica, etc., así como por fármacos que modifican el gradiente intracelular de Na^+, como la ouabaína. Este transportador no guarda relación con los transportadores de neurotransmisores, sino con los sistemas de captación de glucosa dependientes de sodio. El gen humano *CHT1* tiene 25 kb de longitud y está formado por seis exones. Se expresa exclusivamente en los tejidos que poseen neuronas colinérgicas. La expresión artificial en oocitos de xenopus induce captación de colina de alta afinidad dependiente de sodio y de cloruro, que se bloquea específicamente con HC-3.

El origen de la Ac-CoA es también diverso. Puede provenir del metabolismo de la glucosa a piruvato que ocurre en el citosol, con la posterior descarboxilación del piruvato por la enzima piruvato deshidrogenasa, que tiene lugar en la mitocondria. Los inhibidores de la piruvato deshidrogenasa producen una disminución proporcional de Ach-CoA. También puede ser sintetizado a partir de ATP y acetato por la enzima acetato tiocinasa para formar acetil-AMP (Ac-AMP), que en presencia de CoA dará lugar a Ac-CoA.

La enzima ChAcT, como la mayoría de las proteínas, se sintetiza en el cuerpo neuronal y es transportada a lo largo del axón hasta la terminación colinérgica, donde se encuentra en parte libre en el citoplasma y en parte ligada a la superficie externa de las vesículas sinápticas, donde se lleva a cabo el proceso de síntesis. Es una enzima específica de neuronas colinérgicas, de manera que su determinación por métodos inmunohistoquímicos permite identificar neuronas colinérgicas. Su estructura primaria ha sido determinada por técnicas de biología molecular. Disponemos de algunos inhibidores de la ChAcT, pero por el momento carecen de utilidad terapéutica. Sólo una pequeña proporción de la ChAcT presente en las terminaciones colinérgicas es suficiente para mantener la síntesis de acetilcolina, por lo que la ChAcT no limita la velocidad de síntesis de acetilcolina y su inhibición tiene poco efecto sobre la cantidad final sintetizada.

2. Almacenamiento de acetilcolina

Una vez sintetizada, la acetilcolina es almacenada en el terminal colinérgico presináptico de tres modos diferentes: *a)* en el interior de vesículas sinápticas, en ocasiones asociada a otro neurotransmisor (p. ej., adenosina, ATP, glutamato, sustancia P, VIP, NPY, opioides, galanina, etc.); *b)* asociada lábilmente a membranas intracelulares y susceptible, por lo tanto, de desprenderse con facilidad, y *c)* de forma libre, disuelta en el citoplasma.

La acetilcolina recién sintetizada pasa a ocupar alguno de estos tres compartimentos. Su acumulación en el interior de la vesícula se realiza mediante un transportador denominado transportador vesicular de acetilcolina (VAchT), cuya estructura primaria muestra una notable identidad con otros miembros de la familia de los transportadores vesiculares (40% de homología con el transportador vesicular de monoaminas [VMAT]), que presenta 12 dominios transmembranales con los dominios aminoterminal y carboxiloterminal en el citoplasma (v. cap. 3). Este transportador consigue concentrar la acetilcolina por un proceso de intercambio protónico mediado por la acción de una ATPasa dependiente de H^+, que crea el gradiente químico y eléctrico por acumulación de protones en el interior de la vesícula, que serán intercambiados por acetilcolina. Disponemos de una gran familia de compuestos capaces de inhibir VAchT, cuyo fármaco prototipo es el **vesamicol** y que, aparentemente, necesitan unirse sólo a una fracción de VAchT para inhibir su actividad por completo. Este proceso de captación también es inhibido por fármacos que inhiben la ATPasa dependiente de H^+ como la ***N*-metilmaleimida, tributilina** o **bafilomicina** y por fármacos que disipan el gradiente protónico intravesicular.

3. Liberación de acetilcolina

La acetilcolina puede ser liberada desde las terminaciones presinápticas de tres modos diferentes:

a) En condiciones de reposo, la acetilcolina disuelta en el citoplasma puede «escapar» de forma espontánea al espacio sináptico, en muy pequeñas cantidades, insuficientes para producir potenciales de acción. Esta forma de liberación no depende del calcio.

b) En condiciones de reposo, la acetilcolina se libera de forma constante y espontánea en forma cuántica, originando los «potenciales miniatura» o MEPP *(Miniature End-Plate Potential)* en la membrana postsináptica. La magnitud de estos potenciales es considerablemente menor que la necesaria para producir un potencial de acción. Las vesículas sinápticas son la base morfológica de la descarga cuántica, de modo que una vesícula contiene una cantidad suficiente de moléculas de acetilcolina necesarias para producir un MEPP (se calcula que una vesícula sináptica contiene entre 1.000 y 50.000 moléculas de acetilcolina y cada terminación motora unas 300.000 vesículas). En la placa motora, este tipo de liberación es responsable del mantenimiento del tono muscular.

c) Cuando un potencial de acción despolariza la terminación colinérgica, provoca de forma rápida y pasajera la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de la membrana presináptica, lo que permite que el Ca^{2+} penetre, a favor del gradiente electroquímico. El aumento de Ca^{2+} en el interior del terminal desencadena la movilización de las vesículas que contienen acetilcolina hacia la membrana presináptica, con la que se fusionan y descargan su contenido en el espacio sináptico, por exocitosis. Estas vesículas vacías se recubren de una proteína denominada clatrina y pueden reciclarse por endocitosis. Sólo esta forma de liberación de acetilcolina es dependiente del calcio.

La clatrina desempeña un papel crucial en el proceso de endocitosis. Se han identificado otras muchas proteínas que participan en este proceso, en el cual las vesículas cubiertas de clatrina son capaces de internalizar y reciclar una parte de la membrana sináptica o receptores ligados a proteínas G. Este proceso tiene una inesperada complejidad, sobre todo en la interfase membrana-citosol, donde participan de modo coordinado proteínas de la membrana plasmática, lípidos y numerosas proteínas citosólicas. Algunas de estas proteínas citosólicas se comportarían como adaptadores que unirían la molécula de clatrina con proteínas transportadoras que tienen extremos libres en el citosol o, incluso, con filamentos de actina, una proteína del citoesqueleto acoplada al proceso endocitótico.

Los mecanismos moleculares que gobiernan el ciclo de las vesículas sinápticas (VS) ya se han expuesto con detalle (v. cap. 13). De

forma muy breve, han de intervenir numerosas proteínas que en su conjunto se denominan complejo SNAP-SNARE pertenecientes a la membrana vesicular (sinaptotagmina, sinaptobrevina, sinaptofisina), a la membrana plasmática (sintaxina, SNAP-25), proteínas solubles citoplásmicas (αSNAP, NSF) y proteínas del citoesqueleto (actina).

4. Fármacos que interfieren en la neurotransmisión colinérgica

4.1. Inhibidores de la liberación de acetilcolina

Existen diversas sustancias capaces de inhibir la liberación de acetilcolina. Entre ellas destacan las toxinas producidas por *Clostridium botulinum*, *C. tetani* y la araña viuda negra.

a) Neurotoxinas botulínicas

La **toxina botulínica** es uno de los venenos más potentes y mortíferos conocidos, que actúa de forma aguda produciendo una enfermedad denominada botulismo, proceso muy poco frecuente que causa la muerte por parálisis muscular. Como veneno, la toxina llega al organismo por vía oral, habitualmente por la ingestión de algún alimento en conserva en mal estado, contaminado por el bacilo.

La toxina botulínica es un polipéptido formado por dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente disulfuro. Existen siete serotipos distintos de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F y G), pero con estructura similar. La cadena pesada, denominada H *(heavy)* (100 kD), es la responsable de la fijación específica de la toxina a las neuronas colinérgicas así como de su internación, mientras que la cadena ligera, denominada L *(light)* (50 kD), es responsable del bloqueo de la liberación del neurotransmisor. La activación neurotóxica requiere la rotura del puente disulfuro de las cadenas, posibilitando la interiorización de la cadena ligera en cuya secuencia se encuentra el dominio proteásico responsable de la inactivación proteolítica de diversas proteínas del complejo SNAP-SNARE de la sinapsis, lo que impide la exocitosis. El lugar de la superficie celular donde se fija la toxina botulínica no se conoce con exactitud, pero se han propuesto diversas proteínas y gangliósidos, lo que permitiría el desarrollo de inhibidores contra esta neurotoxina.

Los serotipos de toxina botulínica B, D, F y G, así como la toxina tetánica, actúan mediante la digestión proteolítica de la sinaptobrevina, entre el enlace peptídico Gln 76-Phe 77, imposibilitando su acción en el proceso de exocitosis del neurotransmisor. Las toxinas botulínicas A y E actúan mediante la proteólisis de SNAP-25, mientras que C lo hace por rotura de la sintaxina (fig. 14-3). El conocimiento de este proceso ofrece una nueva vía de tratamiento para la intoxicación por estas neurotoxinas, ya que, al ser mediadas sus acciones por una actividad endopeptidásica dependiente de zinc, sería posible utilizar inhibidores de esta endopeptidasa, como el captopril (v. cap. 22).

Aplicaciones terapéuticas. Utilizada inicialmente en el tratamiento del estrabismo y blefaroespasmo, sus aplicaciones se han extendido ampliamente incluso con fines cosméticos. En la actualidad se utilizan pequeñas cantidades de **toxina botulínica tipo A** en el tratamiento de diversas enfermedades que cursan con espasticidad, como es la distonía cervical (tortícolis), la espasticidad asociada con esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, parálisis cerebral y espasmos musculares localizados, como el blefaroespasmo, espasmos hemifaciales, etc. (v. cap. 30). También se utiliza en el tratamiento del estrabismo, en la acalasia y está en estudio su utilización en el tratamiento de las cefaleas, más concretamente en la cefalea de tensión y la migraña. Además de estas indicaciones aprobadas, se estudia su posible utilidad en otras patologías, como temblor, tics y mioclonías. Se administra mediante inyección local tras la cual la toxina se une rápidamente a la masa muscular en donde produce la inhibición de la liberación de acetilcolina y, por lo tanto, debilidad muscular con reducción del dolor y de la rigidez.

Se utiliza igualmente en el tratamiento de la hipersecreción de glándulas sudoríparas, como es la hiperhidrosis axilar, que afecta al 1% de la población y en la hiperhidrosis palmar. La inyección subepidérmica produce dolor local, por lo que se está ensayando la inyección intracutánea. También se está probando en el síndrome de Tourette (v. cap. 30), una patología neuropsiquiátrica caracterizada por tics motores y vocales asociados con alteraciones de la conducta obsesivo-compulsivas y déficit de atención por hiperactividad.

Su uso dermatológico más extendido es la disminución de la profundidad de las líneas de expresión facial que aparecen con la edad, en especial las glabelares, pero también las frontales y periorbitales.

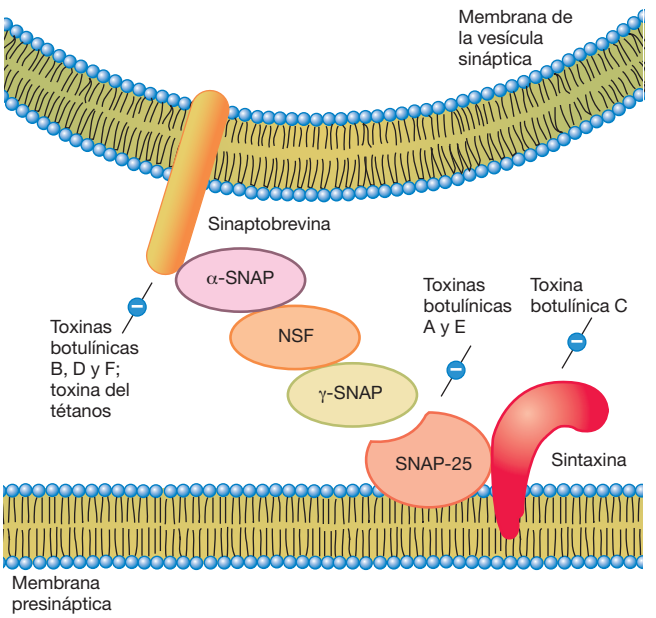


Figura 14-3. Acción de las toxinas botulínicas sobre los mecanismos de liberación de la acetilcolina.

Recientemente se ha comercializado en España la **toxina botulínica tipo B,** exclusivamente para uso intramuscular y con la única indicación del tratamiento de la distonía cervical.

Los efectos secundarios, si se utiliza a las dosis adecuadas e inyectada correctamente, suelen ser escasos, aunque los más frecuentes son sequedad de boca y disfagia cuando se utilizan para el tratamiento de la distonía cervical, ptosis, fotofobia y lagrimeo en el tratamiento del blefaroespasmo. Su uso continuado puede producir la generación de anticuerpos, disminuyendo su eficacia; sin embargo, la eficacia del serotipo B se extiende a pacientes resistentes al A.

b) Otras toxinas

La **toxina tetánica** es transportada de forma retrógrada desde el terminal sináptico hasta el cuerpo de la motoneurona situado en la médula espinal, desde donde migra a neuronas inhibitorias que hacen sinapsis con la motoneurona, produciendo la inhibición de la liberación del neurotransmisor inhibitorio. De esta manera se produce una parálisis espástica.

La **toxina del veneno de la viuda negra** (α-latrotoxina) promueve la descarga masiva de vesículas, produciendo inicialmente una parálisis tónica y posteriormente una parálisis flácida por agotamiento del neurotransmisor. Carece de utilidad terapéutica. Posiblemente se fija a la neurexina Ia, una proteína de la membrana neuronal que puede actuar como factor de reconocimiento celular en la neurona y que es capaz de promover la exocitosis por un mecanismo independiente de calcio.

La **tetrodotoxina** (TTX) produce el bloqueo de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, impidiendo la propagación del potencial de acción y, por lo tanto, la liberación exocitótica de acetilcolina.

4.2. Inductores de la liberación de acetilcolina

La **batracotoxina** promueve la liberación de acetilcolina, probablemente favoreciendo el proceso de despolarización sináptica al activar el canal de Na^+ dependiente de voltaje y manteniéndolo abierto, lo que produce una despolarización permanente. Se describió originalmente en una rana americana (v. cap. 3). Carece de utilidad terapéutica.

Los ionóforos de calcio son un conjunto de agentes capaces de incrementar la permeabilidad al calcio con distinto grado de selectividad, favoreciendo la liberación de acetilcolina. Algunos de los más conocidos son la **ionomicina** (con alta selectividad para calcio), el **lasalocid** (también denominado X537A) y el A23187. Ninguno de ellos tiene en la actualidad utilidad terapéutica.

La **saxitoxina** y la **neosaxitoxina** son neurotoxinas producidas por cianobacterias, que bloquean la propagación del impulso por bloqueo selectivo del canal de sodio dependiente de voltaje. También pueden producirlas algunos dinoflagelados *(Alexandrin fundyense)* y han sido causa de mortalidad epidémica en focas. En mamíferos atraviesan la BHE y se eliminan por filtración glomerular pudiendo producir la muerte, si se ingieren dosis elevadas, por parada respiratoria y/o insuficiencia cardíaca. El efecto tanto de la saxitoxina como de la tetrodotoxina puede revertirse con 4-aminopiridina.

Otras toxinas importantes son la **veratridina,** que produce la apertura permanente de estos mismos canales, induciendo una liberación masiva, y las **anatoxina A** y **S,** que producen sus efectos mediante la hiperestimulación de las células musculares, ya que no pueden ser degradadas por la AchE.

5. Destino de la acetilcolina

Una vez liberada al espacio intersináptico, la acetilcolina puede seguir tres destinos diferentes:

a) Ser hidrolizada en la propia hendidura sináptica por la AchE.
b) Difundir fuera de la hendidura sináptica y ser hidrolizada por la butirilcolinesterasa (BuchE).
c) Interactuar con sus receptores para ejercer las acciones específicas en cada órgano.

El proceso de neurotransmisión requiere, para su efectividad, que el neurotransmisor sea retirado rápidamente del espacio sináptico. Si bien la acetilcolina puede hidrolizarse de forma espontánea, este proceso es 100 millones de veces más rápido con enzimas colinesterásicas, desdoblándola en ácido acético y colina, sustrato que será recaptado en su mayor parte por el terminal presináptico, como ya se ha indicado, y que constituye el paso limitante de la velocidad de síntesis de la acetilcolina.

Existen dos tipos de colinesterasas: la AchE, que alcanza una gran concentración en la membrana postsináptica, y la BuchE o seudocolinesterasa, muy abundante en hígado y plasma, y virtualmente inexistente en neuronas. La existencia en todos los vertebrados de dos enzimas con similar sustrato, codificadas por dos genes distintos, pero con una organización exónica-intrónica similar y una alta homología, induce a pensar que quizá desempeñen funciones diferentes.

La función de la AchE consistiría en la terminación de las acciones de la acetilcolina en la sinapsis, mientras que la función de la BuchE consistiría en la hidrólisis de la acetilcolina que escapa de la sinapsis por difusión, la hidrólisis de diversos ésteres de la colina, fundamentalmente de origen vegetal, ingeridos en la dieta, y de algunos fármacos, además de una posible función protectora sobre la AchE, ya que interactúa con multitud de inhibidores de la AchE y es capaz de hidrolizar acetilcolina a concentraciones que causarían la inhibición de la AchE.

Igualmente es conocido el proceso catalítico que origina la hidrólisis de la acetilcolina y que implica la formación de una enzima acetilada para sufrir posteriormente una desacetilación.

La estructura molecular de la AchE posee un sitio aniónico y otro esteárico o activo. El sitio *aniónico,* con carga negativa, atrae electroestáticamente al N^+ cuaternario de la acetilcolina, formando un enlace iónico (a esta fuerza se suman fuerzas hidrófobas y de Van der Waals), lo que permite que en el centro activo se produzca la transferencia del grupo acetilo desde la acetilcolina a la enzima, con la formación de *enzima acetilada* y liberación de *colina*. Posteriormente, el complejo enzima-acetilo se hidroliza, y la enzima activa se recupera.

Desde el punto de vista estructural y funcional, las colinesterasas pertenecen al grupo de las serina hidrolasas. El gen de la AchE está

compuesto por seis exones y cuatro intrones que por mecanismos de corte y empalme originan varias formas diferentes de mensajero que, junto con las modificaciones postraduccionales, son la base de la existencia de un amplio polimorfismo en la AchE que condiciona una diferente solubilidad y modo de anclaje a la membrana, más que diferencias en la actividad catalítica. Las modificaciones a nivel traduccional y postraduccional posibilitan distintas localizaciones de la AchE en la superficie celular. Por su parte, el gen de la BuchE tiene una estructura exónica similar a la anterior, si bien hasta ahora sólo se ha identificado un tránscrito. También se han descrito formas oligoméricas de la BuchE, que al parecer son reguladas de forma específica por cada tejido.

El sitio aniónico de la AchE deriva de un grupo carboxilo libre perteneciente a un aminoácido dicarboxílico E327 y tiene carga negativa. El centro *activo* está constituido por un componente con función potencialmente ácida por el grupo OH de la serina S200 y otro componente nucleófilo básico por el grupo imidazol de la histidina H400. El grupo imidazol, mediante enlace de hidrógeno, incrementa la actividad nucleofílica del grupo hidroxilo de la serina, lo que le permite interactuar con el átomo de C-carbonilo electrofílico de la acetilcolina, formando un enlace covalente transfiriéndose el grupo acetilo. La posterior recuperación de la enzima activa se debe a que el C electrófilo reacciona con el oxígeno de una molécula de agua.

II. RECEPTORES COLINÉRGICOS

1. Definición y tipos

Los receptores colinérgicos se dividen en dos categorías: *muscarínicos* y *nicotínicos*. Inicialmente, esta distinción se hizo sobre la base de métodos farmacológicos. Ciertas respuestas, como las provocadas por la excitación de fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como las provocadas en la placa motora por activación de fibras motoras, eran imitadas por la nicotina y bloqueadas de forma selectiva por la tubocurarina. En cambio, las respuestas producidas por excitación de fibras posganglionares parasimpáticas eran imitadas por la muscarina y bloqueadas de forma selectiva por la atropina. A los receptores responsables del primer tipo de respuestas se los denominó nicotínicos y a los del segundo tipo, muscarínicos. Esta diferenciación entre acciones muscarínicas y nicotínicas, que ya constató Sir Henry Dale en 1914, permanece como la clasificación básica de receptores colinérgicos. Los estudios de fijación con radioligandos respaldaron la especificidad de dos sitios de fijación diferente, uno de carácter nicotínico y otro muscarínico. Esta diferenciación se acompañaba de respuestas celulares y mecanismos moleculares completamente distintos. La biología molecular, por último, confirmó la existencia de estos dos tipos de receptores, cuya estructura, naturaleza y funciones son enteramente diferentes. Los receptores nicotínicos forman parte de un canal iónico cuya apertura controlan, mientras que los muscarínicos están asociados a diversos tipos de proteínas G mediante las cuales activan sistemas efectores de diversa naturaleza.

2. Receptores nicotínicos

El receptor nicotínico es el prototipo de la familia de canales iónicos activados por receptor (v. cap. 3, I, 2.1), de la que también forman parte los receptores de glicina, $GABA_A$, AMPA, $5\text{-}HT_3$ o glutamato. La activación del receptor nicotínico provoca la apertura del canal y el aumento de la permeabilidad iónica para cationes monovalentes y divalentes de diámetro inferior a 8 Å. Por esta razón, el Na^+ y el K^+ pasan con facilidad y, en menor grado, el Ca^{2+} y el Mg^{2+}. Así se provoca el potencial postsináptico excitador (EPSP). Esta respuesta es inmediata y de corta duración, de forma que un pulso de acetilcolina de 1 ms de duración provoca en la placa motriz una respuesta que dura 10 ms.

A partir de los primeros estudios realizados en el órgano eléctrico del pez torpedo, que tiene una enorme concentración de receptores nicotínicos, se ha ido conociendo tanto la estructura primaria como la terciaria de los diversos tipos de receptores nicotínicos. El receptor nicotínico está formado por cinco subunidades glucoproteicas de 55 kD, que se disponen rodeando una zona central que es el canal iónico, asemejando un pentágono (fig. 14-4). Se han descrito cinco tipos distintos de subunidades, denominadas α, β, γ, δ y ε, y se han identificado los genes que codifican 17 subunidades [α (1-10), β (1-4), γ, δ y ε] que en el músculo adulto presenta una estequiometría de $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\alpha$, mientras que en el embrionario y en el denervado se encuentran en una relación $(\alpha_1)_2\beta_1\gamma\delta$ (fig. 14-4). El lugar de unión de la acetilcolina al receptor nicotínico está localizado en las interfases de las subunidades, pero de las cinco interfases, sólo la α-δ y la α-γ son capaces de unir ligandos en el músculo.

El análisis de las secuencias de las subunidades ha sugerido, basándose en estudios de hidrofobicidad, que cada una está compuesta por un extremo hidrófilo N-terminal en el exterior, seguido por tres regiones hidrófobas (M_1, M_2, M_3) a partir del residuo 200, un bucle hidrófilo citoplásmico seguido de un cuarto (M_4) dominio hidrófobo, para finalizar en un segmento C-terminal en el exterior de la membrana. Resultados de estudios de afinidad y mutagénesis dirigida confirman el papel crítico del segmento hidrófobo M_2 de cada una de las subunidades en la conformación del canal, de modo que se propone que este dominio transmembrana de cada una de las subunidades está dirigido hacia el interior de la estructura pentamérica que adopta el receptor, conformando el canal propiamente dicho. Del mismo modo, se ha podido establecer que las subunidades α son fundamentales para la fijación de agonistas y antagonistas competitivos (residuos Cys192-193), así como α-toxinas. Puesto que cada receptor presenta dos subunidades α, se necesitan dos moléculas de acetilcolina para su activación, ejerciendo entre ellas un fenómeno de cooperación positiva, como han puesto de manifiesto estudios electrofisiológicos y de fijación de radioligandos. Otros dos residuos (Cys128 y Cys142) están presentes en posiciones homólogas en todas las subunidades nicotínicas y su mutación origina la abolición de la respuesta a la acetilcolina, por lo que igualmente deben desempeñar un papel importante en la estructura terciaria, que delimitaría la funcionalidad del receptor. En cambio, los antagonistas no competitivos bloquean la funcionalidad del canal uniéndose a residuos diferentes de los anteriores y se sitúan en el interior del poro.

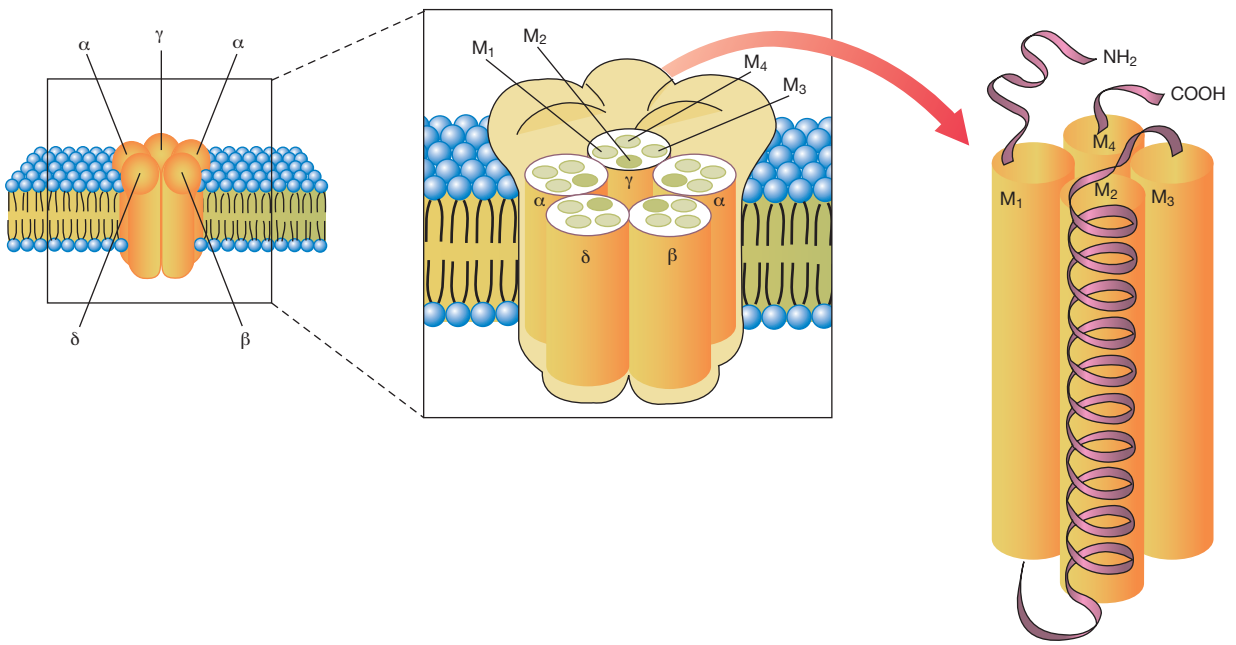


Figura 14-4. Modelo de receptor nicotínico.

Los receptores nicotínicos se encuentran en la membrana de la placa motora, en la membrana de las células ganglionares simpáticas y parasimpáticas, y en muy diversas localizaciones del SNC. Los datos farmacológicos y las técnicas moleculares aplicadas a la farmacología han demostrado la existencia de tres subtipos: el NM o receptor nicotínico muscular, que se encuentra en la placa motriz, cuyos antagonistas más específicos son la tubocurarina y la α-bungarotoxina (v. cap. 18); el subtipo NN o receptor nicotínico neuronal periférico, que está presente en ganglios vegetativos y en células cromafines de la médula suprarrenal, cuyo antagonista más específico es el trimetafán (v. cap. 18), y el receptor nicotínico neuronal central, localizado en diversas zonas del SNC (v. amplia explicación en el cap. 25), con varios antagonistas, con selectividad parcial.

Recientemente, el comité encargado de la clasificación de los receptores nicotínicos de la International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) ha recomendado una nueva clasificación y nomenclatura de los receptores nicotínicos, basada en la composición de la subunidad α que predominantemente contienen, y así se denominan: α_1, α_2, α_3, α_4, α_5, α_6, α_7, α_8, α_9 y α_{10}. El receptor α_1 se correspondería con el NM y el α_3 con el NN. El α_7 se correspondería con el denominado receptor neuronal sensible y el α_7 con el insensible a α-bungarotoxina. El α_8 se ha descrito exclusivamente en las aves. La mayor parte de ellos cuentan con agonistas y antagonistas selectivos.

La clonación molecular de los receptores nicotínicos permite clasificar las subunidades que los componen en dos grandes subfamilias. La familia de las subunidades α toma su base en la homología con la subunidad α del receptor muscular (NM); contiene los residuos Cys192 y Cys193 que, como se ha descrito, son los lugares de fijación de la acetilcolina.

La segunda familia está compuesta por las subunidades β (o no α) que carecen de los residuos Cys192-193, que estaría formada por la subunidad β_1 del receptor muscular (NM) y las subunidades β_2, β_3 y β_4 del receptor neuronal (tanto central como periférico) que presentan escasa homología con el anterior. A esta familia pertenecen también las subunidades γ, δ y ε del receptor muscular (NM), cuyos homólogos neuronales no han sido hallados. Los receptores musculares presentan sólo ligeras variantes en la composición de sus subunidades (γ, δ y ε) según si el músculo es embrionario, adulto o está denervado, como ya hemos mencionado. En cambio, los receptores neuronales presentan numerosas composiciones posibles, puestas de relieve por inmunocitoquímica y electrofisiología, aunque no todas son funcionales. Por ejemplo, pentámeros homooligoméricos de α_7, α_8 o α_9 forman receptores funcionales. La clasificación farmacológica de estos receptores se irá completando a medida que se conozcan cuáles de las combinaciones posibles están presentes y son funcionalmente activas. El significado funcional de todas estas variantes de receptores nicotínicos neuronales centrales es desconocido. De hecho, y con la excepción de las células de Renshaw de la médula espinal, no existen sinapsis nicotínicas rápidas en el SNC (a diferencia de su comportamiento en los ganglios o en la placa motora), de modo que la acción de la acetilcolina al parecer está mediada más bien por la activación de los receptores muscarínicos. Se especula con la posibilidad de que los receptores nicotínicos neuronales participen en los procesos de neurotransmisión excitadora, mediante una activación presináptica, incrementando la liberación de neurotransmisor, o que participen en el desarrollo sináptico, o en procesos de modulación temporal del propio receptor (v. cap. 25).

3. Receptores muscarínicos

3.1. Clasificación e identificación

Los receptores muscarínicos son elementos esenciales de la transmisión colinérgica de muchos procesos fisiológicos. En el

SNC hay pruebas de su implicación, además de la neurotransmisión, en el control motor, la regulación de la temperatura, la regulación cardiovascular y en la memoria. En el SNV periférico están presentes en los ganglios vegetativos y plexos nerviosos, y participan en la contracción del músculo liso, la génesis y la conducción de estímulos cardíacos, y secreciones exocrina y endocrina. Las primeras indicaciones de la existencia de distintos tipos de receptores muscarínicos fueron las acciones cardioselectivas de la gallamina. La introducción del antagonista pirenzepina en la década de 1970 para el tratamiento de la úlcera péptica, con escasos efectos secundarios en otros órganos, indicaba la selectividad de algunos receptores en territorios específicos e inició un proceso de diferenciación de subtipos de receptores que culminó con la clonación de cinco subtipos moleculares: M_1 a M_5 (fig. 14-5). Todos ellos presentan una estructura molecular enteramente diferente de la de los nicotínicos. Pertenecen a la familia de receptores de membrana que presentan siete dominios transmembranales, asociados a proteínas G (v. cap. 3, II).

Son proteínas glucosiladas, con tamaños moleculares que oscilan entre 51 y 66 kD, codificadas por secuencias de entre 460 (M_1) y 590 (M_3) aminoácidos. Su extremo aminoterminal se encuentra en el exterior y el carboxiloterminal en el interior citoplásmico, y tiene un gran tercer bucle intracitoplásmico que es el responsable del reconocimiento y la activación de las proteínas G. Los determinantes de especificidad para la fijación del agonista estarían distribuidos en los diferentes segmentos transmembranales, presentando una perfecta conservación en todos los subtipos y conformando tridimensionalmente una rueda, donde estos residuos conservados se dispondrían hacia el interior, mientras que los no conservados se situarían hacia el exterior en contacto con la bicapa lipídica. De este modo, los 30-47 residuos con potencialidad de formar enlaces por puentes de hidrógeno se situarían uno frente a otro en torno a un gran hueco central. Análogamente a lo que sucede con el receptor adrenérgico (v. cap. 16), los residuos implicados en la fijación del ligando podrían ser la Tyr529 y la Tyr533 del VII segmento transmembranal, y la Tyr148 y ácido Asp147 del III.

El descubrimiento de más subtipos de los farmacológicamente previstos estimuló el estudio del papel funcional de cada uno de ellos (tabla 14-1). Sin embargo, a pesar de los notables avances conseguidos con técnicas moleculares, los resultados aportados por las técnicas farmacológicas están limitados por la ausencia tanto de agonistas como de antagonistas altamente selectivos para cada subtipo, lo que dificultaba precisar la implicación funcional y características farmacológicas de algunos subtipos; pero la disponibilidad de modelos animales en los que se ha eliminado de forma selectiva *(knock-out)* uno de los genes de los cinco subtipos está permitiendo avanzar en el conocimiento fenotípico que corresponde a cada receptor. Recientemente se han incorporado al arsenal farmacológico nuevos antagonistas potencialmente útiles (darifenacina, guanil pirenzepina, PD102807) y dos potentes toxinas provenientes del veneno de las serpientes Mamba verde (MT3) y Mamba negra (MT7), y que parecen ser potentes y selectivos antagonistas de receptores M_4 y M_1, respectivamente.

Los cinco subtipos de receptores muscarínicos se encuentran distribuidos en neuronas del SNC, repartidos de forma irregular, ubicados en zonas neuronales, dendritas y terminaciones axónicas tanto de neuronas colinérgicas como no colinérgicas (v. cap. 25). Dentro del SNV, en las *neuronas ganglionares*, incluidas las de los plexos mientéricos de la pared

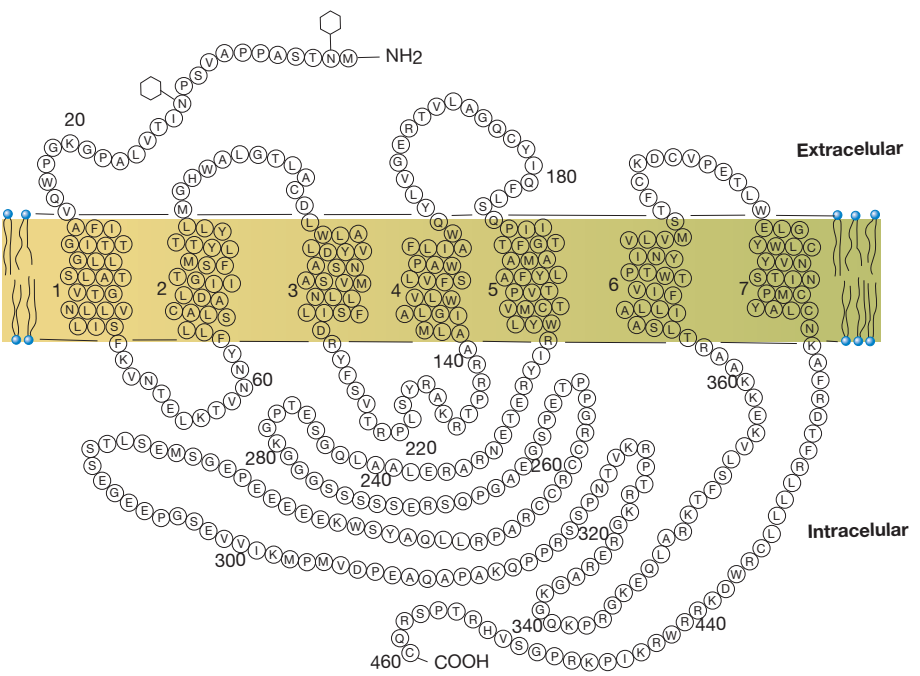


Figura 14-5. Estructura de un receptor muscarínico M_2.

Tabla 14-1. Caracterización de receptores muscarínicos

Nomenclatura	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Proteína G acoplada	$G_{q/11}$	$G_{i/o}$	$G_{q/11}$	$G_{i/o}$	$G_{q/11}$
Mecanismo efector	PLC, IP_3, DAG	AC(–)	PLC, IP_3, DAG, NO	AC(–)	PLC, IP_3, DAG
Respuestas funcionales principales	Inhibición de corriente M	Apertura canales de K^+	Contracción de músculo liso	Inhibición de canales de Ca^{2+}	
		Descenso en fuerza de contracción y frecuencia cardíacas	Secreción glandular Vasodilatación mediada por NO		
Gen	*M_1*	*M_2*	*M_3*	*M_4*	*M_5*
Tamaño de la proteína					
Humano	460 aa	466 aa	590 aa	479 aa	532 aa
Rata	460 aa	466 aa	589 aa	478 aa	531 aa

AC: adenilil ciclasa; DAG: diacilglicerol; IP_3: inositol 1,4,5-trifosfato; PLC: fosfolipasa C.

gástrica, se encuentran preferentemente receptores M_1. En los *tejidos periféricos,* los receptores M_2 predominan en el corazón (nodos sinoauricular y auriculoventricular, y musculoauricular) y, en mucho menor grado, en otras células musculares lisas, así como en forma de autorreceptores y heterorreceptores en terminaciones nerviosas. Los receptores M_3 se encuentran principalmente en células secretoras, en células musculares lisas y en células del endotelio vascular. Los M_4 están presentes en neuronas ganglionares, vasos deferentes, útero y también se han descrito en glándulas secretoras y músculo liso. Los M_5 son los menos numerosos: se aprecian en el cerebro (neuronas dopaminérgicas), y en el músculo liso de arterias y arteriolas cerebrales y extracerebrales. La distribución de estos receptores en el SNC se analiza en el capítulo 25.

3.2. Consecuencias funcionales de la activación

A pesar de su obvia diversidad funcional, todos los subtipos de receptores muscarínicos ejercen sus efectos a través de proteínas G (tabla 14-1). Dependiendo de la naturaleza de la proteína G, esta interacción activa el sistema de segundos mensajeros a través de tres vías fundamentales: inhibición de la enzima adenilil ciclasa, estimulación de la hidrólisis de fosfoinosítidos y regulación de la apertura de un canal iónico. De acuerdo con el sistema preferente de activación, se ha clasificado a los receptores en dos grandes subgrupos: *a)* $M_1/M_3/M_5$ están acoplados a la estimulación de fosfolipasa C (PLC) y para los M_1 también a la MAP cinasa, operando por un grupo de proteínas G insensibles a la toxina *pertussis* (PTX), denominadas proteínas $G_{q/11}$, y *b)* M_2/M_4, cuyas acciones están mediadas por proteínas G sensibles a PTX (G_i y G_o). No obstante, son cada vez más evidentes las excepciones a esta generalización, por lo que es posible que la activación de un sistema u otro dependa de qué tipo de proteína G o isoforma está expresada en la célula en cuestión (fig. 14-6).

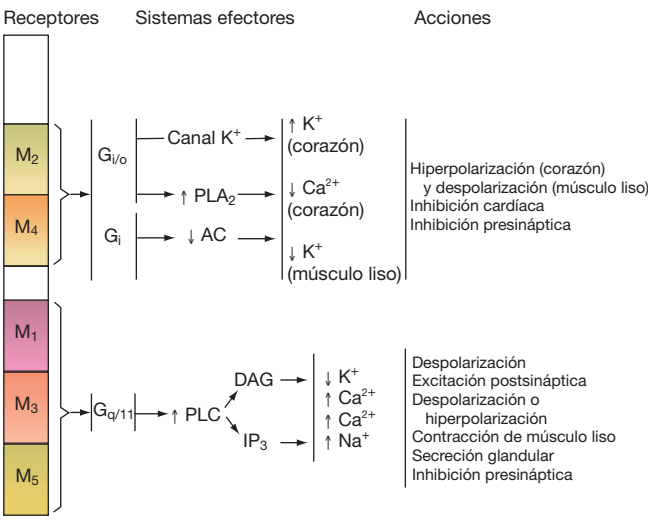


Figura 14-6. Activación de receptores muscarínicos y sus consecuencias celulares y fisiológicas. AC: adenilil ciclasa; DAG: diacilglicerol; IP_3: inositol trifosfato; M1-M5: receptores muscarínicos; PLA_2: fosfolipasa A_2; PLC: fosfolipasa C. (Modificada de Goyal.)

Aunque inicialmente se consideró la activación de la subunidad α de la proteína G como la desencadenante de los procesos moleculares de respuesta, actualmente se acepta que las subunidades β y γ pueden producir igualmente la activación de PLC, de los canales de K^+ cardíacos e incluso de los canales de Ca^{2+} neuronales dependientes de voltaje. No está definida con exactitud la asociación entre un determinado receptor muscarínico y una determinada proteína G, si bien al parecer existe cierta correlación.

En las células de los *nodos cardíacos y del músculo cardíaco,* la estimulación de sus receptores M_2 produce hiperpolarización de la membrana y reducción de la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Hay tres posibles mecanismos para producir esta acción: *a)* inhibición de la activación de la adenilil ciclasa y, por lo tanto, de los niveles de AMPc, lo que reduce la activación de la proteincinasa A y la fosforilación activadora de los canales de Ca^{2+}. Así, disminuye la entrada de Ca^{2+} y la con-

tracción cardíaca; *b)* la proteína $G_{i/o}$ activa directamente canales de K^+ mediante la subunidad β/γ (v. cap. 3) y, al facilitar la conductancia de K^+, provoca su salida con la consiguiente hiperpolarización, y *c)* activación de la fosfolipasa A_2 que, mediante la producción de derivados eicosanoides del ácido araquidónico, aumente la conductancia al K^+.

En las *células musculares lisas,* donde predominan los receptores M_3, la activación muscarínica estimula principalmente proteínas $G_{q/11}$ que desencadenan la activación de la PLC, con la consiguiente producción de IP_3 e IP_4 (movilización de Ca^{2+}) y de diacilglicerol (activación de PKC). La consecuencia fundamental es la contracción muscular. Constituye una excepción, sin embargo, el músculo liso vascular porque intervienen mecanismos endoteliales vasodilatadores como el denominado **factor relajador derivado de endotelio** (EDRF), que se ha identificado como **óxido nítrico** (NO), el cual se forma a partir de aminoácidos como la arginina (v. cap. 21). El NO activa la guanilil ciclasa (v. caps. 3 y 21), que provoca relajación muscular y, como consecuencia, vasodilatación.

En las *células exocrinas* predominan los receptores M_3, por lo que las consecuencias moleculares de su activación son idénticas a las recién descritas; la activación de procesos dependientes de Ca^{2+} promueve el mecanismo secretor. Lo mismo ocurre en las células β del páncreas. La secreción gástrica, sin embargo, difiere por cuanto depende principalmente de la activación colinérgica de neuronas ganglionares y en ellas predomina la acción activadora de los receptores M_1; de hecho, su antagonista más específico, la pirenzepina, se caracteriza por reducir la secreción gástrica (v. cap. 44).

La acción muscarínica en la *transmisión nerviosa* es muy importante, dada la abundancia de receptores en el SNC y en los ganglios vegetativos. Existen respuestas de carácter excitador, probablemente debidas a la activación de receptores M_1 y M_3, y de carácter inhibidor por activación de receptores M_2. Téngase presente que una misma neurona puede tener receptores de carácter excitador e inhibidor.

a) Las respuestas *excitadoras* se deben a una reducción de la conductancia del K^+, reducción que se produce por tres mecanismos diferentes: *α)* cierre de los canales de K^+ «de fondo», responsable del potencial de membrana de reposo; *β)* cierre de un canal de potasio dependiente de voltaje, responsable de la denominada corriente M: su cierre provoca una despolarización lenta, una descarga y la facilitación de descargas repetidas, y *γ)* antagonismo del canal de K^+ dependiente de Ca^{2+}, responsable de la hiperpolarización pospotencial: este antagonismo acorta la fase de hiperpolarización y facilita la descarga repetida.

b) Las respuestas *inhibidoras* se deben principalmente a la activación de canales de K^+ y producción de hiperpolarización. A lo anterior debe añadirse la existencia de receptores muscarínicos en las propias terminaciones presinápticas, tanto en las sinapsis neurona-neurona como en las terminaciones neurona-célula muscular.

La activación de la adenilil ciclasa como mecanismo de transducción de receptores muscarínicos activadores (fundamentalmente M_1), que implicaría el acoplamiento a una proteína G_s, es un tema controvertido. Es posible que el aumento del AMPc no sea debido al aumento de la actividad de adenilil ciclasa, sino a mecanismos indirectos.

III. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN MUSCARÍNICA

Dado que no existe un número importante de fármacos agonistas con selectividad por un subtipo determinado de re-

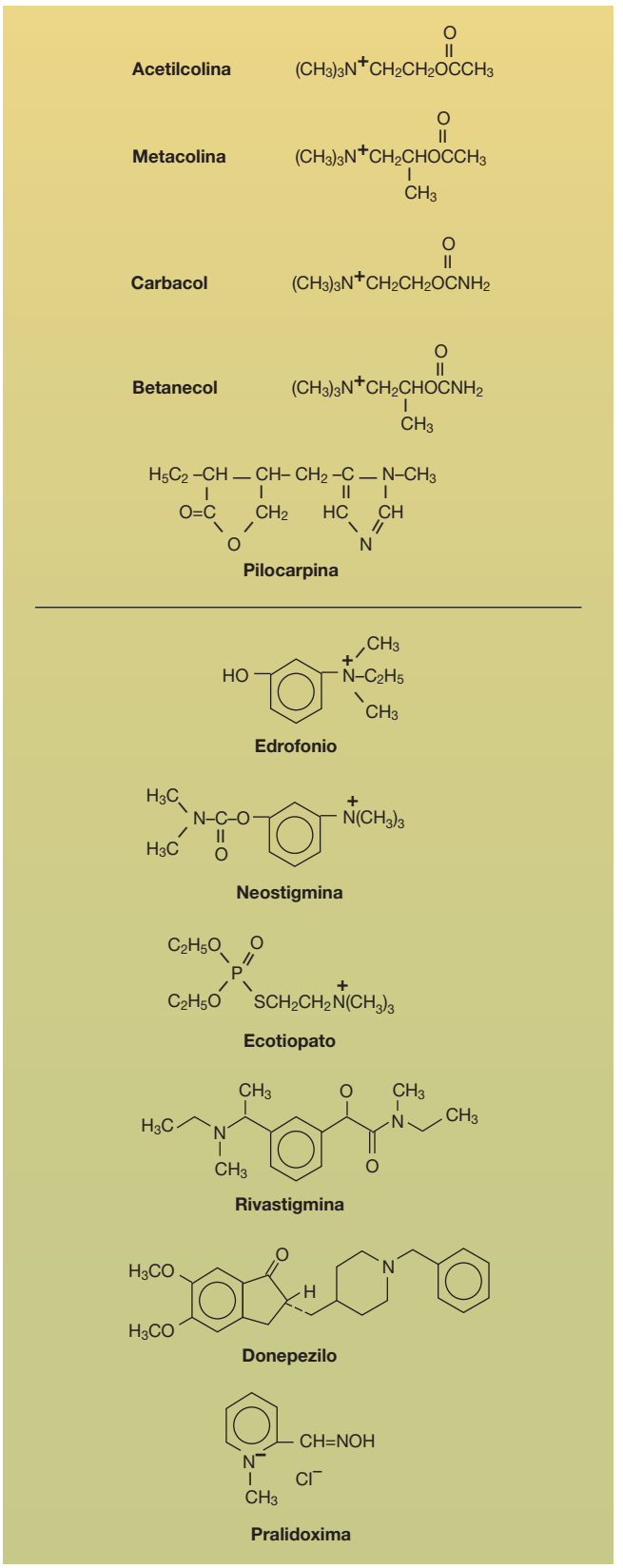


Figura 14-7. Fármacos colinérgicos de acción directa e indirecta.

ceptores muscarínicos, los agonistas muscarínicos se clasifican, en función de sus mecanismos de acción, en dos grandes grupos (fig. 14-7):

a) De acción directa: activan directamente los receptores muscarínicos. Dentro de este grupo se subdividen en función de su estructura química en:

α) Ésteres de la colina. Modificaciones de estos compuestos, como es la metilación en posición β, disminuyen las acciones nicotínicas de estos ésteres. Pueden ser de dos tipos:

— Ésteres de colina y ácido acético: **acetilcolina** y su análogo β-metilado **metacolina.**
— Ésteres de colina y ácido carbámico, que confieren a la molécula una alta resistencia a la hidrólisis por la AchE, con lo que se incrementa la duración de acción. A este grupo pertenecen el **carbacol** y su análogo β-metilado **betanecol.**

β) Alcaloides naturales y sus derivados sintéticos. Pueden ser de dos tipos:

— Con un nitrógeno cuaternario: **muscarina.**
— Con un nitrógeno terciario: **pilocarpina, arecolina** y su derivado sintético **aceclidina.**

γ) Fármacos de síntesis: **oxotremorina** y **xanomelina** (que muestra una cierta selectividad por los receptores M_1). En la actualidad se han sintetizado nuevos agonistas parcialmente selectivos de receptores M_1, las denominadas series AF (AF702B, AF267B, AF150S), que tienen potencial terapéutico y están siendo evaluados en comparación con inhibidores de AchE.

b) De acción indirecta. Son fármacos que inhiben a la AchE, por lo que producen un incremento de la concentración de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas; por lo tanto, van a activar tanto receptores muscarínicos como nicotínicos. Dentro de este grupo se encuentran: **fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, edrofonio, tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, ecotiopato, paratión** y **paraoxón.**

A. FÁRMACOS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

El fármaco tipo de este grupo es la **acetilcolina** y las acciones farmacológicas descritas a continuación se refieren a ella. Cuando se considere conveniente, se incluyen algunas acciones específicas de otros agonistas muscarínicos.

1. Acciones farmacológicas

Son la consecuencia de la activación de receptores colinérgicos, sean periféricos o centrales, muscarínicos o nicotínicos. Es importante tener en cuenta que, a la vez que estos fármacos ejercen acciones farmacológicas directas, pueden desencadenar otras indirectas de carácter reflejo. En la tabla 14-2 se resumen y especifican los principales efectos de cada éster de la colina, la preponderancia relativa de sus acciones muscarínicas y nicotínicas, así como su susceptibilidad a la colinesterasa.

1.1. Sistema cardiovascular

La acetilcolina produce, por su acción directa, las siguientes acciones: reducción de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo), descenso en la velocidad de conducción, sobre todo en el nodo sinoauricular y en el auriculoventricular, disminución de la fuerza de contracción cardíaca, en mayor grado sobre el músculo auricular que sobre el ventricular, y vasodilatación generalizada a nivel arteriolar. Todos estos efectos son de carácter muscarínico, ya que son bloqueados por atropina. En su mayor parte, se deben a la activación de receptores postsinápticos, pero en el corazón también pueden deberse a la inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina en fibras adrenérgicas.

Las acciones de la acetilcolina sobre el corazón son las siguientes:

a) Nodo sinoauricular. Reduce la velocidad de despolarización de la fase 4 del potencial de acción cardíaco, con lo que se reduce la despolarización espontánea diastólica. Esto hace que se tarde más tiempo en llegar al valor umbral para el disparo del potencial de acción cardíaco y se produzca bradicardia.
b) Músculo auricular. Acorta la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, reduciendo la fuerza de contracción ya

Tabla 14-2. Acciones farmacológicas de los principales fármacos agonistas muscarínicos

	Susceptibilidad a la AchE	Acciones farmacológicas				
		Cardiovasculares	Gastrointestinales	Vías urinarias	Pupila	Nicotínicas
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	++
Betanecol	−	±	+++	+++	++	−
Carbacol	−	+	+++	+++	++	+++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+
Muscarina	−	++	+++	+++	++	−
Pilocarpina	−	+	+++	+++	++	−

que, a través de receptores M_2, hiperpolariza el músculo auricular. La velocidad de conducción no se modifica o se incrementa ligeramente (debido a un mayor reclutamiento de canales de Na^+ por la hiperpolarización producida).

c) Nodo auriculoventricular y sistema de Purkinje. Incrementa notablemente el período refractario, lo que puede causar bloqueos completos de conducción, en especial tras la administración sistémica de grandes dosis de colinomiméticos.

d) Músculo ventricular. Aunque la inervación colinérgica es escasa y dirigida principalmente al sistema de conducción, produce un efecto inotrópico negativo leve, que se hace más evidente cuando el tono adrenérgico es alto, ya que la acetilcolina interfiere en la fosforilación de proteínas intracelulares responsables de la contracción cardíaca.

La acción cardiovascular más sensible de la acetilcolina es la dilatación arteriolar, que se extiende prácticamente a todos los lechos vasculares, incluidos el coronario y el pulmonar, a pesar de que carecen de inervación colinérgica directa. Este efecto está mediado por receptores M_3 localizados en las células endoteliales que, tras ser activados, producen óxido nítrico, que es el responsable de la vasodilatación; pero si el endotelio está lesionado, la acetilcolina estimula receptores que se encuentran en las células del músculo liso vascular y produce vasoconstricción. Dosis pequeñas de acetilcolina producen exclusivamente hipotensión y taquicardia refleja; dosis progresivamente mayores reducen la frecuencia cardíaca (por su acción sobre el nodo sinoauricular). En general, la acción es breve a causa de la rápida hidrólisis por la AchE. Si hay bloqueo muscarínico (p. ej., presencia de atropina), la acetilcolina a grandes dosis sólo puede ejercer su acción nicotínica, que se manifiesta en forma de activación ganglionar, estimulación de fibras posganglionares simpáticas y liberación de adrenalina en la médula suprarrenal, lo que ocasiona hipertensión arterial y taquicardia.

1.2. Aparato gastrointestinal

El carbacol, el betanecol, la metacolina y la pilocarpina aumentan la actividad motora y secretora en todo el aparato (v. caps. 43 y 44). Activan en mayor grado las glándulas salivales y gástricas que las pancreáticas o las del intestino. El aumento de peristaltismo y la relajación de esfínteres pueden producir, a dosis elevadas, una brusca aceleración del tránsito intestinal, con heces diarreicas y dolores cólicos. Estas acciones gastrointestinales se observan de forma inconsistente tras la administración de *acetilcolina*, debido, probablemente, a la rápida hidrólisis que sufre el fármaco por la BuChE plasmática.

1.3. Vías urinarias

El carbacol y el betanecol estimulan de forma selectiva el detrusor y relajan el trígono y el esfínter de la vejiga urinaria, al tiempo que incrementan la presión máxima de micción voluntaria, favoreciendo la misma.

1.4. Vías respiratorias

La mayor densidad de receptores muscarínicos se encuentra en el músculo liso bronquial, en menor grado en los bronquiolos proximales y están ausentes en los distales. Su activación por fármacos agonistas muscarínicos produce broncoconstricción acusada, con signos de tiraje y ruidos respiratorios. Estimulan las células mucosas y serosas de las glándulas de la submucosa, incrementando la secreción de líquido, iones y glucoproteínas en la tráquea y en los bronquios.

1.5. Sistema ocular

Cuando se administran agonistas muscarínicos en el saco conjuntival, contraen el músculo ciliar y el músculo liso del esfínter del iris, lo que provoca miosis. Ambos efectos contribuyen a facilitar el drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm, reduciendo la presión de líquido en la cámara anterior del ojo.

1.6. Sistema nervioso central

Los ésteres de la colina son moléculas cargadas positivamente, por lo que atraviesan con dificultad la BHE y sus efectos centrales son escasos. En cambio, los alcaloides, como la pilocarpina y la oxotremorina, alcanzan el cerebro produciendo toxicidad caracterizada por temblor, espasticidad y ataxia.

1.7. Glándulas exocrinas

Los agonistas colinérgicos estimulan la secreción de glándulas sudoríparas, salivales, digestivas y bronquiales. Sobre todo la pilocarpina, pero también la muscarina y la arecolina, producen una sudoración profusa (diaforesis) y notable sialorrea.

2. Características farmacocinéticas

Los ésteres de la colina se absorben mal por vía oral y se hidrolizan en el propio tubo digestivo. La velocidad de hidrólisis depende de la resistencia a la AchE. Sin embargo, la absorción intestinal de *betanecol* y *carbacol* es suficiente para producir efectos generales. Por otro lado, los alcaloides se absorben en el tubo digestivo en suficiente cantidad para que, administrados por vía oral en dosis adecuadas, puedan provocar un cuadro tóxico de carácter colinérgico.

3. Reacciones adversas

La activación generalizada de los receptores muscarínicos en los diversos órganos y tejidos constituye la base de los abundantes efectos secundarios de estos fármacos. Pueden producir náuseas, vómitos, dolor subesternal, disnea por constricción bronquial, bloqueos de conducción intracardíaca, diaforesis, dolor epigástrico, espasmos intestinales, dificultad de acomodación ocular, cefalea, salivación, etc. Todos estos efectos son bloqueados por la atropina (0,5-1,0 mg por vía intramuscular o intravenosa).

Un caso particular de intoxicación colinérgica lo constituye la ingestión de setas, especialmente *Amanita muscaria* y aquellas pertenecientes al género *Inocybe*. La intoxicación se caracteriza por un cuadro agudo de hiperactividad colinérgica muscarínica, cuyos síntomas aparecen de 30 a 60 min tras la ingestión, y consisten en un cuadro de sialorrea, diaforesis, náuseas, vómitos, cefalalgia, trastornos visuales, cólicos, diarrea, broncoespasmo, taquicardia, hipotensión y *shock*. El cuadro se controla con atropina, 1-2 mg por vía intramuscular cada 30 min. La intoxicación por *Amanita muscaria,* por su bajo contenido en muscarina, no produce efectos tóxicos muscarínicos importantes, sino que las acciones tóxicas se deben a sustancias isoxazólicas de acción alucinógena, lo cual provoca irritabilidad, desasosiego, ataxia, alucinaciones y delirio; el tratamiento requiere benzodiazepinas y medidas complementarias de apoyo. En este caso, la administración de atropina puede agravar el delirio.

B. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Como su nombre indica, estos fármacos ejercen su mecanismo de acción inhibiendo la enzima que hidroliza la acetilcolina. Además, algunos, como la galantamina, parecen fijarse a un lugar alostérico del receptor nicotínico de acetilcolina, incrementando su efecto.

1. Características químicas

Se agrupan en tres clases:

a) Derivados carbámicos: son ésteres del ácido carbámico y alcoholes que poseen un nitrógeno terciario o cuaternario (fig. 14-7). Unos son de aplicación clínica, como **fisostigmina** o **eserina, prostigmina** o **neostigmina, piridostigmina** y **rivastigmina.** En cambio, otros son de aplicación agrícola, como los insecticidas **carbaril** y **baigón,** que son muy liposolubles.

b) Alcoholes simples con nitrógeno cuaternario: **edrofonio.**

c) Compuestos organofosforados: poseen un radical O = P o S = P que, a diferencia de los anteriores compuestos, inactiva la AChE de forma irreversible por fosforilación. En su mayoría son muy liposolubles, propiedad de la que deriva su toxicidad. Unos tienen utilidad clínica en aplicación tópica conjuntival: **ecotiopato, isoflurofato;** en cambio, otros se emplean como insecticidas: **paratión** y **paraoxón,** que son tiofosfatos que se activan en el organismo al transformarse en derivados fosfato y cuyo interés en farmacología humana viene dado por la toxicidad que son capaces de producir.

d) Otros. Estructuras químicas muy variadas que poseen actividad anticolinesterásica, como la **galantamina** (un alcaloide terciario), otras con un radical acridina, como la **tacrina,** o con un radical piperidínico, como el **donepezilo.**

2. Mecanismo general de acción

Como se ha explicado, la acetilcolina es hidrolizada rápidamente por la AchE (80-150 μs) mediante un proceso sucesivo de acetilación de la enzima, separación de la colina y separación del grupo acetilo. Por definición, los inhibidores de la AchE interfieren en este proceso al interactuar con la enzima e inactivarla, pero lo consiguen por mecanismos algo diferentes. De la intensidad con que se fijan a la enzima y de la rapidez con que revierte espontáneamente dicha fijación dependen la intensidad y la duración de la acción anticolinesterásica.

El edrofonio y la tacrina se fijan al lugar de fijación de la colina en la enzima y el donepezilo (otro inhibidor irreversible) se fija al centro activo de la enzima.

La fisostigmina, la neostigmina y otros carbamatos como la rivastigmina se fijan en el lugar aniónico y esterásico de forma similar a como lo hace la acetilcolina, pero la enzima es carbamilada en lugar de acetilada. El enlace covalente de la enzima carbamilada es mucho más resistente a la hidrólisis que la acetilada, por lo que tarda más tiempo en regenerarse: de 30 min a 6 h.

Los compuestos organofosforados se fijan al lugar esterásico formando un enlace covalente entre el fósforo y la enzima, de extraordinaria estabilidad y difícilmente hidrolizable. La inactivación dura cientos de horas. En las primeras horas, la hidrólisis es inducible por compuestos del tipo de las oximas (v. más adelante) pero, pasadas algunas horas, la unión se hace irreversible y la recuperación de la actividad anticolinesterásica ha de esperar a que se sinteticen nuevas moléculas de enzima.

Algunos inhibidores de la AchE pueden también inhibir la BuchE. Esto puede dotarles de un perfil específico de acción, en especial a los inhibidores que actúan en el SNC. Sus implicaciones clínicas se analizarán en el capítulo 34.

3. Acciones farmacológicas

Derivan de la propiedad fundamental de inhibir la inactivación de la acetilcolina en los sitios donde ésta se libere fisiológicamente, tanto en el SNC como en las terminaciones nerviosas periféricas, somáticas o vegetativas; por lo tanto, puede producir los siguientes efectos: *a)* estimulación de los receptores muscarínicos en los órganos efectores vegetativos; *b)* estimulación, seguida de depresión o parálisis, de todos los ganglios vegetativos y de la musculatura esquelética por activación nicotínica, y *c)* estimulación con depresión posterior ocasional, de receptores colinérgicos centrales. Su acción, por lo tanto, es de carácter colinérgico, pero resulta afectada por algunos factores: *a)* la capacidad de los compuestos para atravesar membranas: la fisostigmina, la galantamina y los organofosforados no poseen nitrógeno cuaternario, por lo que se absorben con facilidad, atraviesan la BHE y ejercen efectos en el SNC, mientras que la neostigmina y el edrofonio no lo hacen, y *b)* la capacidad de activar directamente receptores nicotínicos, tanto en ganglios como en órganos efectores (p. ej., placa motriz del músculo esquelético). Lógicamente, la atropina bloqueará las acciones muscarínicas de estos compuestos sobre las células efectoras inerva-

das por el vegetativo, así como en las regiones corticales y subcorticales del SNC donde predominan los receptores muscarínicos. De igual modo bloqueará alguna de las acciones excitadoras en ganglios vegetativos, puesto que ahí participan tanto receptores muscarínicos como nicotínicos.

3.1. Placa motriz

A concentraciones bajas o moderadas aumentan y prolongan las acciones de la acetilcolina liberada en las terminaciones motoras, lo que permite uniones sucesivas del neurotransmisor a los receptores nicotínicos. Esta acción farmacológica permite restablecer una adecuada transmisión sináptica en aquellos casos en los que una sustancia antagonista (p. ej., curare; v. cap. 18) interfiere en la unión de la acetilcolina a su receptor o porque existen anticuerpos que bloquean los receptores nicotínicos *(miastenia gravis)*. No obstante, en ausencia de alteraciones de la transmisión sináptica en la placa motora, la inhibición de la AchE alarga la vida media del potencial de placa motora y conduce a una desincronización entre los potenciales de placa y la génesis del potencial de acción, que se traduce en la aparición de fasciculaciones musculares. A dosis mayores, el tiempo de permanencia de la acetilcolina en la sinapsis es mayor y produce, inicialmente, una despolarización sostenida de la fibra muscular que conlleva a una parálisis permanente de tipo despolarizante. Si esta situación se mantiene, puede llegar a activar antidrómicamente la motoneurona y ampliar la acción a toda la unidad motora, aumentando así la extensión y la intensidad de las fasciculaciones.

Algunos inhibidores de la AchE con amonio cuaternario, como la neostigmina, son capaces de inducir contracción directa del músculo esquelético que aparece incluso en músculos denervados.

3.2. Ojo

Aplicados tópicamente sobre la conjuntiva provocan hiperemia conjuntival, miosis y contracción del músculo ciliar, de lo que resulta un bloqueo de la acomodación con la consiguiente dificultad para enfocar en visión cercana. Si la presión intraocular está elevada, suele disminuir como resultado de la facilitación del flujo de salida del humor acuoso.

3.3. Aparato digestivo y genitourinario

Estimulan el tono y el peristaltismo a todos los niveles: tercio inferior del esófago, estómago, intestino delgado y grueso. Se cree que estas acciones derivan de la inhibición de la hidrólisis de la acetilcolina proveniente tanto de terminaciones preganglionares en el plexo de Auberbach como posganglionares a nivel de las fibras musculares lisas. Esta capacidad de estimular el tono y peristaltismo intestinales hace que estos fármacos sean utilizados en caso de íleo paralítico, aunque su sobredosificación pueda llegar a producir cuadros diarreicos y dolores de tipo cólico. Por otra parte, incrementan la secreción gástrica, efecto que disminuye tras vagotomía bilateral. En las vías urinarias aumentan el peristaltismo de los uréteres y estimulan la contracción del detrusor, facilitando la micción en casos de atonía vesical.

3.4. Sistema cardiovascular

A dosis bajas, el efecto predominante tiene lugar sobre el corazón: bradicardia moderada, reducción de la contractilidad auricular y muy pequeña de la ventricular, que se debe fundamentalmente a la potenciación de las acciones vagales por estos compuestos. A dosis altas, la acción cardíaca es más intensa, con fuerte reducción del gasto cardíaco e hipotensión arterial por vasodilatación debida a inhibición de los centros vasomotores medulares.

3.5. Sistema nervioso central

Sólo actúan los que penetran la BHE (fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y organofosforados). Dosis pequeñas provocan desincronización del electroencefalograma, activación generalizada y aumento de la situación de vigilia. Esta estimulación ha sido aprovechada en terapéutica para incrementar la actividad colinérgica cuando está disminuida patológicamente por pérdida de neuronas colinérgicas (v. cap. 34, enfermedad de Alzheimer) o cuando se intenta incrementar la función de los sistemas colinérgicos (p. ej., ciertos casos de amnesia). De hecho, desde la introducción del primer agente inhibidor de la colinesterasa en 1997, este grupo de fármacos se han considerado como los agentes de primera elección en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada, especialmente donepezilo, rivastigmina y galantamina. Todos ellos han demostrado una eficacia similar tanto en la mejora de la función cognitiva como en las actividades de la vida diaria y del comportamiento. Sin embargo, el donepezilo muestra mejor tolerabilidad, y la rivastigmina y la galantamina presentaron con mayor frecuencia efectos secundarios tipo náuseas, vómitos y diarrea. Dosis elevadas provocan estimulación central generalizada, tóxica, que termina en parálisis de los centros bulbares.

3.6. Órganos diversos

Aumentan el tono de los bronquiolos y estimulan la secreción traqueobronquial. Asimismo, estimulan la secreción de las glándulas sudoríparas, lagrimales, salivales y acinopancreáticas. En los ganglios vegetativos, a dosis pequeñas facilitan la transmisión tanto simpática como parasimpática, mientras que a dosis altas la bloquean como consecuencia de la despolarización permanente de carácter nicotínico.

4. Características farmacocinéticas

El edrofonio y los carbamatos cuaternarios neostigmina y piridostigmina son poco liposolubles. Por eso, su biodis-

ponibilidad por vía oral es baja e irregular (10-30% para la piridostigmina) y no atraviesan la BHE. Existe, además, una mala correlación entre las dosis y las concentraciones plasmáticas alcanzadas, de forma que, para una misma dosis, la concentración plasmática varía entre cuatro y siete veces.

La fisostigmina, en cambio, por ser un carbamato terciario, posee una elevada liposolubilidad que hace que, incluso tras la instilación conjuntival, puedan aparecer síntomas de toxicidad en el SNC si no se previene la absorción por la mucosa nasal presionando el conducto nasolagrimal. Destaca la variación en el comienzo de acción y en la duración del efecto: el edrofonio actúa con gran rapidez, pero durante muy poco tiempo, mientras que la piridostigmina actúa durante más tiempo (3-6 h); ésta es una de las razones por las que suele ser de elección en tratamientos crónicos como en la miastenia *gravis*. Los carbamatos, usados como insecticidas, se absorben mal a través de la piel, son relativamente estables en solución acuosa y se metabolizan por esterasas inespecíficas y por la colinesterasa. La semivida biológica depende principalmente de la estabilidad del complejo inhibidor-enzima.

Los organofosforados se absorben muy bien por todas las vías, incluida la piel. Son relativamente menos estables que los carbamatos cuando se disuelven en agua y tienen una semivida en el ambiente menor que la de otros insecticidas halogenados como el DDT. El ecotiopato es una excepción: es polar y muy estable en solución acuosa, por lo que su acción oftálmica por vía conjuntival dura muchas horas. La penetrabilidad de estos compuestos los hace muy peligrosos y tóxicos; llegan al SNC, donde ejercen acciones muy tóxicas.

La hidrólisis de los organofosforados en el organismo se debe a la acción de las esterasas A o paraoxonasas, enzimas no relacionadas estructuralmente con las colinesterasas que no forman productos intermedios estables con los organofosforados.

El donepezilo, la rivastigmina y la galantamina se absorben relativamente bien por vía oral y atraviesan la BHE, por lo que es posible administrarlos por vía oral para incrementar la actividad colinérgica en el SNC. No obstante, la presencia de comida reduce la biodisponibilidad de la galantamina. Las propiedades farmacocinéticas del donepezilo, rivastigmina y galantamina se describen con detalle en el capítulo 34.

5. Reacciones adversas

5.1. Descripción de las reacciones e intoxicación

Conviene distinguir entre reacciones adversas e intoxicación.

Las *reacciones adversas* aparecen con dosis terapéuticas y consisten en una extensión de los efectos colinérgicos en los diversos órganos. Aparecen con mayor frecuencia en el tratamiento de la *miastenia gravis* cuando se aumentan las dosis con rapidez o se quiere conseguir una plena recuperación de la fuerza muscular. Esto origina una crisis colinérgica con fasciculaciones musculares, que pueden llegar a producir parálisis muscular y la muerte por parada respiratoria. También producen palidez, sudoración, miosis, salivación, constricción bronquial, vómitos, diarrea y debilidad muscular, hasta el punto de que puede parecer una crisis miasténica (v. más adelante). Entonces es preciso suspender la dosificación y administrar atropina.

La *intoxicación grave* con anticolinesterásicos (habitualmente organofosforados) afecta gravemente a la transmisión en la placa motora y provoca signos de activación de receptores muscarínicos y nicotínicos en los diversos órganos, en los ganglios y en el SNC.

En la *intoxicación aguda,* los síntomas dependen de la vía de entrada.

a) Exposición a vapores, aerosoles o inhalación de estos agentes. Los primeros efectos secundarios que aparecen son los oculares y respiratorios. Entre los primeros están la intensa miosis, dolor ocular, congestión conjuntival, reducción de la visión, espasmo ciliar y dolor de las cejas. Aparecen rinorrea, hiperemia de vías respiratorias altas, opresión del tórax, sibilancias y *roncus* por broncoconstricción y secreciones bronquiales.

b) Ingestión oral. Los síntomas son gastrointestinales con náuseas, vómitos, anorexia, cólicos y diarrea.

c) Vía percutánea. Las primeras manifestaciones suelen ser sudoración local y fasciculaciones de áreas próximas.

Tras estos síntomas iniciales, las acciones muscarínicas ocasionan sialorrea, defecación y micción involuntarias, sudoración, epífora, erección del pene, bradicardia e hipotensión. Las acciones nicotínicas provocan fasciculaciones involuntarias y dispersas, sensación de fatiga, debilidad y, por último, parálisis, que llega a afectar a los músculos respiratorios. En el SNC provocan confusión, ataxia, farfulleo, pérdida de reflejos, respiración de Cheyne-Stokes, convulsión generalizada, coma y parálisis respiratoria bulbar.

En la *intoxicación crónica,* los organofosforados pueden provocar intoxicación crónica en forma de una polineuropatía tardía con degeneración distal o desmielinización de algunos axones sensoriales y motores en nervios periféricos y en la médula espinal. Clínicamente se manifiesta como neuropatía motora con parálisis flácida y debilidad muscular. Parece estar relacionada con una esterasa diferente de la AchE que se denomina esterasa tóxica, que ya ha sido clonada, aunque de momento se desconocen su sustrato natural y su función fisiológica.

5.2. Tratamiento de la intoxicación y reactivación de la enzima

El tratamiento tiene tres objetivos:

a) Medidas de apoyo. Estas medidas consisten en terminar con la absorción del tóxico (lavado de piel y mucosas, lavado gástrico), mantener libres las vías respiratorias mediante aspiración bronquial, proporcionar respiración asistida y oxígeno, y tratar las convulsiones o del choque, si las hubiere.

b) Antagonizar las acciones muscarínicas. Los efectos derivados de la hiperactivación de receptores muscarínicos son bien controlados con atropina, tanto los de localización periférica como central. Las dosis han de ser elevadas, pudiendo controlar su actividad mediante el grado de dilatación pupilar. La dosis inicial es de 2-4 mg por vía intravenosa o intramuscular, seguida de 2 mg cada 5-10 min hasta que desaparezcan los síntomas muscarínicos o aparezcan signos de intoxicación atropínica. Durante el primer día de tratamiento puede ser necesario llegar hasta una dosis acumulada de 200 mg. La atropina, sin embargo, es inútil para revertir la parálisis de la musculatura esquelética y los efectos derivados de la hiperactividad nicotínica, tanto periférica como central.

c) Reactivación de la AchE. Esto se consigue con las **oximas,** cuyos representantes son la **pralidoxima** (fig. 14-8), la **obidoxima** y la **diacetil monoxima.** Poseen un grupo oxima (= NOH) que tiene gran afinidad por el átomo de fósforo, consiguiendo la hidrólisis de la enzima fosforilada y la recuperación de la enzima. Pero si el organofosforado ha actuado demasiado tiempo, la fosforilación es irreversible y resiste la acción de la oxima; esto explica que sólo sea eficaz el empleo de las oximas en las primeras 12 h tras la intoxicación. Las oximas no antagonizan la intoxicación por inhibidores carbamilesterásicos, más rápidamente hidrolizables. La pralidoxima no atraviesa la BHE, por lo que su acción regenerante se limita a los receptores nicotínicos de la placa motora y no a la acción tóxica en el SNC. Esto obliga a utilizar elevadas dosis de atropina que bloqueen los receptores muscarínicos centrales y periféricos. La pralidoxima se emplea en infusión intravenosa, 1-2 g en 15-30 min. La obidoxima es más potente y consigue un mayor grado de reactivación de la AchE; se emplea a la dosis de 3-6 mg/kg, en inyección intravenosa durante 5-10 min. La diacetilmonoxima penetra la BHE y reactiva la enzima en el SNC; la dosis es de 1 g por vía intravenosa (200 mg/min).

C. APLICACIONES CLÍNICAS

a) En la *parálisis motora* postanestésica debida a la acción mantenida de paralizantes musculares de tipo no despolarizante, se emplean anticolinesterásicos: neostigmina (1-3 mg por vía intravenosa) o edrofonio (0,5 mg/kg, por vía intravenosa, repitiéndolo según se considere necesario). Suele asociarse un agente antimuscarínico para antagonizar los efectos colinérgicos vegetativos.

b) En la *miastenia gravis*, que es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a los receptores nicotínicos de la placa motora y se suele acompañar de tumores tímicos. Cursa con debilidad e importante fatiga del músculo estriado.

Los autoanticuerpos ocupan los receptores nicotínicos, por lo que la enfermedad se asemeja a una parálisis por curare (v. cap. 18) que es remontable con anticolinesterásicos. La utilización de estos fármacos debe completarse con otras medidas, entre las que predominan la timectomía y la utilización de inmunosupresores (v. cap. 24). Entre éstos se encuentran: los corticoides, fundamentalmente prednisona, que se administra inicialmente a una dosis de 15 a 20 mg/día y que se incrementa hasta una dosis máxima de 50 a 60 mg/día; la azatioprina (dosis inicial 50 mg/día hasta 2 a 3 mg/kg/día), que ejerce su acción citotóxica fundamentalmente sobre las células T, y la ciclosporina (5 mg/kg/día).

En cuanto a los fármacos anticolinesterásicos, el edrofonio, de acción corta, se utiliza sólo para establecer el diagnóstico, pues la recuperación de la fuerza muscular es inmediata, y para resolver el diagnóstico diferencial entre una crisis miasténica y una crisis colinérgica, ya que resolverá la primera y agravará fugazmente la segunda. Se administra a la dosis de 2 mg por vía intravenosa; si no hay respuesta en 30 s, se administra otra dosis de 3 mg y, si tampoco la hay, una tercera de 5 mg. El tratamiento de la enfermedad se lleva a cabo con neostigmina, piridostigmina o ambenonio. La acción de la neostigmina es más corta (tabla 14-3), pero a veces más intensa, por lo que se prefiere su administración en el momento del despertar. La administración de piridostigmina se inicia con una dosis de 30-60 mg cada 4-8 h, que se va ajustando hasta alcanzar una dosis que oscila ampliamente de un enfermo a otro: entre 30 y 180 mg cada 3-6 h. La neostigmina se inicia a la dosis de 7,5-15 mg por vía oral, cuatro veces al día, y se aumenta de forma paulatina hasta alcanzar 120-180 mg/día;

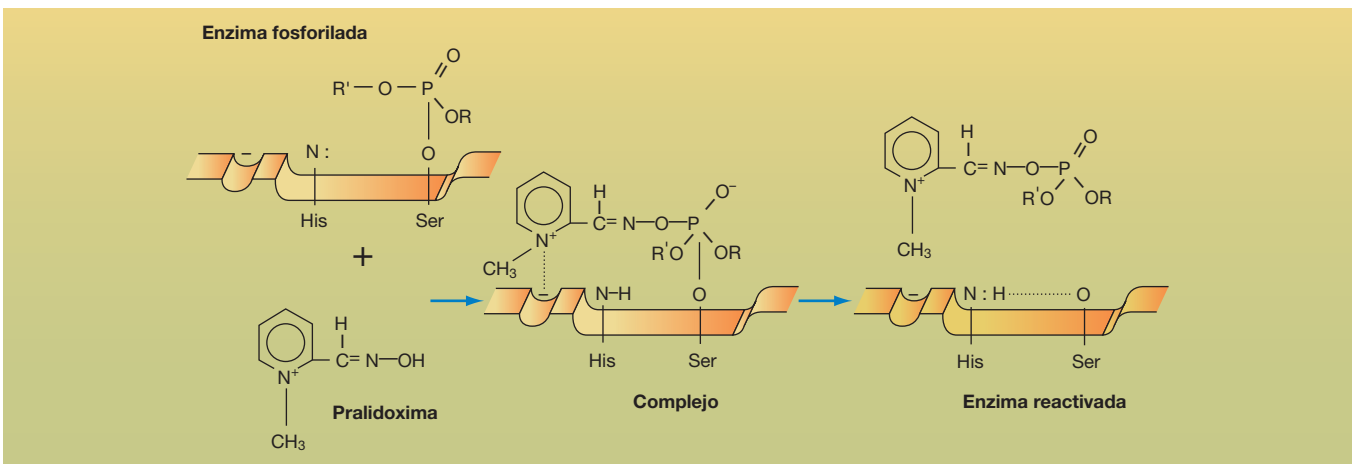


Figura 14-8. Reactivación de la acetilcolinesterasa fosforilada, mediante la acción de una oxima.

Tabla 14-3. Utilización de anticolinesterásicos en la *miastenia gravis*

	Vía	Comienzo de la acción	Duración de la acción	Utilización clínica
Edrofonio	Intravenosa	30-60 s	2-4 min	Como diagnóstico: 2 mg seguidos de 8 mg a los 30 s
Piridostigmina	Oral	10-30 min	3-6 h	300-1.200 mg/día, en 3-4 dosis
Neostigmina	Oral	10-20 min	3-4 h	120-180 mg/día, en 3-6 dosis
	Parenteral		2 h	0,5-2 mg = 30 mg por vía oral; en crisis
Ambenonio	Oral	20-30 min	4 h	15-100 mg/día, en 3-4 dosis

Equivalencias: oral: 15 mg de neostigmina = 60 mg de piridostigmina = 25 mg de ambenonio. Parenteral: 1 mg de piridostigmina = 0,5 mg de neostigmina.

los intervalos entre dosis son muy variables, pero en general oscilan entre 2 y 4 h. Por vía parenteral y en urgencias las dosis son menores (tabla 14-3). Si aparecen signos de hiperactividad muscarínica es preciso utilizar atropina, que no interfiere en la acción nicotínica.

c) En el *íleo paralítico, distensión abdominal postoperatoria, atonía y retención gástrica,* siempre que no exista obstrucción mecánica, se emplea el éster de colina betanecol (v. cap. 43). Pueden administrarse 10-25 mg por vía oral, tres o cuatro veces al día antes de las comidas. Cuando la retención es completa se requiere la vía subcutánea, porque el fármaco no se absorbe de forma adecuada en el tubo digestivo. También puede ser útil en el íleo adinámico causado por tóxicos y en casos de megacolon congénito. La neostigmina también es eficaz en caso de íleo, a la dosis de 0,5-1 mg por vía subcutánea o 15 mg por vía oral (v. cap. 43).

En el *reflujo gastroesofágico* y la *gastroparesia* puede ser de segunda elección si los procinéticos cisaprida o metoclopramida fracasan o no están indicados (v. cap. 43).

En la *atonía vesical, retención urinaria postoperatoria* o *posparto*, en algunos casos de *vejiga hipotónica*, de origen miógeno o neurógeno, que cursan con retención urinaria y vaciamiento insuficiente de la vejiga, también se emplea el betanecol cuando no hay obstrucción orgánica. En la retención aguda se inyectan 2,5 mg por vía subcutánea, que pueden repetirse 30 min después si es necesario. El betanecol intensifica las contracciones del detrusor después de una lesión raquídea, cuando está intacto el reflejo vesical, y se ha observado algún beneficio en la parálisis sensorial o motora parcial de la vejiga. La neostigmina también es útil a las dosis antes señaladas.

d) Glaucoma. Esta enfermedad se caracteriza por un incremento de la presión intraocular que termina por lesionar el nervio óptico y provocar ceguera. En el momento actual es la causa más frecuente de ceguera en el mundo. En función del origen de la disminución del drenaje del humor acuoso, se clasifica en: congénito, de ángulo cerrado (más común entre los asiáticos) y de ángulo abierto (más común entre los caucásicos).

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad son: *a)* antagonistas β-adrenérgicos (v. cap. 17), como **timolol** (no selectivo) o **betaxolol** (β_1-selectivo), que aplicados tópicamente pueden reducir la producción de humor acuoso hasta en un 40%; *b)* inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la **acetazolamida** (v. cap. 47) (500 a 1.000 mg/día) y otros inihibidores de uso tópico, como **brinzolamida** o **dorzolamida,** que reducen en un 25% la presión intraocular sin efectos sistémicos; *c)* los agonistas colinérgicos, que facilitan el drenaje provocando miosis, como **pilocarpina** (2-4%) cada 15 min durante 1 h y después cada 2-3 h, **carbacol** al 3% o **acetilcolina** al 1%; *d)* los α_2-adrenérgicos **apraclonidina** (0,5-1%) y **brimonidina** (0,2%), y *e)* el **latanoprost** (0,005%), que es un derivado de la prostaglandina $PGF_{2\alpha}$.

e) Intoxicación por antimuscarínicos. Fármacos de muy variados grupos terapéuticos se caracterizan por compartir la acción antimuscarínica: atropina y derivados, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y ciertos antipsicóticos, a dosis altas, pueden producir intoxicación atropínica con signos periféricos y centrales. El fármaco más adecuado para controlar la intoxicación es la fisostigmina (0,5-2 mg repetidos a intervalos de 5-10 min según se requiera), ya que llega también al SNC.

f) Enfermedad de Alzheimer. Es una enfermedad degenerativa que se caracteriza por la progresiva pérdida de la función cognitiva y alteración del comportamiento, afecta a un elevado número de personas y tiene una incidencia que se incrementa con la edad (desde un 0,5% a los 65 años hasta un 8% a los 85 años). Los principales fármacos que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son algunos inhibidores de la AchE. En la actualidad se utilizan donepezilo (10 mg/día), rivastigmina (6 a 12 mg/día) y galantamina (8-24 mg/día). La utilización de estos compuestos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se analiza con detalle en el capítulo 34.

BIBLIOGRAFÍA

Albuquerque BX. Neuronal nicotinic receptors: function, modulation and structure. Semin Neurosci. 1995;7:91-103.

Alward WLM. Medical management of glaucoma. N Engl J Med. 1998; 339:1298-307.

Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. Annu Rev Neurosci. 1993;16:73-94.

Andrinolo D, Michea LF, Lagos N. Toxic effects, pharmacokinetics and clearance of saxitoxin, a component of paralytic selfish poison (PSP), in cats. Toxicol. 1999;37:447-64.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD005593.

Bradley KN. Muscarinic toxins from the green mamba. Pharmacol Ther. 2000;85:87-109.

Calakos N, Scheller RH. Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. Physiol Rev. 1996;76:1-29.

Caufield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors. Pharmacol Rev. 1998; 50:279-90.
Changeux JP, Edelstein SJ. Allosteric receptors after 30 years. Neuron. 1998;21:959-80.
De Camilli P, Takei K. Molecular mechanisms in synaptic vesicle endocytosis and recycling. Neuron. 1996;16:481-6.
Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 1994;330:1797-810.
Duclert A, Changeux JP. Acetylcholine receptor gene expression at the developing neuromuscular junction. Physiol Rev. 1995;75:339-68.
Eglen RM, Watson N. Selective muscarinic receptor agonists and antagonists. Pharmacol Toxicol. 1996;78:59-67.
Felder CC, Kanterman RY, Ma AL, Axelrod J. A transfected M_1 muscarinic acetylcholine receptor stimulates adenylate cyclase via phosphatidylinositol hydrolysis. J Biol Chem. 1989;264:20356-62.
Felder CC. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. FASEB J. 1996;9:619-25.
Glynn P. Neural development and neurodegeneration: two faces of neuropathy target esterase. Prog Neurobiol. 2000;61:61-74.
Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. Trends Pharmacol Sci. 2006;27:428-91.
Hallet M. One man's poison. Clinical applications of botulinum toxin. N Engl J Med. 1999;341:118-20.
Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). N Engl J Med. 2001;344: 488-93.
Heinrich R, Wenzel B, Elsner N. A role for muscarinic excitation: control of specific singing behavior by activation of the adenylate cyclase pathway in the brain of grasshoppers. Proc Natl Acad Sci. 2001;98:9919-23.
Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. Curr Pharm. 2006;12: 3573-81.
Kirchhausen T. Clathrin adaptors really adapt. Cell. 2002;109:413-6.
Koelle GB. Pharmacology of organophosphates. J Appl Toxicol. 1994;14: 105-9.
Lukas RJ, Changeux JP, Le Novere N, Alburquerque EX, Balfour DJ, et al. International Union of Pharmacology: XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. Pharmacol Rev. 1999;51:397-401.
Massoulie J, et al. Molecular and cellular biology of cholinesterases. Prog Neurobiol. 1993;41:31-91.
Matthews G. Neurotransmitter release. Annu Rev Neurosci. 1996;19:219-35.
Numa S, Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Furutami Y, et al. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1983;48(Pt 1):57-69.
Okuda T, Haga T, Kanai Y, Endou H, Ishihara T, Katsura I. Identification and characterization of the high-affinity choline transporter. Nature Neurosci. 2000;3:120-5.
Parsons SM. Transport mechanisms in acetylcholine and monoamine storage. FASEB J. 2000;14:2423-34.
Reyero M, Cacho E, Martínez A, Vázquez J, Marina A, Fraga S, et al. Evidence of saxitoxin derivatives agents in the 1997 mass mortality of monk seals in the Cape Blanc Peninsula. Nat Toxins. 1999;7:311-5.
Riedel WJ, Van Praag HL. Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. CNS Drugs. 1995;3:245-52.
Rogers GA, Kornreich WD, Hand K, Parsons SM. Kinetic and equilibrium characterization of vesamicol receptor-ligand complexes with picomolar dissociation constants. Mol Pharmacol. 1993;44:633-42.
Rossetto O, Montecucco C. Peculiar binding of botulinum neurotoxins. ACS Chem Biol. 2007;2:96-8.
Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. Am J Ther. 2006;13:516-26.
Schafer DA. Coupling actin dynamics and membrane dynamics during endocytosis. Curr Opin Cell Biol. 2002;14:76-81.
Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. Physiol Rev. 2000;80:717-66.
Schiavo G. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. Nature. 1992;359: 832-5.
Simpson LL. Identification of major steps in botulinum toxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:167-93.
Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. Nature. 2006;440:448-55.
Sudhoff TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. Nature. 1995;375:645-53.
Taylor P, Radic Z. The cholinesterases: from genes to proteins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1994;34:281-321.
Usdin TB. Molecular biology of the vesicular ACh transporter. Trends Neurosci. 1995;18:218-24.
Wess Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:423-50.

15 Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos

V. Ceña e I. Posadas

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Concepto y mecanismo de acción

Los fármacos antagonistas muscarínicos son sustancias que inhiben de forma preferente y competitiva los receptores colinérgicos muscarínicos, tanto en células que habitualmente reciben inervación colinérgica como en las que no la reciben, pero poseen dicho tipo de receptores. Esta selectividad de acción se puede perder por dos razones: por la utilización de dosis muy elevadas con las que se alcanza el bloqueo de receptores nicotínicos o por modificaciones químicas (ciertos compuestos con un amonio cuaternario) en su estructura, capaz de producir un bloqueo de receptores nicotínicos a concentraciones próximas a las que bloquean los receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos localizados en los diversos territorios muestran diferente sensibilidad a la acción bloqueadora de un inhibidor.

Tomando como prototipo a la atropina, que muestra similar afinidad por todos los subtipos de receptores muscarínicos, el orden de aparición de efectos farmacológicos tras la administración sistémica de concentraciones crecientes de fármaco es el siguiente: glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas; músculo liso vascular y sistema de conducción del corazón; músculo liso ocular; tubo digestivo y vías urinarias, y, finalmente, glándulas de secreción gástrica y receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos. Esta secuencia de efectos se debe probablemente, no tanto a la selectividad de la atropina para bloquear de manera preferente a un tipo u otro de receptores muscarínicos, ya que este fármaco no muestra selectividad por ningún tipo de receptores (tabla 15-1), sino al grado de predominio del tono parasimpático fisiológico, como determinante de una función específica, y a la participación de reflejos endógenos.

Asimismo, la identificación de los diversos subtipos de receptores muscarínicos (descritos en el cap. anterior) permitiría diseñar fármacos con afinidad por uno u otro subtipo, lo que, potencialmente, permitiría una selectividad del efecto farmacológico y de la finalidad terapéutica con que se utilice. No obstante, salvo en el caso de algunos fármacos, como la pirenzepina o la telenzepina que muestran una cierta selectividad por los receptores M_1, triptamina por el receptor M_2 o darifenazina por el receptor M_3, el resto de los bloqueantes muscarínicos carecen de selectividad con relevancia clínica (tabla 15-1).

Por último, conviene indicar que existen fármacos pertenecientes a otros grupos terapéuticos, como algunos antidepresivos o antiarrítmicos, que también pueden bloquear receptores muscarínicos, como se describe en otros capítulos.

2. Clasificación y características químicas

La clasificación química de los antagonistas muscarínicos se realiza en función de tres propiedades: *a)* su origen (natural, semisintético o sintético); *b)* su estructura química: amina terciaria o amonio cuaternario, y *c)* su selectividad por los diversos tipos de receptores muscarínicos.

a) Origen. En función de su origen, los fármacos antimuscarínicos se clasifican en:

Tabla 15-1. Potencia de los principales antagonistas, expresada como pK_d, determinada en líneas celulares

Subtipo	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Escopolamina	9,7	9,2	9,6	9,2	9,3
(–)Atropina	9,5	9,1	9,4	9,3	9,6
Pirenzepina	7,9-8,2	6,7	6,7-7,1	7,7-8,1	6,2-7,1
AFDX116	6,4-6,7	7,1-7,2	5,9	6,6	6,6
Metroctamina	7,1-7,6	7,8-8,3	6,3-6,9	7,4	6,9-7,2
4-DAMP	8,9-9,2	8-8,4	8,9-9,3	8,9	9
Himbacina	7-7,2	8-8,3	6,9-7,4	8-8,5	6,3
Darifenacina	7,3	7	8,9	7,6	8,1
AFDX384	7,3-7,5	8,2-9	7,2-7,8	8-8,7	6,3

α) Naturales. La **atropina** y la **escopolamina** son los fármacos antimuscarínicos mejor conocidos. Ambos son alcaloides naturales, ésteres del ácido trópico y de una base nitrogenada terciaria (fig. 15-1): la tropina en el caso de la atropina o dl-hiosciamina (se encuentra en las plantas *Atropa belladonna* y *Datura stramorium*), y la escopina en el caso de la escopolamina o l-hioscina (se encuentra en *Hyoscyamus niger*).

β) Sintéticos o semisintéticos. Se incluyen, entre otros: **homatropina, metescopolamina, butilescopolamina, otilonio, pimaverio, ipratropio, tiotropio, tropicamida, benzotropina, diciclomina, tolterodina, pirenzepina, telenzepina, tripitamina** y **darifenacina.**

b) Estructura química. La estructura química es relevante puesto que determina tanto su farmacocinética como la posible localización de su acción en determinados órganos:

α) Estructura terciaria. Estos compuestos se absorben mejor en el tubo digestivo; algunos actúan de forma más selectiva sobre receptores muscarínicos situados en la fibra muscular lisa y atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que algunos de ellos muestran propiedades antiparkinsonianas. Se incluyen en este grupo: **atropina, escopolamina, benzotropina, homatropina, tropicamida, diciclomina, trimebutina, tolterodina, pirenzepina, telenzepina, tripitamina** y **darifenacina.**

β) Estructura cuaternaria. Estos compuestos se absorben peor en el tubo digestivo y atraviesan peor la BHE. Por ello, algunos presentan una acción más circunscrita al aparato digestivo o, cuando se administran mediante inhaladores, al aparato respiratorio. No obstante, tras la administración parenteral, estos compuestos producen un mayor bloqueo de la transmisión ganglionar que los antagonistas de estructura terciaria. Se incluyen en este grupo: **metescopolamina, butilescopolamina, ipratropio, tiotropio** y **trospium.**

c) Selectividad por los diversos tipos de receptores muscarínicos:

α) No selectivos. Son aquellos fármacos que no muestran selectividad para bloquear algún subtipo de receptores muscarínicos (tabla 15-1). Se incluyen aquí: **atropina, escopolamina, benzotropina, diciclomina, tropicamida, tolterodina, homatropina, metescopolamina, butilescopolamina, ipratropio** y **tiotropio.**

β) Selectivos. Son aquellos fármacos que muestran un cierto grado de selectividad por subtipos de receptores muscarínicos: **pirenzepina** y **telenzepina** por receptores M_1; **tripitamina** por M_2 y **darifenacina** y **solifenacina** por M_3.

II. ATROPINA Y ESCOPOLAMINA

1. Acciones farmacológicas

En conjunto se emplea más la atropina que la escopolamina ya que, a las dosis utilizadas clínicamente, apenas tiene efectos centrales.

1.1. Tubo digestivo y vías urinarias

La secreción salival parece estar mediada por receptores M_3 y es muy sensible a los antimuscarínicos que la reducen intensamente, provocando sequedad de boca, que puede ser tan intensa que dificulte el habla o la acción de tragar.

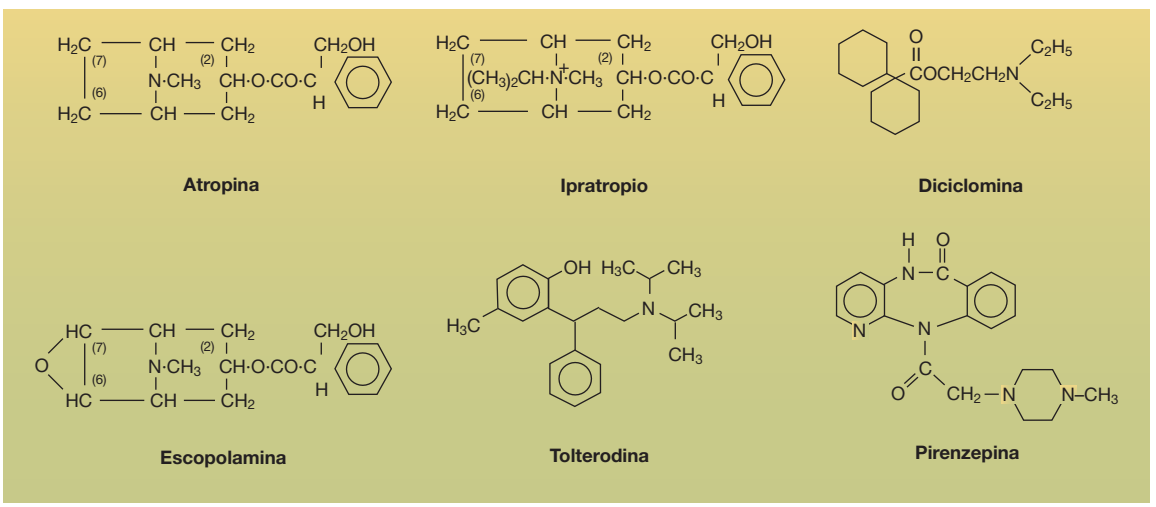


Figura 15-1. Fármacos anticolinérgicos.

En cuanto a la secreción gástrica, la atropina y la escopolamina inhiben la influencia neurógena vagal, en especial en la fase cefálica de la secreción, pero no alteran los efectos de las hormonas gástricas sobre la secreción ácida ni el efecto de los neurotransmisores liberados desde el plexo intramural. Por todo ello, en la práctica, la acción antisecretora ácida de la atropina no tiene utilidad clínica alguna (v. cap. 44).

En el estómago inhiben el tono y el peristaltismo retrasando su vaciado; en los intestinos delgado y grueso reducen el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones, aunque se requieren dosis elevadas para producir este efecto, ya que la actividad motora intestinal no sólo depende de fibras pre y posganglionares colinérgicas, sino que intervienen también otros muchos mediadores químicos (v. cap. 43), por lo que el bloqueo muscarínico sólo tiene un valor muy limitado. En las vías biliares, la inhibición del tono es escasa e inferior a la de otros relajantes directos de la fibra muscular lisa. En las vías urinarias, la acción es débil, y produce dilatación de pelvis, cálices, uréteres y reducción del tono vesical. Este efecto puede ser perjudicial en casos de retención urinaria por hipertrofia de próstata.

1.2. Aparato cardiovascular

Como consecuencia del bloqueo de la influencia vagal sobre los receptores M_2 cardíacos, aumentan la automaticidad del nodo sinusal (SA) y la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular (AV), tanto más cuanto mayor sea el tono vagal basal del individuo; aumenta, por tanto, la frecuencia cardíaca y se acorta el espacio PR del electrocardiograma. La eliminación del tono vagal en el corazón, el incremento de la velocidad de conducción y la disminución del período refractario del nodo AV, efectos todos ellos producidos por la atropina y la escopolamina, contribuyen a aumentar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación o flúter auricular. Por idénticas razones, también puede mejorar el estado clínico de los pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten bradicardia sinusal o bloqueo AV. También bloquean las respuestas cardíacas reflejas mediadas por el vago, así como el predominio vagal que pueda surgir como consecuencia de un bloqueo β-adrenérgico previo.

Con frecuencia, dosis pequeñas ocasionan inicialmente bradicardia de corta duración, que se atribuyó a un proceso inicial de activación del receptor. Sin embargo, se provoca también bradicardia con pirenzepina a dosis que no afectan el receptor M_2. En la actualidad, la bradicardia inicial se interpreta como la consecuencia de un bloqueo de receptores M_1 situados en terminaciones parasimpáticas, cuya función es inhibir la liberación de acetilcolina; el bloqueo de receptores M_1 bloquearía su efecto inhibidor, facilitando finalmente la liberación de acetilcolina.

La acción directa sobre los vasos es escasa y variable dada la pobre inervación parasimpática que reciben. No obstante, la atropina es muy eficaz para revertir la vasodilatación producida por los ésteres de colina. Dosis altas pueden producir vasodilatación inespecífica en áreas cutáneas, lo que origina rubor y calor.

1.3. Sistema ocular

Bloquean las respuestas del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino; en consecuencia, producen dilatación pupilar (midriasis) y paralización de la acomodación (cicloplejía). La visión se hace borrosa, aparece fotofobia y disminuye la respuesta pupilar refleja a la luz y a la convergencia (acomodación). Estas modificaciones de los músculos intrínsecos del ojo pueden provocar una dificultad en el drenaje del humor acuoso del ojo con hipertensión ocular, en particular en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los antagonistas muscarínicos que se utilizan como midriáticos difieren, por tanto, de los simpaticomiméticos en que éstos provocan midriasis sin pérdida del reflejo de acomodación. Los efectos oculares aparecen más lentamente y duran más tiempo que el resto de los efectos atropínicos. Si se aplican atropina o escopolamina directamente en el saco conjuntival, sus efectos se prolongan durante varios días.

1.4. Glándulas secretoras (no digestivas)

A pesar de que las glándulas sudoríparas se encuentran inervadas anatómicamente por nervios simpáticos, las fibras posganglionares utilizan principalmente acetilcolina como neurotransmisor. Por tanto, los antagonistas muscarínicos bloquean la sudoración, lo que origina piel caliente y seca que contribuye a aumentar la temperatura en la intoxicación. Inhiben parcialmente la secreción lacrimal.

1.5. Aparato respiratorio

Reducen la secreción de las glándulas mucosas de las mucosas nasal, faringolaríngea, traqueal y bronquial, lo cual es útil como medicación preanestésica, ya que la aparición de laringoespasmo parece estar muy asociada con la producción de secreciones en las vías respiratorias. No obstante, la depresión de la secreción mucosa y la inhibición de la depuración mucociliar son efectos perjudiciales en pacientes con enfermedades respiratorias. Producen relajación de la musculatura bronquial, debida principalmente al bloqueo de receptores M_3. Dada la participación parasimpática refleja en la respuesta a un número variado de estímulos, los antimuscarínicos, en especial los derivados cuaternarios ipratropio y tiotropio (cuando se administran por inhalación) han mostrado cierta utilidad asociados a fármacos agonistas β_2-adrenérgicos en la terapia del asma bronquial (v. cap. 41).

1.6. Sistema nervioso central

A las dosis habituales, la atropina no afecta de manera significativa a la función del sistema nervioso central (SNC), si bien puede enlentecer el patrón electroencefalográfico. Con dosis más elevadas, la atropina produce excitación central, con nerviosismo, irritabilidad, desorientación, alucinaciones y delirio. Tras dosis muy elevadas, esta estimulación es seguida de depresión central, coma y parálisis bulbar.

La escopolamina, en cambio, a dosis terapéuticas puede producir somnolencia, euforia y amnesia, pero a veces provoca un fenómeno contrario de excitación, desasosiego e incluso delirio, con realización de movimientos estereotipados, sobre todo en situaciones de dolor intenso.

Ambos fármacos pueden interferir ciertos procesos de memoria o en la forma en que se acoplan la recepción de la información, el almacenamiento y su recuperación. Esta acción ocurre con frecuencia en ancianos, incluso con dosis pequeñas, y puede producir perturbación en la atención y la memoria a corto plazo, que puede llevar a confundir el diagnóstico con la aparición de un cuadro de demencia senil (v. capítulo 34). Esto ocurre sobre todo si el paciente toma fármacos que poseen cierta actividad antimuscarínica, como es el caso de los antihistamínicos, neurolépticos clásicos y antidepresivos tricíclicos.

Tanto la atropina como la escopolamina bloquean la transmisión colinérgica en los núcleos vestibulares, lo que explica su poderosa acción anticinetósica y antiemética (v. capítulo 43), y sienta las bases para la utilización de los antagonistas muscarínicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

2. Características farmacocinéticas

Ambos alcaloides se absorben bien en el tubo digestivo ($t_{máx}$ = 1 h), difunden a todos los tejidos, atraviesan la BHE y la barrera placentaria, y aparecen en la leche materna. Penetran también a través de las mucosas, por ejemplo, la conjuntival. Aunque la absorción por la piel es menor, en el momento actual se emplea la *pomada de escopolamina* para conseguir una absorción lenta y mantenida en la prevención de náuseas y vómitos. Los derivados con nitrógeno cuaternario se absorben mucho menos y penetran con dificultad la BHE. La atropina se fija a proteínas en un 50%, presenta una semivida de 2,5 h y se elimina, en su mayor parte, por la orina durante las primeras 12 h. En cuanto a la escopolamina en forma de pomada, la absorción es lenta y constante, asemejándose a una administración intravenosa lenta.

3. Reacciones adversas

Con frecuencia se utilizan fármacos que no son clasificados como estrictamente atropínicos y, sin embargo, poseen actividad antimuscarínica; ellos son precisamente los que, en la práctica, originan con mayor frecuencia problemas iatrogénicos. Se trata de fármacos antihistamínicos H_1, antipsicóticos, antidepresivos y algunos antiarrítmicos. Los niños y los ancianos son los más sensibles a la acción antimuscarínica. Las reacciones adversas se agrupan en dos síndromes: el anticolinérgico periférico y el anticolinérgico central. Ambos aparecen de manera independiente, superponiéndose entre sí los diversos signos de uno y otro cuadro. Se establecen grados según la gravedad del bloqueo, si bien la secuencia de aparición no es fija. La parálisis generalizada de los órganos inervados por los nervios parasimpáticos sugiere el diagnóstico de intoxicación atropínica.

El diagnóstico de confirmación puede establecerse administrando el anticolinesterásico fisostigmina (1 mg por vía intramuscular), de modo que la ausencia de salivación, sudoración e hiperactividad intestinal indicará, con mucha probabilidad, intoxicación con atropina o producto antimuscarínico. En el bloqueo periférico, el primer grado comprende la sequedad de boca y la depresión de la secreción traqueobronquial y sudorípara; en el segundo grado aparecen midriasis, visión borrosa, perturbación de la acomodación y anormalidades en la conducción cardíaca; en el tercero hay retención urinaria e íleo adinámico. En el bloqueo central, el primer grado comprende cambios de humor, ataxia y alteraciones de la marcha; el segundo, distracciones frecuentes, acortamiento en el tiempo de atención y alteraciones de la memoria, y el tercero, desorientación, fabulación y alucinaciones. Con frecuencia estas alteraciones en el anciano son interpretadas como derivadas de su propio envejecimiento y tratadas con antipsicóticos que, por su acción anticolinérgica, agravan el cuadro. En los niños, una dosis de 10 mg de atropina, o incluso menor, llega a ser mortal. En ocasiones, la intoxicación infantil se produce tras la instilación conjuntival y posterior derivación por el conducto nasolagrimal y absorción en la mucosa nasal. También ocurre esto tras la aplicación de antidiarreicos que contienen difenoxilato y atropina (v. cap. 43) o por preparados transdérmicos administrados para prevenir la cinetosis. El tratamiento de la intoxicación aguda requiere lavados gástricos y la utilización de anticolinesterásicos que penetren la BHE; el de elección es la fisostigmina en inyección intravenosa lenta de 1 a 4 mg (0,5 mg en niños), que debe repetirse en 1-2 h, ya que su semivida es corta. En caso de agitación intensa se utiliza diazepam.

III. ANTIMUSCARÍNICOS SEMISINTÉTICOS Y SINTÉTICOS

La intensa actividad antimuscarínica de los alcaloides de la belladona presenta los inconvenientes de su inespecificidad, ya que bloquean poderosamente los receptores M_1, M_2, M_3, M_4 y M_5 (tabla 15-1), y de su accesibilidad a todos los órganos, incluido el SNC.

Por ello se ha realizado un gran esfuerzo en conseguir derivados que presenten una actividad más circunscrita a un órgano determinado y que no penetren en el cerebro. Los órganos o sistemas en que se ha mostrado mayor interés por conseguir una acción más selectiva son: el tubo digestivo, donde se ha tratado de reducir la secreción gástrica o de inhibir el tono y el peristaltismo; el aparato ocular para conseguir midriasis y cicloplejía, y las vías respiratorias para reducir el tono broncoconstrictor o las respuestas constrictoras frente a los estímulos irritativos. De forma

adicional, se ha buscado obtener actividad espasmolítica y buscar selectividad de bloqueo sobre diferentes subtipos de receptores.

1. Ipratropio y tiotropio

Son compuestos de amonio cuaternario que no son selectivos para bloquear los diversos subtipos de receptores muscarínicos, si bien el tiotropio parece tener cierta selectividad por el bloqueo de los receptores M_1 y M_3, y tiene una duración de acción más larga que el ipratropio. La administración por inhalación hace que sus acciones queden confinadas, casi exclusivamente, en las vías respiratorias, donde produce una broncodilatación sostenida cuya intensidad depende del componente colinérgico de la broncoconstricción. Esta acción farmacológica hace que una de sus indicaciones terapéuticas sea su utilización (junto a agonistas β_2-adrenérgicos) en el tratamiento del ataque agudo de asma bronquial (v. cap. 41). Ambos fármacos apenas inhiben el aclaramiento mucociliar, lo que permite utilizarlos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

2. Homatropina y tropicamida

Se utilizan en aplicación tópica con fines oftalmológicos: atraviesan la conjuntiva sin alcanzar concentraciones sistémicas elevadas, a menos que se usen concentraciones excesivamente altas; de este modo, su acción queda limitada al iris y a los músculos de la acomodación.

3. Diciclomina (dicicloverina)

Por su capacidad de relajar la fibra muscular lisa, la diciclomina se puede emplear con fines espasmolíticos; a la acción estricta antimuscarínica suma una acción relajante directa. Cuanto mayor sea este último componente, la acción espasmolítica irá menos acompañada de reacciones secundarias de carácter atropínico.

4. Metilescopolamina y butilbromuro de escopolamina

Para conseguir una acción más selectiva en el tubo digestivo se recurrió a la síntesis de compuestos con nitrógeno cuaternario. Es el caso de la butilescopolamina y la metilescopolamina, que son derivados de la escopolamina. Se caracterizan por presentar menor absorción intestinal, escasa penetración en el SNC y una acción mixta de bloqueo de receptores muscarínicos y nicotínicos. Esta última acción representa mayor capacidad de interferir en la actividad de los plexos vegetativos mientéricos y de los ganglios vegetativos. De hecho, la biodisponibilidad del butilbromuro de escopolamina es inferior al 1%. En consecuencia, parece que consiguen una acción más selectiva en el tubo digestivo, incluida la acción antisecretora gástrica, pero con la contrapartida de producir, a dosis altas y por vía parenteral, mayor grado de hipotensión postural, impotencia y, en casos de intoxicación grave, parálisis muscular. En cambio, no producen signos de intoxicación atropínica de carácter neurológico. En su conjunto, la actividad antiulcerosa ha quedado ampliamente superada por fármacos que actúan por otros mecanismos (v. cap. 44). Se emplean algunos con fines espasmolíticos, solos o asociados con analgésicos menores y otros espasmolíticos de acción directa (v. cap. 43).

5. Tolterodina

Es una amina terciaria sintética que muestra una buena relación entre actividad y efectos secundarios en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Una propiedad sorprendente de la tolterodina es su selectividad por la vejiga urinaria que no se basa en su especificidad para bloquear diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Se absorbe fácilmente por vía oral con una $t_{máx}$ de 1-3 h. Es metabolizada por CYP2D6 en el derivado 5-hidroximetilado, tan activo como la tolterodina; en pacientes con déficit metabólico de CYP2D6, es N-desalquilada por CYP3A, y el metabolito es inactivo. La $t_{1/2}$ es de unas 2-4 h. La dosis es de 2 mg/12 h. Los efectos secundarios son escasos y principalmente de carácter antimuscarínico.

6. Trospium

Es un antagonista muscarínico no selectivo, con un amonio cuaternario en su molécula. Se absorbe mal por vía oral: el pico plasmático ocurre entre las 4 y las 6 h. El 80% del fármaco se excreta por heces como principio activo. No atraviesa la BHE, por lo que no posee efectos secundarios a dicho nivel. Los efectos adversos más comunes son sequedad de boca y estreñimiento.

7. Oxibutinina

Es uno de los fármacos de elección en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Se utiliza en forma de liberación sostenida mediante parches dérmicos, que son tan eficaces como las formas de liberación inmediata, aunque presentan menos efectos secundarios. Éstos son de tipo anticolinérgico, como sequedad de boca (30%), estreñimiento (5%) y cefaleas (5%). Al ser poco selectivo, se han descrito acciones en el SNC, como alteraciones en el electroencefalograma en voluntarios sanos y deficiencias cognitivas leves.

8. Antagonistas selectivos

La **pirenzepina** inició un cambio sustancial en la estrategia de encontrar fármacos anticolinérgicos más selectivos, debido a su acción preferente sobre los receptores M_1. El hecho de que bloquee la secreción gástrica sin necesidad de modificar la frecuencia cardíaca, contra todo pronóstico, promovió la caracterización de los subtipos de receptores muscarínicos. Puesto que las células parietales de la mucosa gástrica, secretoras del ácido gástrico, no presentan especial afinidad por la pirenzepina, la acción antisecretora del fármaco se debe al bloqueo de receptores M_1 en las neuronas posganglionares situadas en los plexos mientéricos. Sus características y su eficacia en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal se estudian en el capítulo 44. La **telenzepina** es un derivado que posee una potencia de 4 a 10 veces mayor que la de la pirenzepina.

La **darifenacina** es un antagonista M_3 selectivo que posee casi 60 veces más selectividad para bloquear este subtipo de receptores muscarínicos. Es bastante eficaz en el tratamiento de la vejiga hiperactiva y presenta pocos efectos secundarios: causa menos sequedad de boca que la oxibutinina y la incidencia de estreñimiento, aunque significativa, raramente causa suspensión del tratamiento.

La **solifenacina** tiene cierta selectividad por el receptor M_3. Es muy lipofílica con excelente absorción oral y elevada unión a proteínas plasmáticas (98%). Se metaboliza en el hígado, aunque el 50% se elimina por el riñón sin metabolizar. Los efectos secundarios son escasos e incluyen sequedad de boca, estreñimiento y visión borrosa. Un aspecto que se debe considerar es que parece alargar el segmento Q-T del electrocardiograma de forma dependiente de la dosis. Este efecto parece deberse a cierta acción sobre receptores cardíacos M_2.

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

a) Bloqueo de la hiperactividad parasimpática. Cuando aparecen signos de hiperactividad parasimpática o se prevé su aparición como resultado de ciertas manipulaciones o intervenciones instrumentales, suele utilizarse el sulfato de atropina, a la dosis de 0,5-1 mg por vía parenteral, o la escopolamina a la dosis de 0,3-0,6 mg. De este modo se evitan reflejos cardiovasculares vagales, hipersecreción traqueobronquial, salival y lagrimal, broncoconstricción, etc. Es frecuente asociar atropina por vía oral en el tratamiento de la miastenia grave con anticolinesterásicos. En caso de sobredosis o de intoxicación con estos compuestos, se utilizará atropina por vía parenteral en la forma indicada en el capítulo 14.

b) Situaciones de hiperactividad gastrointestinal. En general, su eficacia es limitada y se asocian a espasmolíticos de acción directa (v. cap. 43) e incluso a analgésicos menores. Es frecuente entonces recurrir a los derivados de nitrógeno cuaternario. Se usan en situaciones de espasmo agudo (cólicos), en el colon irritable y en situaciones de diarrea incoercible (en ocasiones, la atropina se asocia a un opioide, el difenoxilato; v., sin embargo, los criterios expuestos en el capítulo 43).

c) Vejiga hiperactiva. Es una enfermedad, presente en el 17% de la población mayor de 40 años, que se caracteriza por un incremento en la frecuencia y urgencia en las micciones, así como, en ciertos casos, incontinencia vesical. Se cree que se debe a la presencia de contracciones durante la fase de llenado de la vejiga. Aunque la proporción de receptores M_2:M_3 en la vejiga humana es de 80:20%, el receptor que parece mediar la contracción vesical es el M_3. Para el tratamiento de esta enfermedad, en la actualidad se utilizan tanto oxibutinina como tolterodina, que han mostrado una eficacia equivalente. A estos fármacos se han unido recientemente otros (darifenacina, solifenacina y trospium), que son igual de eficaces y tienen menos efectos secundarios.

d) Anestesia. La atropina se utiliza con gran frecuencia en la medicación preanestésica para impedir la producción de secreciones salivales y traqueobronquiales, y prevenir la aparición de reflejos vagales que pudieran perturbar gravemente el ritmo cardíaco.

e) Aplicaciones oftálmicas. En aplicación tópica se utilizan diversos productos (tabla 15-2) con el fin de producir midriasis, cicloplejía o ambos efectos. La cicloplejía requiere dosis mayores que la midriasis. Se emplean en el tratamiento de iritis aguda, iridociclitis y queratitis, y para permitir la

Tabla 15-2. Características de los efectos oculares farmacológicos provocados por fármacos anticolinérgicos

		Midriasis		Cicloplejía	
	Una gota dilución (%)	Máxima (min)	Recuperación (días)	Máxima (h)	Recuperación (días)
Atropina	1,0	30-40	7-10	1-3	8-12
Ciclopentolato	0,5-1	30-60	1	0,5-1	1
Dibutolina	5-7,5	60	1/4-1/2	1	1/4-1/2
Escopolamina	0,5	20-30	3-5	0,5-1	5-7
Eucatropina	5-10	30	1/4-1/2	—	—
Homatropina	1,0	40-60	1-2	0,5-1	1-2

exploración de la retina y el fondo de ojo. En ocasiones se utilizan de forma alterna con agentes mióticos para desbridar o evitar la aparición de adherencias entre el iris y el cristalino. La producción de cicloplejía es necesaria en el tratamiento de la iridociclitis y la coroiditis, en el postoperatorio de cataratas y para conseguir una medición cuidadosa de los errores de refracción. La duración de los efectos varía según el preparado. En pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho, los anticolinérgicos pueden desencadenar un ataque de glaucoma agudo.

f) Enfermedad cardiovascular. Además de prevenir reflejos vagales, la atropina se emplea en casos de bloqueo AV o de bradicardias de origen vagal. Las dosis iniciales de atropina deben ser bajas (0,2-0,4 mg por vía intravenosa) y, en caso de no obtenerse el efecto deseado, repetirse. En la bradicardia y el bloqueo AV del infarto agudo de miocardio, de origen vagal, deben extremarse las precauciones porque la atropina puede originar taquicardia sin una mejora en la perfusión miocárdica. Es útil en la bradicardia por bloqueo simpático β excesivo, en el reflejo del seno carotídeo hiperactivo y en las bradicardias producidas por agentes colinérgicos o anticolinesterásicos.

g) Enfermedades de ganglios basales y parkinsonismo iatrógeno. En el capítulo 30 se explican las razones y los límites de su eficacia.

h) Cinetosis. Los mareos y vómitos debidos al movimiento y a otras alteraciones vestibulares son unas de las indicaciones más frecuentes y se explican en el capítulo 43. En ellas encuentra su máxima utilidad la aplicación transdérmica de escopolamina.

i) Úlcera gastroduodenal. Las posibilidades y el papel actual de los fármacos anticolinérgicos, en particular la pirenzepina, son muy secundarios como se describe en el capítulo 44. Están contraindicados en los casos de estenosis pilórica, hipertrofia de próstata y reflujo esofágico.

j) Enfermedad respiratoria. Tiene una doble finalidad: reducir secreciones y relajar la broncoconstricción. La reducción de las secreciones de fosas nasales, faringe y vías respiratorias es un tratamiento sintomático particularmente útil en infecciones víricas y bacterianas de las vías respiratorias. De hecho, muchos de los antihistamínicos utilizados en el tratamiento sintomático de las afecciones catarrales deben su eficacia a la acción atropínica que también poseen. La acción broncodilatadora y su eficacia clínica en algunas formas de asma bronquial se detallan en el capítulo 41.

BIBLIOGRAFÍA

Ali-Melkkila T. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. Acta Anaesthesiol Scand. 1993;37:633-42.

Appell RA. Pharmacotherapy of the overactive bladder. Drugs. 2006;66:1361-70.

Eglen RM, Watson N. Selective muscarinic receptor agonists and antagonists. Pharmacol Toxicol. 1996;78:59-70.

Fetscher C. M_3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. Br J Pharmacol. 2002;136:641-4.

La Rovere MT, De Ferrari GM. New potential uses for transdermal scopolamine (hyoscine). Drugs. 1995;50:769-76.

Marken PA. Anticholinergic drug abuse and misuse: epidemiology and therapeutic implications. CNS Drugs. 1996;5:190-8.

Steers WD. Darifenacine: pharmacology and clinical usage. Urol Clin North Am. 2006;33:475-82.

Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. Drugs. 2007;67:1343-57.

Wefer J. Tolterodine: an overview. World J Urol. 2001;19:312-8.

16 Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos

J.A. García-Sevilla y J.J. Meana

I. TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

1. Síntesis de catecolaminas

La adrenalina, la noradrenalina y la dopamina son tres sustancias naturales que componen el conjunto de las catecolaminas, así denominadas por poseer un grupo aromático común 3,4-dihidroxifenilo o catecol y una cadena lateral etilamino con diversas modificaciones. Las tres están íntimamente relacionadas y, de hecho, forman tres eslabones seguidos en la cadena de síntesis. La vía clásica de la síntesis de catecolaminas requiere la actividad de cuatro enzimas (fig. 16-1): la tirosina hidroxilasa (TH), que cataliza el primer paso al convertir la tirosina en dihidroxifenilalanina (L-dopa); la L-aminoácido-aromático descarboxilasa (LAAD), que cataliza la conversión de la L-dopa en dopamina; la dopamina-β-hidroxilasa (DBH), que convierte la dopamina en noradrenalina, y la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (FNMT), que cataliza la conversión de la noradrenalina en adrenalina.

Pero estas cuatro enzimas no siempre se expresan juntas en todas las células. Las que lo hacen producirán adrenalina (células cromafines de la médula suprarrenal y algunas neuronas del tronco cerebral); otras carecen de FNMT y producen noradrenalina (algunas células cromafines de la médula suprarrenal, neuronas ganglionares que originan la vía simpática posganglionar y numerosos grupos neuronales del sistema nervioso central [SNC]), y otras carecen de DBH y FNMT, produciendo dopamina (grupos neuronales del SNC y algunas células periféricas).

La expresión fenotípica de las enzimas sintetizadoras de catecolaminas se puede regular de manera independiente, de forma que se pueda influir sobre una única enzima; pero cuando en una célula se expresa más de una enzima de esta vía, es posible reducir o inducir su síntesis de manera coordinada. En la estructura primaria de estas enzimas se encuentran zonas o secuencias de aminoácidos parecidas, lo que indica que las enzimas son codificadas por genes que contienen secuencias codificantes similares. Posteriormente se ha comprobado la existencia de regiones homólogas en los genes codificadores de las tres enzimas, lo que permite suponer que dichos genes han evolucionado por duplicación de un precursor común. Este aspecto explicaría la corregulación común ejercida por diferentes fármacos sobre esas enzimas.

Las cuatro enzimas son sintetizadas en el aparato ribosómico de las células catecolaminérgicas y luego transportadas a lo largo de los axones hasta las varicosidades y terminaciones nerviosas (fig. 16-2).

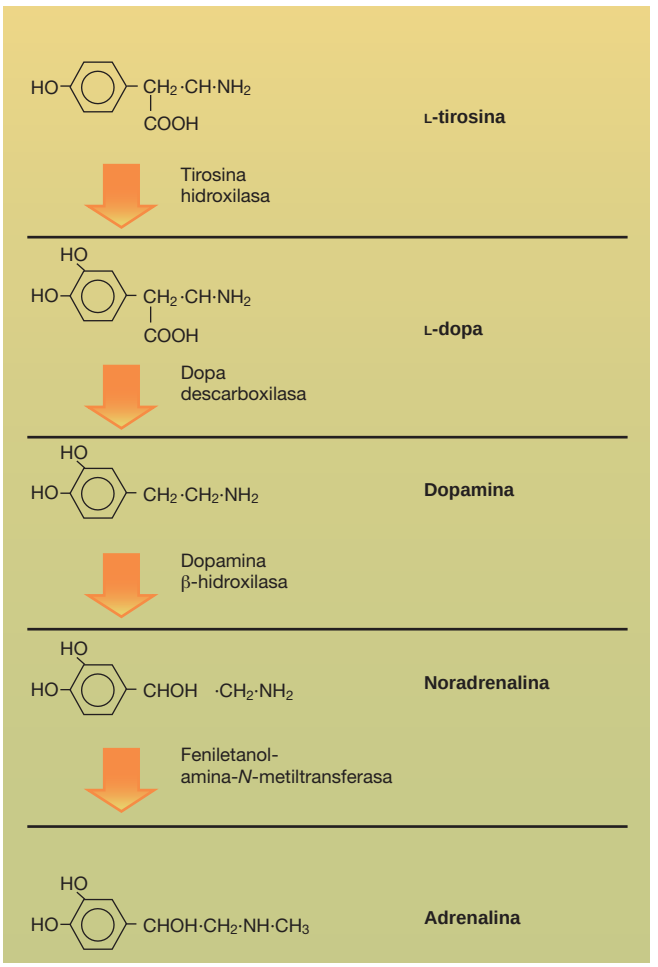


Figura 16-1. Síntesis de catecolaminas.

Como proteínas que son, pueden producirse anticuerpos que interactúan con ellas de manera específica. Éste es el fundamento de las modernas técnicas inmunohistoquímicas que permiten la identificación morfológica de los sistemas catecolaminérgicos.

El primer paso de síntesis consiste en la *hidroxilación del anillo fenólico* del aminoácido tirosina por mediación de la TH (fig. 16-1). La tirosina puede ser sintetizada a partir de otro aminoácido, la fenilalanina, o bien provenir de la dieta y penetrar en la neurona por transporte activo. La TH es es-

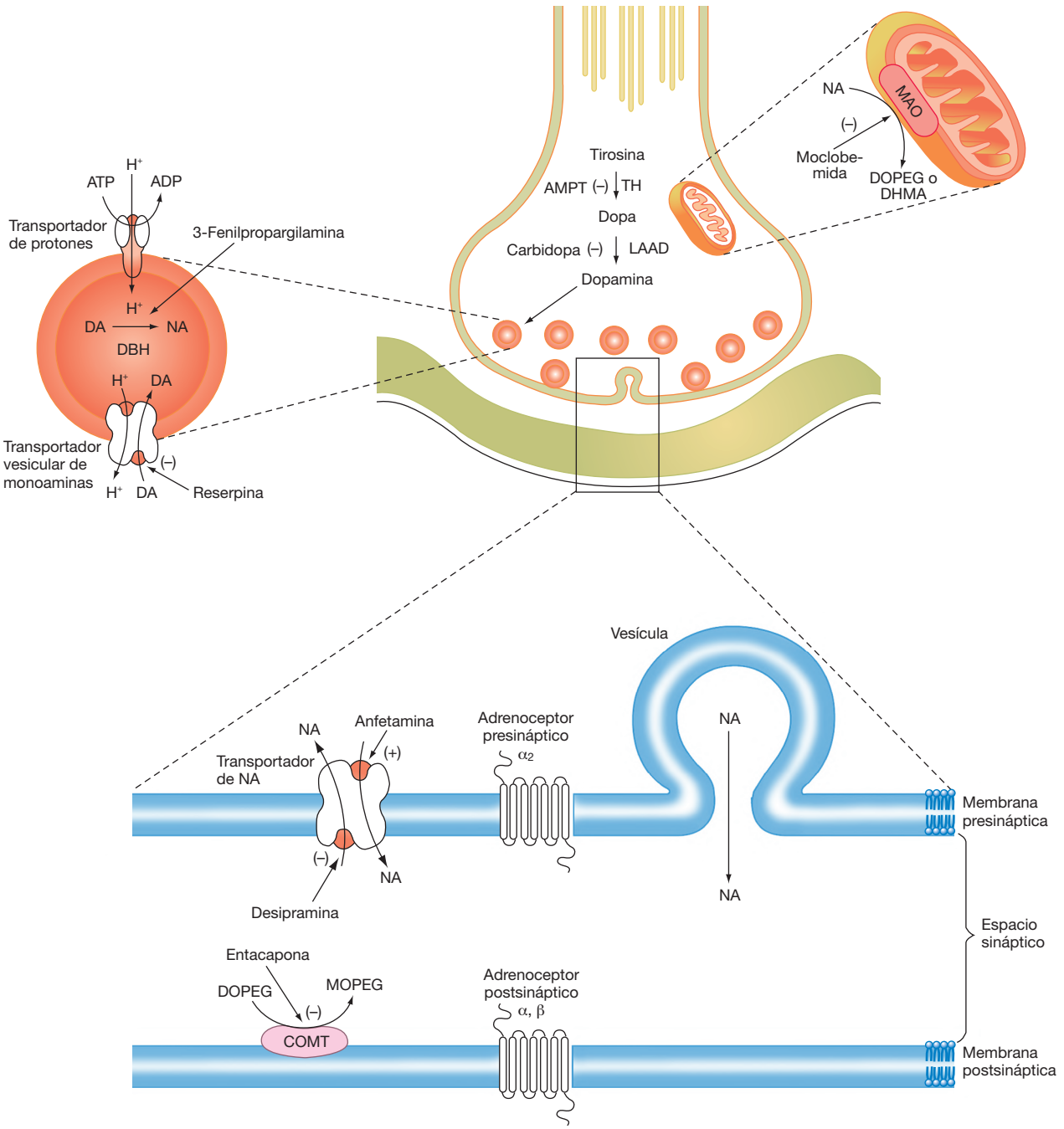


Figura 16-2. Terminación nerviosa noradrenérgica, periférica o central, y mecanismos de síntesis, almacenamiento, captación vesicular y presináptica, metabolismo y activación de receptores pre y postsinápticos. AMPT: α-metil-p-tirosina; COMT: catecol-O-metil transferasa; DA: dopamina; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; DHMA: ácido dihidroximandélico; DOPEG: 3,4-dihidroxifeniletilenglicol; LAAD: L-aminoácido aromático descarboxilasa; MAO: monoaminooxidasa; MOPEG: 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol; NA: noradrenalina; TH: tirosina hidroxilasa. (Modificada de Feldman et al., 1997.)

pecífica de las células catecolaminérgicas y se encuentra en la fracción libre del citoplasma, no en gránulos ni en vesículas; requiere O_2 molecular, Fe^{2+} y el cofactor tetrahidrobiopterina. Esta reacción constituye el paso limitante en la síntesis de catecolaminas, porque la actividad enzimática es de 100 a 1.000 veces menor que la de las otras enzimas de la vía biosintética. Como tal factor limitante, puede estar sometido a diversas influencias de activación e inhibición. La enzima es

activada mediante fosforilación, que puede ser provocada por las proteincinasas A y C, y por otra proteincinasa dependiente de Ca^{2+}-calmodulina. La estimulación de los nervios adrenérgicos y de la médula suprarrenal activa la enzima de forma temprana, mientras que los productos con anillo catecol la inhiben, compitiendo con la tetrahidrobiopterina por el mismo lugar de fijación sobre la enzima. Este mecanismo constituye un sistema de regulación dependiente de las concentraciones intraneuronales de catecolamina. Junto a él, existe otro mecanismo regulador dependiente de receptores presinápticos y que modifican las condiciones de fosforilación. Por lo tanto, el producto final de la cadena de síntesis —una catecolamina— se convierte en regulador de ese mismo proceso de síntesis.

La *descarboxilación de la L-dopa* por parte de la enzima LAAD y su conversión en dopamina se realiza también en el citoplasma no particulado. La enzima es poco específica y sirve también para descarboxilar la histidina en histamina y el 5-hidroxitriptófano en serotonina o 5-hidroxitriptamina; de hecho, se encuentra en muchas células no catecolaminérgicas del organismo, incluidas las células del hígado, la mucosa gastrointestinal y el endotelio vascular. Requiere piridoxal (vitamina B_6) como cofactor y posee gran actividad.

La *hidroxilación de la dopamina* en posición β se realiza mediante la enzima DBH, que la convierte en noradrenalina. También puede convertir otras feniletilaminas en feniletanolaminas (p. ej., la tiramina en octopamina y la α-metildopamina en α-metilnoradrenalina). La enzima es una proteína que contiene Cu^{2+} y se encuentra ligada a la membrana de las vesículas o gránulos de las varicosidades y terminaciones de los nervios adrenérgicos. Por ello, la síntesis final de noradrenalina requiere que la dopamina sea captada por los gránulos. La reacción requiere O_2 molecular y ácido ascórbico. Los agentes quelantes del cobre pueden bloquear su actividad.

Finalmente, algunas células poseen la enzima FNMT, que convierte la noradrenalina en adrenalina mediante la *adición de un grupo metilo,* requiriendo como donante de grupos metilo a la S-adenosilmetionina. La enzima se encuentra en la fracción soluble del citoplasma, por lo que la noradrenalina debe salir de los gránulos para ser metilada, entrando la adrenalina de nuevo en los gránulos para su almacenamiento.

La actividad de estas enzimas está sometida a múltiples influencias reguladoras. Ya se ha indicado la regulación a corto plazo de la TH. La hiperestimulación prolongada del sistema simpático induce a largo plazo la síntesis de un mayor número de unidades proteicas de TH y DBH, lo que repercute en una mayor síntesis de catecolaminas. Los glucocorticoides de la corteza suprarrenal inducen la síntesis de FNMT en las células cromafines de la médula suprarrenal, favoreciendo así la síntesis de adrenalina.

2. Almacenamiento y depósito

La mayor parte de las catecolaminas se encuentran almacenadas en gránulos o vesículas, tanto si se trata de células neuronales como de células cromafines de la médula suprarrenal. En las neuronas, los gránulos se concentran preferentemente en las varicosidades que existen a lo largo de los axones. La membrana de estos gránulos tiene un poderoso sistema de transporte que requiere trifosfato de adenosina (ATP) y Mg^{2+}, mediante el cual genera un gradiente de protones hacia el interior vesicular (fig. 16-2).

El transporte de la noradrenalina y la dopamina hacia el interior se realiza a través de intercambio con protones y se lleva a cabo mediante una proteína perteneciente a la familia de transportadores de neurotransmisores al interior de las vesículas intracelulares (v. cap. 3, I, B). Se trata de proteínas de 12 segmentos transmembranales hidrófilos que funcionan sobre la base de crear un gradiente ácido y electroquímico que conlleva la entrada del neurotransmisor al medio acídico de la vesícula y la salida de protones. La catecolamina, una vez en el interior, se mantiene preferentemente en su forma ionizada, por lo que no podrá difundir hacia el exterior a través de la membrana vesicular.

Los gránulos de 50 a 100 nm de diámetro contienen noradrenalina y ATP en proporción 4:1, proteínas acídicas específicas, denominadas cromograninas, y la enzima DBH. Algunos, además, poseen otros cotransmisores (p. ej., neuropéptidos o sus precursores). Dentro de los gránulos, las catecolaminas quedan protegidas de la monoaminooxidasa, una enzima metabolizante (v. apartado I, 4.1). El almacenamiento en vesículas también permite crear unidades cuánticas destinadas a la liberación de neurotransmisor.

Desde un punto de vista funcional puede considerarse la existencia de dos fracciones o depósitos: una es fácilmente disponible, se sitúa en las proximidades de la membrana presináptica y es liberable en respuesta al impulso nervioso, mientras que la otra es más estable, permanece anclada a proteínas como la sinapsina I y se comportaría como sistema de reserva. Los incrementos de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} pueden provocar fosforilación de la sinapsina I, permitiendo que la fracción de reserva pase a convertirse en fracción susceptible de liberación.

3. Liberación de catecolaminas

La liberación fisiológica de catecolaminas se produce mayoritariamente por un proceso de exocitosis. La llegada del estímulo nervioso induce en ciertas áreas de inervación, fundamentalmente terminaciones nerviosas y células cromafines catecolaminérgicas, la entrada de Ca^{2+} y la iniciación del proceso de exocitosis de los gránulos, los cuales descargan la amina junto con el cotransmisor (si lo hay), DBH, ATP y cromogranina. El Ca^{2+} aparece como el elemento acoplador entre el estímulo y la exocitosis.

La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática se produce tras la entrada masiva de Ca^{2+} a través de canales dependientes de voltaje. El fenómeno de la exocitosis rápida característico de los procesos sinápticos afecta fundamentalmente a las vesículas más próximas a los canales de Ca^{2+}. Esta localización de vesículas en las zonas activas, sensibles al incremento de las concentraciones de

Ca^{2+}, se realiza mediante un entramado de proteínas de la membrana vesicular, de la membrana presináptica y del citoplasma (v. fig. 13-1). Este grupo de proteínas recibe el nombre de SNARE o receptores SNAP. El mecanismo implica la interacción de la sinaptobrevina vesicular (también denominada VAMP o proteína de membrana asociada a la vesícula) con el complejo de la membrana plasmática formado por la sintaxina y la SNAP-25 (proteína de 25 kD asociada al sinaptosoma). Posteriormente, esta combinación de SNARE constituye un pilar de fijación de otras dos proteínas citoplasmáticas denominas NSF (factor sensible a la N-etilmaleimida) y SNAP (proteína de fijación de NSF soluble). Este mecanismo de anclaje permite la fusión de la vesícula con la membrana plasmática del terminal generando la exocitosis (v. fig. 13-1). El sensor del Ca^{2+} en este sistema se sitúa en otra proteína de la vesícula denominada sinaptotagmina. La sinaptotagmina presenta una porción citoplasmática donde se fija el Ca^{2+}, con lo que se facilita su interacción con la proteína plasmática sintaxina y permite a las otras proteínas componentes del complejo iniciar los procesos de fusión de la vesícula con la membrana plasmática. En condiciones normales con bajas concentraciones de Ca^{2+}, la sinaptotagmina no es activa y la sintaxina tiene bloqueada su capacidad de fijación mediante una proteína denominada Munc-18. Otra proteína denominada rab3 determina el nivel de respuesta a las concentraciones de Ca^{2+} de las vesículas que, ancladas a la membrana plasmática, se pueden fusionar con ella para producir la exocitosis.

Además de la liberación de noradrenalina y otras catecolaminas dependientes de Ca^{2+} y acopladas a estímulos eléctricos, existe un mecanismo de liberación indirecto. Esta liberación se produce a través de los transportadores de monoaminas circulando en sentido inverso a la recaptación habitual mediante un modelo de difusión con intercambio. La liberación indirecta es independiente del calcio y de los estímulos eléctricos, pudiendo provocarse mediante fármacos o a través de cambios de gradiente electroquímico; por ejemplo, un incremento notable de las concentraciones de potasio extracelular. Ciertos fármacos noradrenérgicos, como la **tiramina,** la **efedrina** y la **anfetamina,** son capaces de penetrar en la terminación simpática, desplazar la noradrenalina de algunas de sus zonas de anclaje y almacenamiento y liberarla a través del transportador; son, pues, *simpaticomiméticos indirectos*. Este mecanismo no requiere Ca^{2+}, es insensible a las toxinas que bloquean la transmisión nerviosa y no precisa exocitosis. Liberan sólo una pequeña fracción de noradrenalina y, una vez agotada, su acción adrenérgica desaparece: se produce taquifilaxia. En este proceso no se libera la enzima DBH.

El proceso de liberación en la terminación simpática está sometido a múltiples influencias reguladoras, de carácter facilitador e inhibidor. El principal elemento regulador es la misma noradrenalina liberada que actúa sobre autorreceptores situados en la membrana presináptica, del subtipo α_2-adrenoceptor (v. más adelante), y como consecuencia inhibe la liberación de más noradrenalina; se trataría de un mecanismo de retroalimentación de gran importancia (fig. 16-3). La liberación de dopamina también está bajo el control de autorreceptores específicos (receptores dopaminérgicos D_2) (v. IV.2). Sobre la membrana presináptica influyen, además, otros elementos de origen humoral o nervioso, que actúan sobre sus correspondientes receptores. Son facilitadores de la liberación: la angiotensina, la acetilcolina a ciertas concentraciones, la adrenalina mediante receptores β y el ácido γ-aminobutírico (GABA) mediante receptores $GABA_A$. Son inhibidores de la liberación: la PGE_2, los péptidos opioides, la acetilcolina, la dopamina, la adenosina y el GABA a través de receptores $GABA_B$.

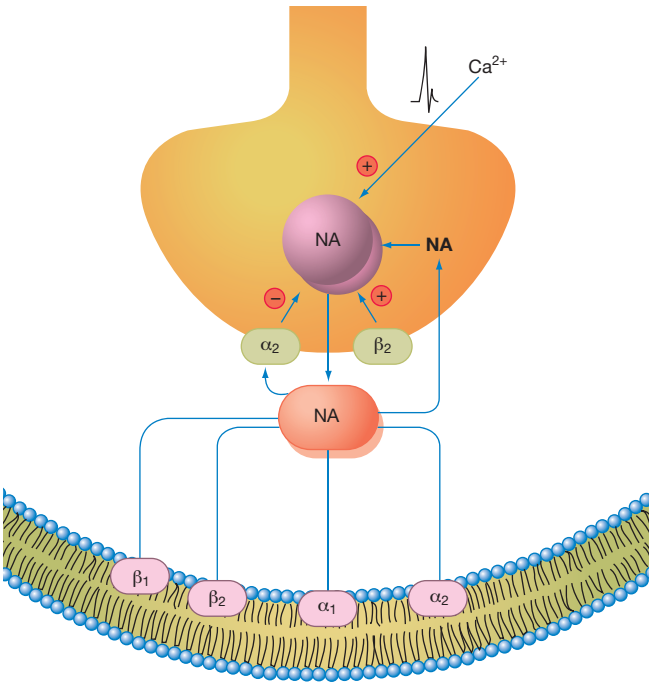


Figura 16-3. Principales mecanismos presinápticos reguladores de la liberación de noradrenalina (NA).

4. Procesos de inactivación

La acción de las catecolaminas recién liberadas finaliza por dos mecanismos principales: inactivación enzimática y captación de carácter neuronal y extraneuronal.

4.1. Inactivación enzimática

Las dos primeras enzimas que intervienen en la metabolización son la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoaminooxidasa (MAO). Ambas están distribuidas muy ampliamente por todo el organismo, incluido el cerebro. La MAO es una enzima oxidativa mitocondrial que actúa en la cadena lateral; se encuentra en neuronas y en células no neuronales (hígado, riñón, intestino, etc.). Su actividad se centra en la fracción citoplasmática de las monoaminas no protegida en el interior de las vesículas. La COMT es una enzima de la fracción soluble citoplasmática e incluso puede estar asociada a la membrana celular, pero no se encuentra ligada particularmente a las neuronas catecolaminérgicas. Produce metilación en el grupo *m*-hidroxilo del núcleo catecol transfiriendo el radical metilo de la S-adenosil metionina. Precisa Mg^{2+} para su actividad. Las principales vías metabólicas se indican en la figura 16-4.

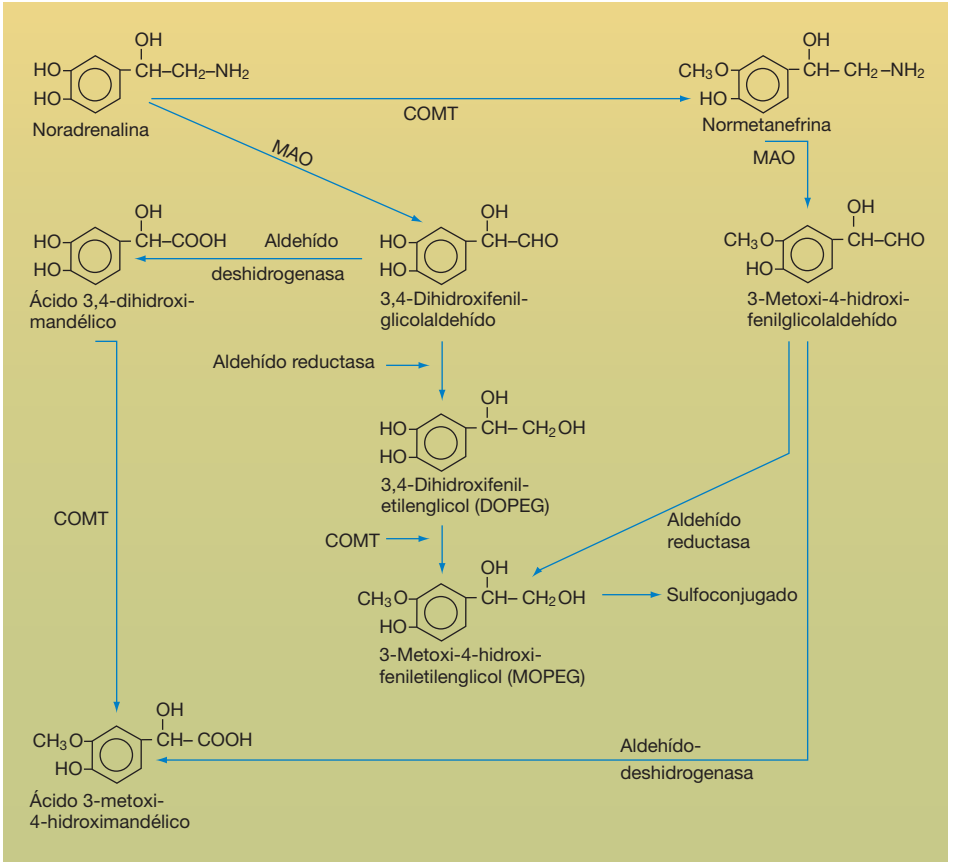


Figura 16-4. Metabolismo de la noradrenalina. COMT: catecol-O-metil transferasa; MAO: monoaminooxidasa.

La noradrenalina y la adrenalina liberadas en la terminación simpática o en la médula suprarrenal, y las introducidas en forma exógena en la circulación, primero son metiladas por la COMT y convertidas en normetanefrina y metanefrina, respectivamente. Éstas pueden ser transformadas por la MAO y una deshidrogenasa para originar ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico. Pero la noradrenalina liberada en forma endógena dentro de la terminación es oxidada por la MAO mitocondrial en 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído; el aldehído puede seguir un doble camino: *a)* la reducción para convertirse en el alcohol 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG), que es metilado por la COMT en 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MOPEG), o *b)* en células extraneuronales, el aldehído sufre otra oxidación por la aldehído deshidrogenasa para convertirse en ácido 3,4-dihidroximandélico y, posteriormente, en ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico. Las catecolaminas circulantes siguen preferentemente la vía oxidativa para convertirse en ácido, mientras que las del SNC sufren sobre todo la reducción en alcohol. (En relación con el metabolismo de la dopamina, v. apartado IV.)

En los seres humanos, la eliminación de los metabolitos de la noradrenalina y la adrenalina endógenas en orina de 24 h se reparten en 2-4 mg de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, 1,2-1,8 mg de MOPEG (el 20-30% del cual se origina en el SNC), 100-300 µg de normetanefrina y 100-200 µg de metanefrina. En forma libre aparecen 25-50 µg de noradrenalina y 2-5 µg de adrenalina.

Al menos existen dos tipos diferentes de MAO con cierta selectividad diferencial por los sustratos y distribución diferente en los tejidos según la especie; se denominan A y B. Ambas actúan sobre la dopamina, la tiramina y la triptamina; la A parece que tiene mayor selectividad por la noradrenalina y la serotonina, mientras que la B actúa sobre la β-feniletilamina y la bencilamina, aunque esta relativa selectividad podría ser producto de la mayor presencia intraneuronal de la MAO de tipo A y la abundancia extraneuronal (p. ej., en las células de la glía) del tipo B. En la actualidad existen fármacos inhibidores selectivos de cada uno de los subtipos con interés terapéutico: **clorgilina** y **moclobemida** para la MAO de tipo A (v. cap. 32) y **selegilina** y **rasigilina** para la MAO tipo B (v. cap. 30). Existen también inhibidores de la COMT, como la **entacapona** y **tolcapona,** que se emplean en la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

4.2. Captación celular del transmisor

La captación puede ser neuronal y extraneuronal.

a) Captación neuronal. Se produce principalmente en las terminaciones nerviosas, las cuales captan hasta el 80% de la noradrenalina recién liberada, reduciendo de ese modo la cantidad de moléculas de neurotransmisor capaces de ac-

tuar sobre los receptores. Éste es el proceso de *captación de tipo 1*, que se caracteriza por funcionar mediante transporte activo saturable y competible, con estereospecificidad para las formas «(–)». Es inhibido por la *cocaína* y por algunos de los antidepresivos más habitualmente utilizados (*antidepresivos tricíclicos* como imipramina o amitriptilina y otros antidepresivos como la *reboxetina*) (v. fig. 16-2). La noradrenalina es captada con avidez, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo activamente a los gránulos, donde queda disponible para ser liberada de nuevo por el estímulo nervioso. El sistema, pues, actúa en forma de reciclaje y representa un notable ahorro de transmisor.

En la actualidad se conocen las secuencias y la estructura de las proteínas transportadoras de las diferentes monoaminas y se han aislado los genes que las codifican (v. cap. 3, I, B). El transportador de noradrenalina consta de 617 aminoácidos estructurados en 12 segmentos transmembrana y forma parte de una amplia familia de transportadores dependientes de Na^+ y Cl^-. En su funcionamiento habitual, los diferentes transportadores de monoaminas generan un gradiente electroquímico mediante una ATPasa que promueve la entrada de Na^+ junto con el neurotransmisor y la salida de K^+. En condiciones patológicas, como incrementos extracelulares de las concentraciones de K^+, modificaciones del pH o tras administración de fármacos simpaticomiméticos indirectos, el gradiente puede invertirse provocando la salida del neurotransmisor a través de la misma proteína transportadora.

b) Captación extraneuronal. Otras células no neuronales captan también la noradrenalina y otras aminas por un sistema que posee menor afinidad por las catecolaminas, pero está representado más ampliamente, por lo que tiene gran valor desde el punto de vista cuantitativo: es la *captación de tipo 2*. El transporte es también activo, pero es difícilmente saturable. Es inhibido por los metabolitos metilados, por la fenoxibenzamina y los esteroides. Es más activo para la adrenalina que para la noradrenalina y no presenta estereospecificidad. La amina captada no queda almacenada, sino que es posteriormente metabolizada por la MAO o por la COMT.

II. RECEPTORES ADRENÉRGICOS: ADRENOCEPTORES

1. Definición y tipos

Son las estructuras moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la adrenalina y la noradrenalina, y responden transformándola en una respuesta celular específica. A partir de las respuestas obtenidas en diversos órganos a las catecolaminas naturales *adrenalina* y *noradrenalina,* y a la sintética *isoprenalina,* Ahlquist en 1948 clasificó los receptores adrenérgicos en dos clases, α y β. Se definieron como *receptores* β (β-adrenoceptores) los que eran estimulados por las tres catecolaminas con el orden de potencia: adrenalina > noradrenalina >> isoprenalina, y como *receptores* β (β-adrenoceptores) los que eran estimulados con el orden de potencia isoprenalina > adrenalina > noradrenalina. Así, por ejemplo, la contracción del músculo liso causada por moléculas adrenérgicas es consecuencia de la activación de receptores α, mientras que la relajación del músculo liso o la activación cardíaca se deben a la activación de receptores β. Posteriormente se confirmó la existencia de estos receptores por la aparición de fármacos antagonistas que bloquean de una manera selectiva las acciones α (ergotamina y fenoxibenzamina) o las β (dicloroisoprenalina y propranolol). Hoy en día se acepta la existencia de tres tipos principales de receptores adrenérgicos: los α_1, α_2 y β-adrenoceptores, cada uno de los cuales presenta a su vez varios subtipos.

Los adrenoceptores son glucoproteínas de membrana de 64-68 kD, cuyas cadenas polipeptídicas (402-525 aminoácidos) poseen secuencias fuera de la célula (terminal-NH_2), en la membrana celular (siete hélices transmembrana) y en el citoplasma (terminal-COOH) (fig. 16-5). Estas estructuras poseen, por un lado, los grupos funcionales para fijar agonistas y, por el otro, los encargados de activar la transducción de señales a través de proteínas G (v. cap. 3).

Los lugares de reconocimiento de los agonistas endógenos (noradrenalina y adrenalina) o exógenos están situados en los segmentos intramembranales de la proteína donde existen aminoácidos específicos capaces de enlazarse a porciones definidas de la molécula agonista. Por ejemplo, el grupo NH_2^+ típico de las catecolaminas forma un enlace con el aminoácido Asp presente habitualmente en el tercer segmento intramembrana de todos los receptores de monoaminas (fig. 16-5). Los lugares de interacción con las correspondientes proteínas G se localizan independientemente de los lugares de interacción con los agonistas y están situados en las porciones intracitoplasmáticas (fig. 16-5).

En los adrenoceptores existen además lugares específicos sensibles a la fosforilación por proteincinasas del tipo de la PKA y de la proteincinasa acoplada a proteínas G (GRK2 o GRK3). Estos lugares se sitúan en los segmentos intracelulares (fig. 16-5) y desempeñan un papel funcional en los procesos de desensibilización homóloga y heteróloga (v. apartado 4).

Los receptores α se dividieron inicialmente en dos grupos: α_1 y α_2. En diversos órganos se comprobó que la adrenalina, la noradrenalina y otros agonistas con acción α (pero no los que tenían acción exclusiva β) eran capaces de inhibir la liberación de noradrenalina provocada por estimulación de fibras noradrenérgicas. Esta acción α es presináptica. Sin embargo, no todos los fármacos agonistas α ejercían este efecto y se comprobó la existencia de una buena diferenciación de potencia; por un lado, agonistas α cuya capacidad de inhibir la liberación de noradrenalina tenían el siguiente orden de potencia: clonidina >> α-metilnoradrenalina > adrenalina > noradrenalina >> fenilefrina = metoxamina y, por el otro, agonistas α cuya capacidad de contraer fibra muscular lisa era: adrenalina > noradrenalina > fenilefrina > α-metilnoradrenalina > clonidina = oxi-

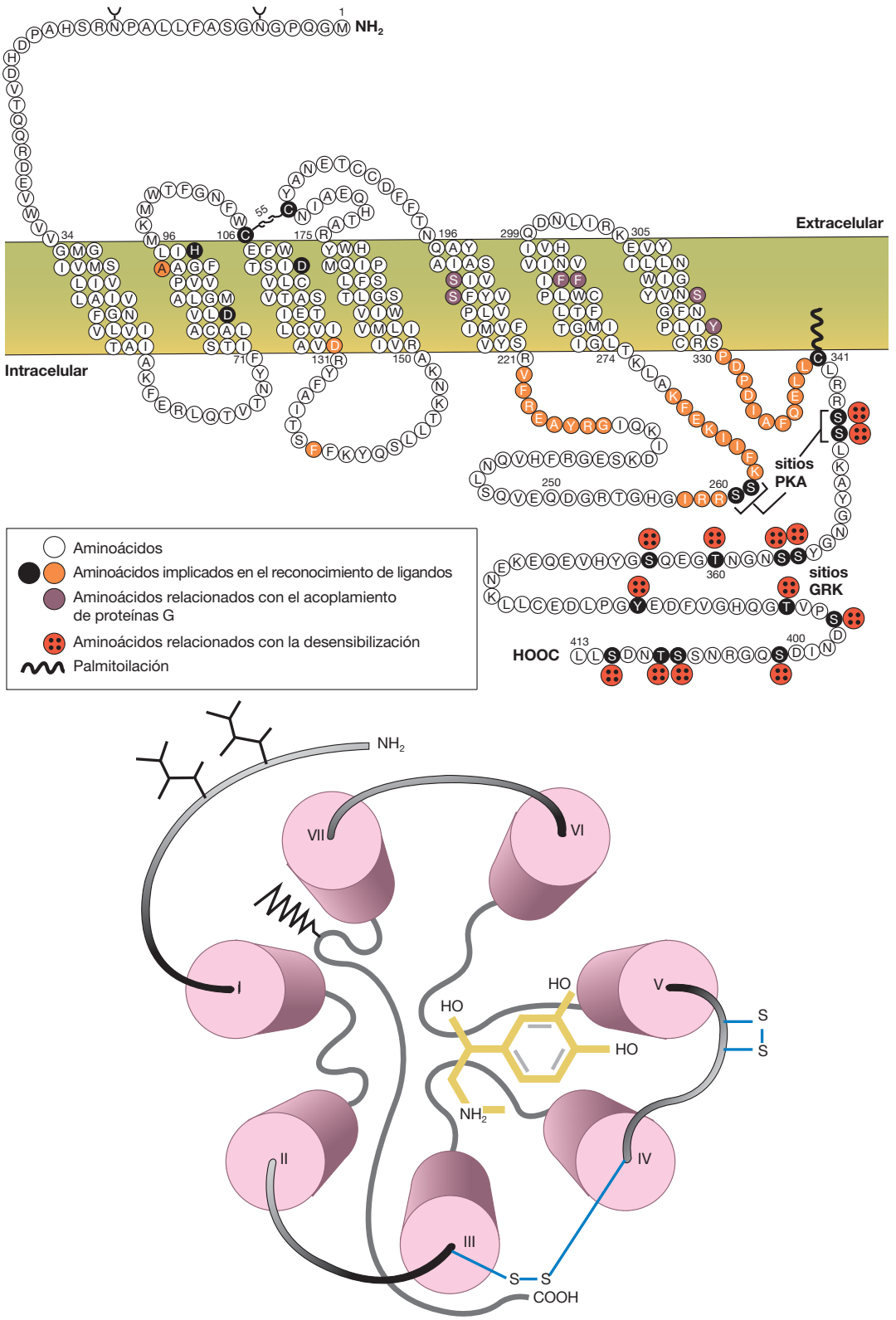


Figura 16-5. Modelo de la estructura molecular del β_2-adrenoceptor humano. En la parte superior se describen los aminoácidos relacionados con las tres actividades funcionales del receptor: reconocimiento de señal, transmisión del mensaje y fosforilización reguladora de la actividad. En la parte inferior se muestra un esquema del reconocimiento espacial de la adrenalina por el mismo β_2-adrenoceptor.

metazolina > isoprenalina = dopamina. A los receptores responsables de la inhibición presináptica se les denominó α_2, y a los del efecto constrictor, α_1. Como se verá posteriormente, existen también receptores α_2 de localización postsináptica (fig. 16-3), por lo que el concepto anatómico se ha sustituido por una clasificación farmacológica, funcional y molecular (tabla 16-1).

La existencia de receptores α_1 y α_2 fue confirmada por la aparición de antagonistas específicos (p. ej., prazosina para α_1-adrenoceptores y rauwolscina y yohimbina para los α_2). La caracterización de nuevos subtipos de α-adrenoceptores (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) pone de manifiesto la complejidad de esta familia de receptores, expresión probable de la multitud de funciones asociadas (tabla 16-1).

Los β-adrenoceptores se dividieron inicialmente en dos grupos: β_1 y β_2. Los receptores β_1, que predominan, por ejemplo, en el corazón, se caracterizan por tener una afinidad alta y prácticamente idéntica por la adrenalina y la noradrenalina; en cambio, los β_2, localizados sobre todo en el músculo liso, tienen unas 10-50 veces mayor afinidad por la adrenalina que por la noradrenalina. Esta subdivisión se confirmó por la existencia de fármacos antagonistas específicos (p. ej., metoprolol para receptores β_1 y butoxamina para los β_2). Posteriormente se identificó un nuevo subtipo de β-adrenoceptor (β_3-adrenoceptor) que predomina en tejido adiposo y es unas 10 veces más sensible a la noradrenalina que a la adrenalina y presenta escasa afinidad por el propranolol (tabla 16-2). El papel funcional del β_3-adrenoceptor en la especie humana sigue, sin embargo, siendo dudoso.

Tabla 16-2. Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de β-adrenoceptores

	β-adrenoceptor		
	β_1	β_2	β_3
Orden de potencias	ISO > NA ≥ A	ISO > A > NA	ISO = NA > A
Agonistas	Noradrenalina Xamoterol Dobutamina	Procaterol Terbutalina	Carazolol
Antagonistas	Alprenolol Propranolol Betaxolol Atenolol	Alprenolol Propranolol α-metilpropranolol Butoxamina	Alprenolol Propranolol Bupranolol
Sistema efector	G_s	G_s	G_s
Gen y localización	*ADRB1;* cromosoma 10, 477 aa	*ADRB2;* cromosoma 5, 413 aa	*ADRB3;* cromosoma 8, 408 aa

2. Localización de los receptores adrenérgicos

En la tabla 16-3 se exponen las localizaciones de los diversos receptores adrenérgicos y los principales efectos que deri-

Tabla 16-1. Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de α-adrenoceptores

	α_1-adrenoceptor			α_2-adrenoceptor		
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Orden de potencias	NA ≥ A >> ISO	A = NA >> ISO	A = NA >> ISO	A ≥ NA >> ISO	A ≥ NA >> ISO	A ≥ NA >> ISO
Agonistas	Fenilefrina Metoxamina Cirazolina	Fenilefrina Metoxamina Cirazolina	Fenilefrina Metoxamina Cirazolina	Oximetazolina Clonidina Brimonidina	Clonidina Brimonidina	Clonidina Brimonidina
Antagonistas	Corinantina Indoramina 5-Metiluradipilo (+) Niguldipino	Corinantina Indoramina Cloroetilclonidina Tamsulosina	Prazosina Tamsulosina	Yohimbina Delecuamina BRL44408	Yohimbina Delecuamina Prazosina ARC239	Yohimbina Delecuamina Prazosina ARC239
Sistema efector	G_q	G_q	G_q	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Gen y localización	*ADRA1A;* cromosoma 8, 466 aa	*ADRA1B;* cromosoma 5, 519 aa	*ADRA1C;* cromosoma 20, 572 aa	*ADRA2A;* cromosoma 10, 450 aa	*ADRA2B;* cromosoma 2, 450 aa	*ADRA2C;* cromosoma 4, 461 aa

A: adrenalina; aa: aminoácidos; ISO: isoprenalina; NA: noradrenalina.

Tabla 16-3. Localización de α y β-adrenoceptores y respuestas a su activación[a]

	Receptores α_1	Receptores α_2	Receptores β_1	Receptores β_2
Músculo liso				
Arterial (piel, mucosas, esplácnico, pulmonar, cerebral, salival)	*Constricción*	Constricción		
Arterial (muscular, coronarias)	Constricción	Constricción		*Relajación*
Venoso	Constricción	Constricción		Relajación
Pilomotor	Contracción			
Bronquial	Contracción			*Relajación*
Uterino	Contracción ($\alpha_1 = \alpha_2$)			*Relajación* (a término)
Dilatador del iris	*Contracción*			
Detrusor				Relajación
Trígono y esfínter	Contracción			
Conducto deferente	Contracción			
Membrana nictitante	Contracción			
Cápsula esplénica	Contracción			Relajación
Gastrointestinal	Contracción	Relajación		Relajación
Próstata	Contracción			
Músculo estriado			Aumento del temblor	
Corazón				
Nodo SA			*Aumento de la frecuencia*	Aumento de la frecuencia
Focos ectópicos			*Aumento de la velocidad de conducción, automaticidad en focos ectópicos*	
Tejido de conducción				
Células contráctiles	Aumento de la contractilidad		*Aumento de la contractilidad*	
Sistema nervioso periférico				
Terminal colinérgico		Inhibición de la liberación de AC		
Terminal noradrenérgico		Inhibición de la liberación de NA		Estimulación de la liberación de NA
Ganglios simpáticos				
Hiperpolarización				
Sistema nervioso central		Inhibición de la liberación de neurotransmisores Hipotensión arterial		
Hepatocito	Estimulación de la glucógeno fosforilasa; inhibición de la glucógeno sintetasa			*Estimulación de la glucógeno fosforilasa; inhibición de la glucógeno sintetasa*
Adipocito		Inhibición de la lipólisis	*Estimulación de la lipólisis ($\beta_3 > \beta_1$)*	
Plaquetas		Inducción de la agregación		
Endotelio vascular		Liberación de óxido nítrico		

Continúa

Tabla 16-3. Localización de α y β-adrenoceptores y respuestas a su activación[a] *(cont.)*

	Receptores α_1	Receptores α_2	Receptores β_1	Receptores β_2
Células β del páncreas		*Inhibición de la secreción de insulina*		Estimulación de la secreción de insulina
Aparato yuxtaglomerular		Inhibición de la secreción de renina	*Estimulación de la secreción de renina*	
Secreción nasal	Inhibición de la secreción			
Secreción bronquial	Inhibición de la secreción			
Mastocitos				Inhibición de la liberación de autacoides
Células ciliares				Estimulación del movimiento ciliar
Glándula pineal			Estimulación de la liberación de melatonina	
Neurohipófisis			Estimulación de la liberación de ADH	

[a] Las respuestas en cursiva indican acción preferente.

van de su activación. Los estudios de carácter fisiológico con agonistas y antagonistas permitieron localizar inicialmente los sitios sensibles a los fármacos adrenérgicos y establecer el tipo de receptor, de acuerdo con la respuesta obtenida y su comportamiento frente a un antagonista. Los estudios de fijación mediante radioligandos agonistas o antagonistas corroboraron el tipo de receptor implicado, pero además han permitido localizar e identificar receptores adrenérgicos en sitios insospechados (p. ej., plaquetas o linfocitos), y mostrar que en un mismo órgano efector coexisten varios subtipos en diversa proporción.

Así, lo más frecuente es que un órgano posea receptores β_1 y β_2; lo que varía es la proporción en que éstos se encuentran. De acuerdo con este principio, el corazón tiene mayor número de receptores β_1 que β_2, mientras que el útero tiene más β_2 que β_1; por esta razón, la respuesta del primero es β_1 y la del segundo es β_2. También suelen coexistir los receptores α_1 y α_2, si bien su localización y proporción varían; así, las plaquetas sólo poseen receptores α_2, los hepatocitos y las células de la glándula parótida poseen más α_1 que α_2, y diversos órganos con músculo liso presentan una proporción similar de α_1 y α_2. Más recientemente, las técnicas de naturaleza molecular han permitido conocer qué receptores son sintetizados (evaluación de ARNm) y expresados (detección de la proteína) por cada tejido en concreto. A través de estos hallazgos se puede facilitar el diseño de fármacos más selectivos para cada uno de los subtipos de receptores presentes en el fenotipo de un individuo o de una especie.

Se ha propuesto que los α_1 y β_1-adrenoceptores están claramente localizados en la membrana postsináptica de las sinapsis noradrenérgicas y su función sería recibir la señal de la noradrenalina liberada en la terminación. En cambio, los α_2 y β_2-adrenoceptores que son más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina, estarían más en contacto con las catecolaminas circulantes (en especial, la adrenalina circulante que es liberada en la médula suprarrenal); de ahí que, en general, su localización sea con más frecuencia extrasináptica, en tejidos o en células que reciben escasa o nula inervación directa. Los receptores α_2 y β_2 tienen, además, una localización presináptica en las terminaciones noradrenérgicas, cuya función podría ser inhibir (α_2) o facilitar (β_2) la liberación de noradrenalina (fig. 16-3).

3. Mecanismos moleculares en respuesta a la activación β-adrenérgica

El β-adrenoceptor es uno de los receptores asociados al sistema de la adenilil ciclasa, descrito en el capítulo 3, situado en la membrana celular. Cuando un agonista β ocupa su

sitio de reconocimiento acoplado a una proteína G_s, inicia un proceso que termina en la activación de la adenilil ciclasa, enzima que estimula la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (v. cap. 3) y la consiguiente activación de la proteincinasa dependiente de AMPc (proteincinasa A [PKA]), la cual se encargará de fosforilar otras proteínas intracelulares, unas de naturaleza enzimática y otras de naturaleza estructural.

De acuerdo con la función de dichas proteínas, variará el efecto resultante de la activación β-adrenérgica. Algunas de ellas son enzimas relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico; otras forman parte o guardan relación con canales iónicos de la membrana celular, merced a lo cual modulan con diverso signo el potencial de acción; con mucha frecuencia, la fosforilación se realiza en proteínas que regulan el movimiento de Ca^{2+}, tanto a través de la membrana celular como entre los diversos compartimentos intracelulares. El movimiento de Ca^{2+} y su ulterior incorporación a proteínas especialmente dispuestas a fijarlo originarán, según las células implicadas, importantes procesos, como modificaciones de los potenciales de acción, alteraciones en el grado de contracción de diversas proteínas contráctiles y cambios en los procesos de secreción. La fijación a proteínas reguladoras polivalentes, entre las que destaca la calmodulina, repercutirá sobre el estado funcional de otras muchas enzimas, incluidas las proteincinasas. Por último, deben tenerse en cuenta los efectos a largo plazo del AMPc, a través de las acciones desencadenadas en el núcleo celular (v. cap. 3 y fig. 3-20).

En el caso del *músculo liso,* la activación β-adrenérgica provoca relajación muscular. En los vasos puede deberse a un aumento de la permeabilidad para el K^+ con la consiguiente hiperpolarización de la membrana. En otros órganos, la relajación puede deberse a que el AMPc activa la PKA y ésta fosforila enzimas relacionadas con el estado de relajación de las fibras de miosina.

En el *miocardio,* la estimulación β-adrenérgica provoca un aumento del AMPc y de la PKA (fig. 16-6) que van a originar un aumento de la contractilidad (acción miotropa) y una aceleración de la relajación (acción lusitropa). La PKA fosforila varias proteínas relacionadas con el acoplamiento excitación-contracción, como son el fosfolambano, los canales de Ca^{2+} tipo L, el receptor de rianodina acoplado al retículo sarcoplásmico, la troponina I y una proteína fijadora de miosina (la C) (fig. 16-7). La acción inotropa de la PKA está ocasionada por la combinación del aumento de la corriente de entrada de Ca^{2+} (I_{Ca}) provocada por la fosforilación del canal tipo L y la mayor disponibilidad del Ca^{2+} ligado al retículo sarcoplásmico. Esta combinación sinérgica aumenta enormemente la amplitud de las corrientes de transición del Ca^{2+}.

El efecto lusitropo de la pKA se debe a la fosforilación del fosfolambano y de la troponina I, que aceleran la recaptación del Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico y la disociación del Ca^{2+} en los miofilamentos, respectivamente. Cuanto más rápida sea la receptación de Ca^{2+}, mayor será su contenido en el retículo sarcoplásmico y su disponibilidad para la siguiente contracción.

La PKA modula también la probabilidad de apertura de los canales que se comportan como receptores de rianodina. Además, los canales de Ca^{2+} tipo L pueden ensamblarse con los receptores β_2, la G_s, la adenilil ciclasa, la PKA y la fosfatasa A_2. El receptor rianodínico puede comportarse no sólo como diana de la PKA sino como armazón de anclaje para la PKA y las fosfatasas. La activación de los receptores β_1 en miocitos ventriculares produce poderosos efectos miotropos y lusitropos, en paralelo con la fosforilación de los canales de Ca^{2+}, fosfolambano y troponina I; mientras que la de los β_2 parece quedar más restringida al aumento de la I_{Ca}, estando ubicados casi de modo exclusivo en las invaginaciones especializadas del sarcolema, denominadas cavéolas.

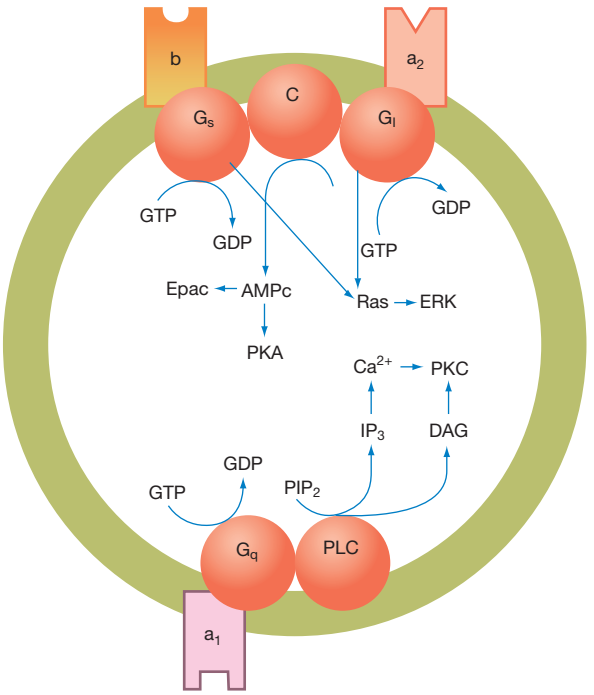


Figura 16-6. Principales receptores adrenérgicos con sus correspondientes sistemas de transducción. Las proteínas reguladoras G acopladas al guanosina trifosfato (GTP) se clasifican sobre la base de sus efectos estimuladores (G_s) o inhibidores (G_i) de las subunidades α sobre la actividad de la unidad catalítica (C) de la adenilil ciclasa. La proteína G_q reguladora de la fosfolipasa C (PLC) facilita la hidrólisis del fosfatidilinositol (PIP_2) en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). La proteincinasa A (PKA) y la proteincinasa C (PKC) son enzimas efectoras cuya actividad es generada o inhibida por los sistemas de segundo mensajero (AMPc, PLC, Ca^{2+}). Las subunidades β/γ de las proteínas G activan las proteínas Ras que, a su vez, activan la cascada de las MAP cinasas, la cual concluye en la cinasa de respuesta extracelular (ERK). La proteína Epac representa una vía alternativa de señalización medida por AMPc. AMPc: adenosina monofosfato cíclico; GDP: guanosina difosfato.

En cuanto a la actividad *cronotropa,* se considera que la fosforilación de los canales de Ca^{2+} por PKA en los nódulos sinusal y auriculoventricular incrementa la I_{Ca} y se acelera la despolarización en la fase 0 y en la fase 4 del potencial cardíaco (v. cap. 38).

La actividad fosforilante de la PKA se extiende a otras muchas proteínas y enzimas intracelulares (v. cap. 3). La fosforilación de la fosforilasa implica su activación y la consiguiente estimulación de la *glucogenólisis,* mientras que la fosforilación de la glucógeno sintetasa determina su inhibición. En conjunto, pues, facilita la hiperglucemia y el consumo de glucógeno.

En el *sistema nervioso,* la activación del AMPc y la siguiente fosforilación de determinadas proteínas y enzimas origina modificaciones, tanto en la membrana como en el interior de la neurona. En la

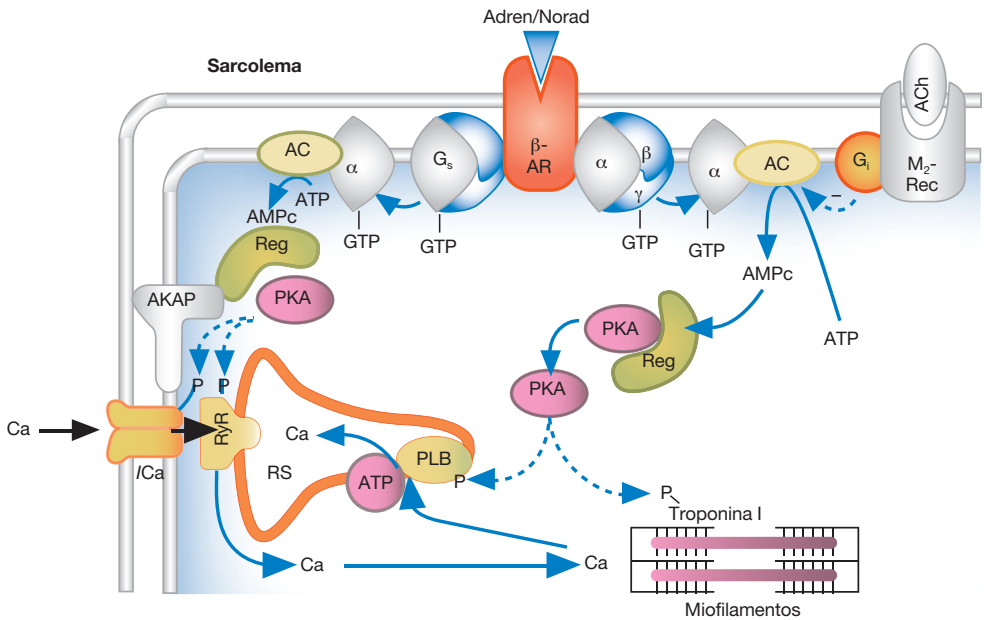


Figura 16-7. Activación del receptor β-adrenérgico y dianas de fosforilación fundamentales para el acoplamiento de la excitación-contracción en la célula miocárdica. AC: adenilil ciclasa; ACh: acetilcolina; AKAP: proteína de anclaje de la cinasa A; ATP: adenosín trifosfato; β-AR: adrenoceptor β; FLB: fosfolambano; M_2-Rec: receptor muscarínico M_2; PKA: proteincinasa A; PLB: fosfolipasa B; Reg: subunidad reguladora de la PKA; RS: retículo sarcoplásmico; RyR: receptor de ryanodina. (Modificada de Bers, 2002.)

membrana se pueden manifestar en forma de cambios en la conductancia de distintos iones, lo que originará modificaciones de diverso signo en la polaridad de la membrana (despolarización o hiperpolarización), con la consiguiente repercusión en la actividad neuronal, que podrá ser estimulada o inhibida. En el interior de la neurona, la PKA fosforila a una proteína asociada a la sinapsis, la sinapsina I, que interviene en procesos de liberación de neurotransmisores; también influye sobre la activación o inhibición de enzimas específicas para la síntesis de neurotransmisores, como son la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa.

4. Mecanismos moleculares en respuesta a la activación α-adrenérgica

4.1. Activación α_1

El α_1-adrenoceptor es un receptor acoplado a la proteína G_q y asociado al sistema de la fosfolipasa C, descrito en el capítulo 3, situado en la membrana celular, que provoca la formación de dos moduladores: el inositol trifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG) (fig. 16-6). Así, la respuesta molecular se caracteriza principalmente por el aumento y la movilización de Ca^{2+} intracelular en determinadas estructuras.

Esto puede deberse al aumento en la penetración del Ca^{2+} extracelular, como consecuencia de la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes del receptor en la membrana, o bien a la liberación del Ca^{2+} asociado a estructuras membranosas intracelulares, como mitocondria, retículo sarcoplásmico, membrana citoplasmática, etc., o por una combinación de ambos mecanismos. El aumento de Ca^{2+} intracelular desencadena sucesos múltiples consecutivos a la fijación de Ca^{2+} a diversos tipos de proteínas (v. cap. 3). El IP_3 es el responsable de estos efectos y para ello actúa sobre receptores específicos situados sobre las membranas de las estructuras intracelulares mencionadas. El DAG es capaz de activar la proteincinasa C (PKC), la cual también puede ser activada por Ca^{2+}. La PKC es capaz de promover la fosforilización de diversas proteínas con funciones de receptores, bomba de iones, etc.

La estimulación de los α_1-adrenoceptores puede llevar a la activación de otros sistemas de segundos mensajeros, como la fosfolipasa A_2 y la fosfolipasa D, encargadas de iniciar la síntesis de prostanoides y de ácido fosfatídico, respectivamente (v. cap. 3).

4.2. Activación α_2

La respuesta molecular se caracteriza por su capacidad de asociarse a una proteína G_i, inhibir la adenilil ciclasa y reducir la concentración de AMPc (fig. 16-6). Su acción, por lo tanto, es contraria a la provocada por la activación de los β-adrenoceptores. Lógicamente, las respuestas fisiológicas tendrán el signo opuesto al mostrado por la activación β, al menos en las células que posean ambos tipos de receptores: inhibición de la lipólisis, inhibición de la secreción de insulina, inhibición de la liberación de noradrenalina en la terminación nerviosa, contracción de la fibra muscular lisa, etcétera.

Desde diversos puntos de vista la acción α_2 es idéntica, pero contraria a la β. En efecto, también se forma un complejo ternario, compuesto por agonista-receptor-proteína reguladora G (v. fig. 3-14), que corresponde al estado de receptor de alta afinidad; la presencia de GTP reduce igualmente la afinidad de los agonistas al receptor, mientras que no modifica la de los antagonistas. El GTP es necesario para que el agonista α_2 inhiba la adenilil ciclasa. La diferencia entre el efec-

to estimulador de la acción β y el efecto inhibidor de la acción α_2 estriba en el tipo de proteína reguladora (G_s o G_i) afectada por la interacción del ligando con su proteína receptora. La inhibición de la adenilil ciclasa generará, obviamente, modificaciones de las concentraciones de la PKA activa y, como consecuencia, la regulación de la actividad fosforilante de esta cinasa. Otros sistemas acoplados a los α_2-adrenoceptores pueden ser la inhibición de los canales de Ca^{2+} dependiente de proteínas inhibitorias G_o o la estimulación del intercambio Na^+/H^+ presente en algunos tejidos como las plaquetas.

En el músculo liso vascular los α_2-receptores coexisten con los α_1 y provocan también contracción, pero existen diferencias entre uno y otro tipo de activación. Como ya se ha indicado, los receptores α_2 al parecer son más abordables para las catecolaminas circulantes que la noradrenalina liberada en la terminación. A diferencia de la activación α_1, parece provocar la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, favoreciendo así la entrada del Ca^{2+} extracelular; de hecho, la respuesta contráctil a la estimulación α_2 puede ser bloqueada por los fármacos antagonistas de la entrada de Ca^{2+} (diltiazem o nifedipino), lo que no ocurre con la respuesta a la estimulación α_1.

Se ha comprobado, igualmente, que la activación de los α_2-adrenoceptores presinápticos provoca la apertura de diferentes tipos de canales de K^+ y la consiguiente hiperpolarización celular. En ocasiones, este proceso es dependiente de Ca^{2+}, pero en otras se debe a un acoplamiento directo del canal a la proteína G_o activada por el α_2-adrenoceptor. Este mecanismo posiblemente es el responsable de la inhibición presináptica mediada por estos receptores.

5. Regulación de receptores adrenérgicos

La exposición prolongada de los adrenoceptores a los agonistas endógenos o exógenos ocasiona, en muchas ocasiones, una disminución de las respuestas observadas. Este fenómeno se denomina desensibilización o taquifilaxia. Se ha involucrado el desacoplamiento entre los adrenoceptores y las correspondientes proteínas G como uno de los mecanismos subyacentes al fenómeno de desensibilización. El desacoplamiento entre el receptor y la proteína G se produce como consecuencia de la fosforilación del receptor a la altura de ciertos aminoácidos de los segmentos intracelulares de la cadena peptídica (fig. 16-5).

La fosforilación se produce como consecuencia de la actividad de dos proteincinasas, la PKA y la familia de proteincinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRK) denominada βARK, descritas en el capítulo 3. Mientras que la respuesta de la PKA representa el desacoplamiento de la proteína G, la fosforilación mediante la GRK afecta al estado del receptor activado por agonistas y facilita la fijación de otra proteína denominada β-arrestina, la cual compite con la proteína G por la interacción con el receptor (v. fig. 3-23). El fenómeno de fosforilación mediante la GRK permite el secuestro y la interiorización del receptor hacia el interior de la célula, alejándolo de la posibilidad de interacción con moléculas del agonista y llevando a una menor respuesta funcional del sistema.

El fenómeno de la desensibilización puesto en marcha por la interacción repetida y sostenida de un agonista con un adrenoceptor puede afectar a las funciones dependientes de ese mismo tipo de receptor, denominándose *desensibilización homóloga* y está mediada por la GRK. Sin embargo, la fosforilación mediada por la PKA puede afectar, dada su inespecificidad, a diversos receptores, algunos de ellos diferentes del originalmente estimulado. Este fenómeno se denomina *desensibilización heteróloga* (v. cap. 3, VII, 1).

6. Polimorfismos en la expresión génica de receptores adrenérgicos

Se han descrito diversas variantes genéticas que afectan a determinados aminoácidos de la secuencia de los α y los β-adrenoceptores. Estas variantes no se consideran propiamente mutaciones dada su frecuencia, sino que se denominan polimorfismos genéticos. Su interés terapéutico radica en que pequeñas variaciones en la secuencia llegan a modificar las respuestas funcionales de los receptores. Por ejemplo, ciertos polimorfismos del β_2-adrenoceptor disminuyen las respuestas a los fármacos antiasmáticos. En otras ocasiones son los mecanismos de regulación de los receptores los que resultan afectados. Los polimorfismos genéticos pueden presentar cierta asociación con variantes étnicas y con un mayor riesgo de presentar ciertas enfermedades (hipertensión arterial esencial en el caso del β_2-adrenoceptor; hipertensión arterial esencial, asma, obesidad o diabetes mellitus tipo 2 en casos del β-adrenoceptor).

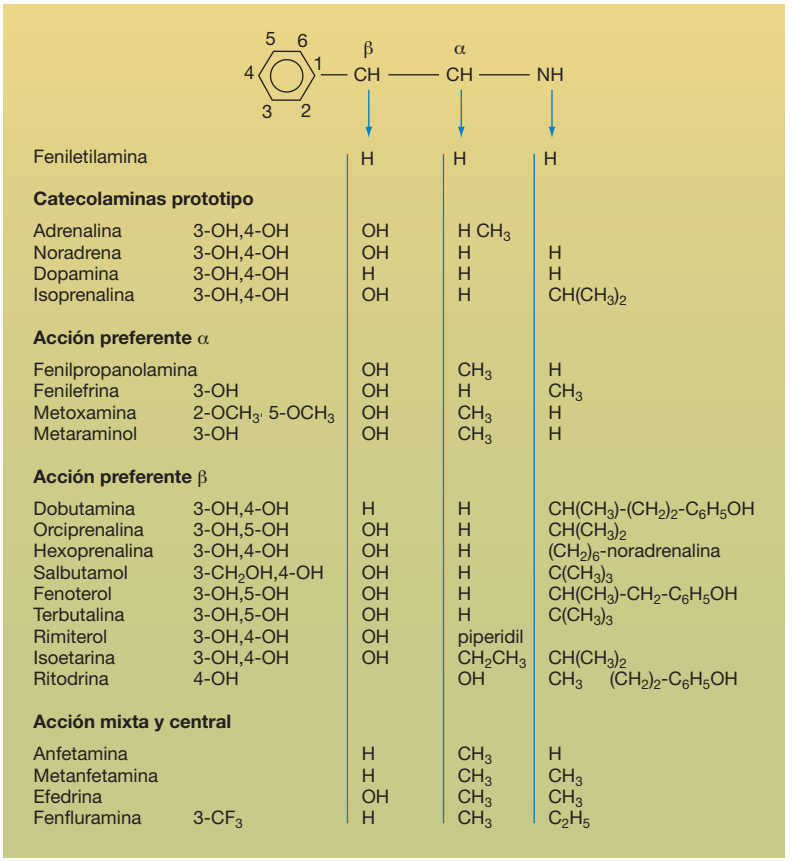
III FÁRMACOS α Y β-ADRENÉRGICOS

1. Concepto y características principales

Al fijarse y activar los α y β-adrenoceptores, estos fármacos provocan respuestas similares a las que se consiguen por estimulación de los nervios posganglionares simpáticos o de la médula suprarrenal. Una minoría de ellos ejerce la acción adrenérgica por liberar la noradrenalina de las terminaciones simpáticas en forma activa, por lo que se denominan adrenérgicos de acción indirecta.

Los fármacos prototipo que sirvieron para definir las acciones y diferenciar los tipos y subtipos de receptores, son las catecolaminas naturales, **adrenalina** y **noradrenalina,** y la sintética **isoprenalina.** La otra catecolamina natural, la **dopamina,** constituye un elemento particular que se estudiará por separado más adelante en este capítulo (v. apartado IV). A partir de ellas, y por modificaciones diversas del anillo fenilo o de la cadena lateral, se obtuvieron numerosos fármacos simpaticomiméticos que pueden considerarse derivados de la fórmula general feniletilamina. En la figura 16-8 se expone la estructura química de los principales fármacos. Las diversas sustituciones originan cambios, tanto en la potencia del fármaco en relación con las catecolaminas naturales como en la afinidad por los receptores.

Muchos de los fármacos activan, en mayor o menor grado, ambos tipos de receptores; sin embargo, algunos mues-



Feniletilamina		H	H	H
Catecolaminas prototipo				
Adrenalina	3-OH,4-OH	OH	H CH_3	
Noradrena	3-OH,4-OH	OH	H	H
Dopamina	3-OH,4-OH	H	H	H
Isoprenalina	3-OH,4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Acción preferente α				
Fenilpropanolamina		OH	CH_3	H
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3
Metoxamina	2-OCH_3, 5-OCH_3	OH	CH_3	H
Metaraminol	3-OH	OH	CH_3	H
Acción preferente β				
Dobutamina	3-OH,4-OH	H	H	$CH(CH_3)$-$(CH_2)_2$-C_6H_5OH
Orciprenalina	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Hexoprenalina	3-OH,4-OH	OH	H	$(CH_2)_6$-noradrenalina
Salbutamol	3-CH_2OH,4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Fenoterol	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)$-CH_2-C_6H_5OH
Terbutalina	3-OH,5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Rimiterol	3-OH,4-OH	OH	piperidil	
Isoetarina	3-OH,4-OH	OH	CH_2CH_3	$CH(CH_3)_2$
Ritodrina	4-OH		OH	CH_3 $(CH_2)_2$-C_6H_5OH
Acción mixta y central				
Anfetamina		H	CH_3	H
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3
Efedrina		OH	CH_3	CH_3
Fenfluramina	3-CF_3	H	CH_3	C_2H_5

Figura 16-8. Principales fármacos adrenérgicos derivados de la feniletilamina.

tran una selectividad específica por los receptores α o por los β, e incluso existen agonistas específicos de los α_1 y α_2-adrenoceptores, y fármacos con mayor capacidad de activar receptores β_2 que β_1. Esta especificidad, sin embargo, puede ser relativa y sólo apreciable a dosis pequeñas, ya que a dosis altas aparece la contaminación propia de la activación de otros receptores.

Puesto que los efectos mediados por la activación de los α-adrenoceptores pueden ser opuestos a los mediados por la activación de los β, según se aprecia en la tabla 16-3, el resultado final puede ser aleatorio y depender de la dosis, de la afinidad por cada tipo de receptor, de la sensibilidad individual y de la importancia cuantitativa que uno de los efectos tenga en la respuesta final. El efecto se complica si se tiene en cuenta que los efectos conseguidos por los fármacos originan respuestas reflejas de signo a veces contrario que interfieren en el resultado final.

La descripción de los efectos farmacológicos provocados por cada fármaco debe hacerse en función del receptor que active y de las acciones farmacológicas tributarias de ese receptor, de acuerdo con los datos expuestos en las tablas 13-1 y 16-3. Se describirán con más detalle las acciones de la adrenalina porque, aunque desde el punto de vista terapéutico su uso ha quedado muy restringido, sus acciones son muy llamativas y constituyen buenos elementos de análisis y de comparación.

A. CATECOLAMINAS

1. Acciones farmacológicas de la adrenalina

Es un estimulante muy potente de los receptores α y β.

1.1. Sistema cardiovascular

Tanto el corazón como los vasos poseen abundantes α y β-adrenoceptores. En general, los receptores β suelen ser más sensibles que los α, por lo que responden a dosis menores de fármaco, de ahí que las concentraciones pequeñas, como las que se consiguen en inyección subcutánea, produzcan acciones predominantemente β, mientras que en inyección intravenosa rápida provoque también intensas acciones α.

En el corazón, la adrenalina incrementa la frecuencia cardíaca sinusal, la velocidad de conducción y la fuerza de contracción (acción β_1); la sístole es más corta, y la contracción y la relajación del miocardio son más rápidas. La taquicardia sinusal se debe al aumento de la pendiente de despolarización de la

fase 4 (v. cap. 38); aumenta también la velocidad de despolarización de la fase 0 y acorta la duración del potencial de acción y el período refractario. La conducción auriculoventricular es más rápida. Este conjunto de efectos contribuye a incrementar el volumen minuto y la presión arterial sistólica y, de forma simultánea, aumenta el consumo de O_2 del miocardio. A dosis altas aumenta el automatismo en el tejido de conducción, por la despolarización espontánea de células no sinusales en el sistema de excitación y conducción, facilitando la aparición de extrasístoles y otras arritmias cardíacas (acción β_1).

Produce vasodilatación de las arteriolas del área muscular, de las coronarias y de otros territorios (acción β_2); como consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo y reduce la presión diastólica que, por mecanismo reflejo, origina taquicardia. Este efecto es el que predomina a dosis bajas de adrenalina (0,01-0,1 µg/kg/min por vía intravenosa). Pero a dosis altas (superiores a 0,1 µg/kg/min por vía intravenosa) activa los receptores α_1 y α_2 de las arteriolas de la piel, las mucosas y el área esplácnica, incluida la circulación renal; en consecuencia, se produce una elevación de la presión arterial, preferentemente de la diastólica. También en los vasos venosos provoca constricción, que facilita el retorno venoso y la repleción ventricular durante la diástole. Como a la dosis necesaria para producir activación α (vascular) se produce intensa estimulación β (cardíaca y vascular), pero las consecuencias de la vasoconstricción predominan sobre las de la dilatación, se apreciará aumento de la resistencia periférica total con elevación de la presión arterial sistólica en mayor grado que la de la diastólica, aumento de la presión diferencial y taquicardia (fig. 16-9). Si la hipertensión arterial es intensa puede originar bradicardia refleja, a la que se pueden sumar extrasístoles.

La activación excesiva y prolongada del miocardio resulta peligrosa, tanto por el incremento inadecuado del consumo de O_2 como por las microlesiones que pueden aparecer en los vasos y en las miofibrillas.

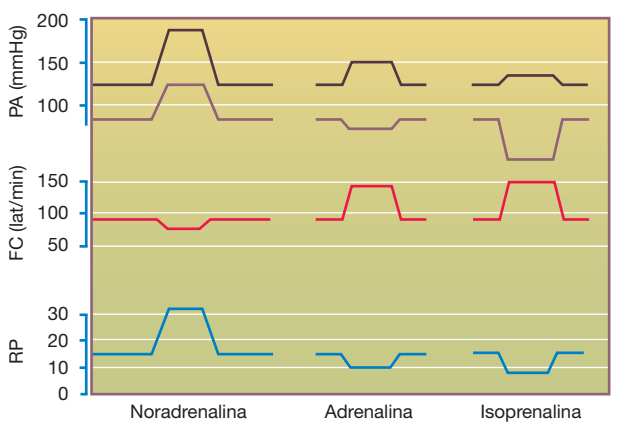


Figura 16-9. Representación esquemática de los efectos cardiovasculares tras inyección intravenosa de noradrenalina, adrenalina e isoprenalina. FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial; RP: resistencia periférica.

1.2. Músculo liso

Además de las acciones sobre el músculo liso vascular, ya descritas, en el árbol bronquial produce una poderosa broncodilatación (acción β_2), que contrarresta la broncoconstricción provocada por diversas causas (reacciones de hipersensibilidad, asma, etc.). A ello se suma la acción descongestionante por producir vasoconstricción en la mucosa de las vías respiratorias y en la circulación pulmonar.

En el útero humano grávido y a término reduce la frecuencia de contracciones (acción β_2). En la vejiga urinaria relaja el detrusor (acción β) y contrae el esfínter y el trígono (acción α). En el iris contrae el músculo radial (acción α) y provoca midriasis. En el tracto gastrointestinal predomina la acción relajadora (β) sobre la contractora (α); a este efecto en el músculo liso se suma la acción inhibidora de la liberación de acetilcolina en células del plexo entérico (acción α_2).

1.3. Efectos metabólicos

En los hepatocitos, la activación de los β-adrenoceptores con la consiguiente producción de AMPc y la activación de los β_1-adrenoceptores desencadenan importantes efectos metabólicos (fig. 16-10). En el hígado, el AMPc activa la PKA, cuya unidad catalítica se encarga de: *a)* fosforilar la glucógeno sintetasa; de este modo la inactiva e impide la incorporación de unidades de glucosa en glucógeno, y *b)* fosforilar y activar una fosforilasa cinasa, que a su vez se encarga de fosforilar y activar la glucógeno fosforilasa, enzima que convierte el glucógeno en glucosa-1-fosfato.

El resultado del incremento de la glucogenólisis es un aumento de la salida de glucosa del hígado a la sangre (hiperglucemia) y un aumento del metabolismo en el músculo con producción de ácido láctico (hiperlactacidemia).

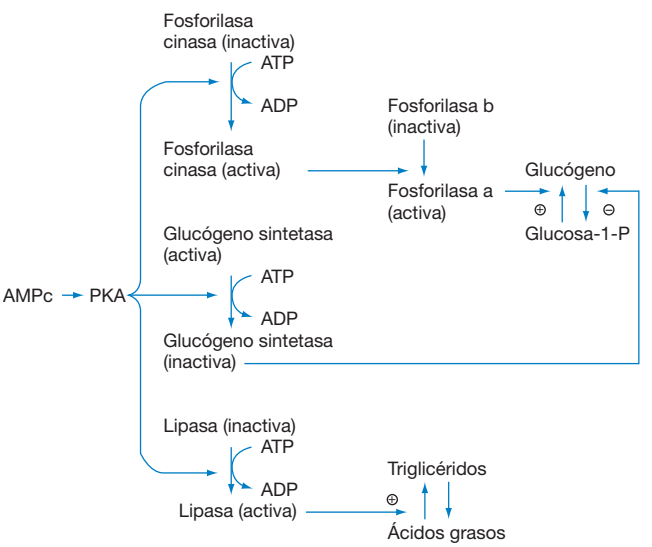


Figura 16-10. Regulación del metabolismo del glucógeno y de los triglicéridos por medio del AMPc.

A ello se suma el aumento de la gluconeogénesis, y la acción sobre la secreción de insulina en el páncreas; esta última es dual, facilitadora (acción β_2) e inhibidora (acción α_2), pero *in vivo* predomina la acción inhibidora, por lo que disminuye la secreción de insulina, y ello favorece la hiperglucemia.

Por último, la PKA fosforila y activa también la triglicérido lipasa, favoreciendo la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres. Probablemente, esta acción estimula la oxidación de sustratos aumentando el consumo de O_2 y la producción de calor.

De manera pasajera, la adrenalina estimula la liberación de K^+ desde el hígado hasta el plasma, produciendo hiperpotasemia; el ion es captado por el hígado y el músculo, y la potasemia desciende durante períodos más prolongados.

1.4. Músculo estriado

En el músculo estriado, la adrenalina produce una acción compleja. Por una parte, puede actuar a la altura de la terminación presináptica motora y facilitar la liberación de acetilcolina en la placa motriz (acción α). Por la otra, además, actúa directamente sobre la fibra muscular a través de un mecanismo preferentemente β. La acción consiste en: *a)* acortar el estado activo del músculo rojo (de contracción lenta), como consecuencia de la facilitación del secuestro de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico, y *b)* facilitar la descarga de los husos musculares. La consecuencia de estas acciones es la producción de temblor muscular, hecho que aparece con frecuencia al administrar adrenalina y otros agonistas β_2.

1.5. Sistema nervioso central

Aunque el SNC contiene abundantes α y β-adrenoceptores, la adrenalina no provoca efectos llamativos porque atraviesa mal la barrera hematoencefálica (BHE). Puede producir desasosiego, cefalea, aprensión y temblor, aunque algunos de estos efectos se deben a sus acciones periféricas.

2. Acciones farmacológicas de la noradrenalina

Difieren parcialmente de las de la adrenalina porque su espectro de activación de los adrenoceptores es algo distinto. A las dosis habituales (2-20 µg/min por vía intravenosa) carece de actividad β_2, mantiene la actividad β_1 cardíaca y es un potente activador α. En consecuencia produce intensa vasoconstricción en la piel, las mucosas y el área esplácnica, incluida la circulación renal, tanto de arteriolas como de vénulas. Al no provocar vasodilatación α_2, aumentan la resistencia periférica y la presión diastólica (fig. 16-9). La acción cardíaca también es intensa y similar a la de la adrenalina: aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad, el volumen minuto y la presión sistólica. Pero la hipertensión producida provoca con frecuencia bradicardia refleja y el aumento de la poscarga puede ejercer un efecto negativo sobre el gasto cardíaco.

El flujo sanguíneo en los diversos órganos está disminuido por la vasoconstricción, lo que facilita el metabolismo anaerobio y la producción de metabolitos ácidos. El flujo renal puede verse afectado si la vasoconstricción es intensa o el sujeto se encuentra en un estado inicial de hipotensión, lo que hace disminuir la filtración glomerular.

Las acciones metabólicas son similares a las de la adrenalina, como la hiperglucemia, pero aparecen a dosis elevadas. Por vía intradérmica produce sudoración. Tampoco atraviesa bien la BHE, por lo que apenas genera acciones centrales.

3. Acciones farmacológicas de la isoprenalina

Es una catecolamina sintética que posee un grupo N-isopropilo en la cadena lateral (fig. 16-8). Sus acciones se caracterizan por depender de manera casi exclusiva de la activación de los β_1 y β_2-adrenoceptores en todos los territorios. Su escasa acción α se manifiesta sólo en presencia de bloqueo β.

En el sistema cardiovascular (0,01-0,1 µg/kg/min por vía intravenosa) se combina la estimulación cardíaca, que produce taquicardia y aumento de la contractilidad, con la vasodilatación de amplios territorios vasculares. En consecuencia, tiende a elevarse la presión sistólica y a descender la diastólica, lo que produce un aumento de la presión diferencial y una pequeña reducción de la presión arterial media (fig. 16-9), pero si el estado circulatorio está previamente afectado y el volumen/minuto es escaso, la vasodilatación puede provocar un grave descenso de la presión arterial.

En los órganos que poseen fibra muscular lisa las acciones son muy manifiestas: dilatación bronquial utilizable en casos de broncoespasmo, inhibición de la contracción uterina en el útero grávido y a término, y reducción del tono y la motilidad del tracto gastrointestinal.

Las acciones metabólicas son similares a las de la adrenalina, pero provoca menor grado de hiperglucemia porque, al no ejercer acciones α sobre el páncreas, no inhibe la secreción de insulina. Libera ácidos grasos y tiene intensa actividad calorígena.

4. Características farmacocinéticas

La absorción de las tres catecolaminas por vía oral es mala porque son metabolizadas con rapidez en el tracto gastrointestinal y durante el primer paso por el hígado. La metabolización se debe principalmente a la COMT y a la MAO (fig. 16-4), aunque la isoprenalina es poco sensible a la MAO. La adrenalina y la noradrenalina son captadas además por las terminaciones simpáticas y por otras células (v. apartado I, 4), no así la isoprenalina. Por todos estos motivos, la semivida es de muy pocos minutos.

Por vía subcutánea se absorbe bien la isoprenalina, en menor grado la adrenalina y muy mal la noradrenalina debido a la vasoconstricción, que llega a producir necrosis tisular. Como la acción es muy rápida, pero muy corta, es necesario utilizar la infusión intravenosa lenta en soluciones muy diluidas. La vía inhalatoria es útil en el caso de la isoprenalina y la adrenalina, para que ejerzan sus acciones bronquiales con relativa especificidad (v. cap. 41).

5. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas son signos de hiperactividad adrenérgica, cuya intensidad depende de la dosis y del estado previo de la función cardiovascular. El hipertiroidismo aumenta notablemente la respuesta adrenérgica. La intensa activación β cardíaca puede provocar taquicardia sinusal excesiva y arritmias, desde extrasístoles hasta taquicardias, e incluso fibrilación ventricular; pueden aparecer palpitaciones que provocan intenso desasosiego en el paciente. La vasoconstricción origina fenómenos necróticos locales y la hipertensión arterial exagerada puede desencadenar hemorragias cerebrales o en otros órganos. La vasodilatación de la isoprenalina puede originar enrojecimiento de la cara e hipotensión, con los correspondientes signos de carácter reflejo. A nivel ocular, la adrenalina tópica puede generar pigmentación corneal y trastornos de la visión tras tratamientos prolongados.

La adrenalina puede causar sensaciones de intranquilidad, ansiedad, tensión, miedo, cefalea, vértigo, palidez, dificultades respiratorias y palpitaciones. La isoprenalina puede producir temblor fino. Hay que tener especial cuidado en pacientes con hipertiroidismo, angina de pecho, arritmias, hipertensión y en los ancianos.

Las *interacciones* pueden ser peligrosas por su repercusión sobre el ritmo cardíaco. Aumentan la respuesta a la acción adrenérgica (hipersensibilidad) algunos anestésicos generales (halotano, éter y ciclopropano), los inhibidores de la recaptación de adrenalina y noradrenalina (antidepresivos, cocaína y algunos fármacos antiobesidad), así como los inhibidores de la MAO, ya que ambos aumentan la disponibilidad de catecolaminas, y la digoxina y la quinidina por las alteraciones provocadas en el potencial de las células excitables cardíacas, sobre todo en aquellas en situación isquémica. La administación de adrenalina debe evitarse en pacientes tratados con bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos debido a la potenciación de los efectos vasoconstrictores mediados por α_1-adrenoceptores. La indometazina puede potenciar los efectos de la adrenalina mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, llevando a cuadros de hipertensión arterial grave.

B. OTROS AGONISTAS α

1. De acción preferente α_1

1.1. Simpaticomiméticos de aplicación sistémica y tópica

La **fenilefrina**, la **metoxamina**, la **fenilpropanolamina** y la **etilefrina** (etiladrianol) son feniletilaminas, mientras que la **cirazolina** es un derivado imidazolínico. Todas ellas actúan de manera preferente sobre α_1-adrenoceptores, por lo que provocan vasoconstricción intensa, de mayor duración que la de la noradrenalina, y aumento de la presión arterial. Con frecuencia provocan bradicardia refleja. Se absorben por vía oral y se pueden administrar por diversas vías, incluida la tópica sobre mucosas. La etilefrina puede activar también ligeramente los β-adrenoceptores; su acción hipertensora es prolongada, y se dispone además una forma galénica oral de absorción lenta *(retard)*.

La **midodrina** (no autorizada en España) es un profármaco inactivo que se metaboliza en desglimidodrina y glicina. Presenta propiedades α-adrenérgicas y es activa por vía oral. La preparación como profármaco evita la actividad en picos, típica de otros agentes α-simpaticomiméticos, lo que, junto a su incapacidad para atravesar la BHE, la convierte en un fármaco útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática.

1.2. Simpaticomiméticos de aplicación tópica

Son derivados más o menos afines desde el punto de vista estructural de los fármacos adrenérgicos (aminas alifáticas y derivados imidazolínicos), poseen acción α_1-adrenérgica y se emplean como vasoconstrictores de acción local en las mucosas y en el ojo (fig. 16-11). Los principales compuestos son: **propilhexedrina, nafazolina, oximetazolina, tetrizolina, xilometazolina, fenoxazolina, tramazolina** y **clorobutanol.**

Aplicadas localmente, su acción α_1 se limita a producir vasoconstricción de las mucosas; por ello provocan descongestión de mucosas respiratorias y de la conjuntiva. La duración de efectos por vía tópica varía entre los diferentes preparados, con períodos máximos de entre 4 h (fenilefrina) y 12 h (oximetazolina, xilometazolina). Pasado el efecto, puede aparecer congestión de rebote por vasodilatación, lo que induce a repetir su administración en forma de círculo vicioso. Otros efectos colaterales de la administración tópica suelen ser la sensación de quemazón, escozor, estornudos y sequedad de la mucosa nasal.

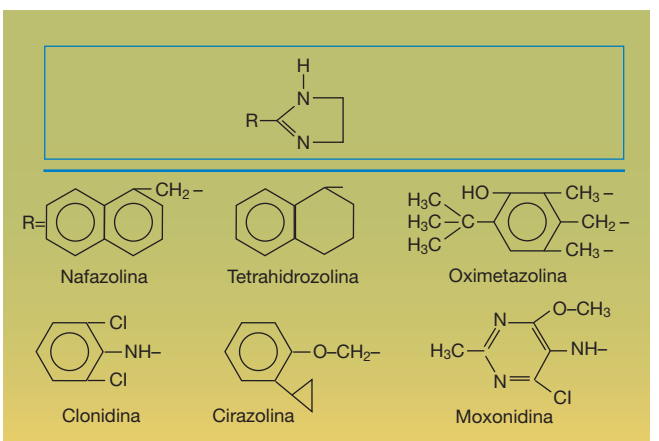


Figura 16-11. Fármacos adrenérgicos de estructura imidazolínica.

2. De acción preferente α_2

La **clonidina** y otros derivados imidazolínicos (fig. 16-11) muestran actividad vasoconstrictora local pero, por vía sistémica, causan una hipotensión paradójica. Esta acción hipotensora se debe a la activación de centros vasomotores en el tronco cerebral (v. cap. 39). Las acciones farmacológicas de la clonidina y de otras imidazolinas, como la oximetazolina y la **moxonidina** se deben primordialmente a su actividad como agonistas de los α_2-adrenoceptores. Otros agonistas α_2-adrenérgicos con actividad hipotensora son la **guanfacina,** el **guanabenzo** y la **rilmenidina.**

Se ha sugerido que la acción hipotensora de origen central de la clonidina y otros análogos podría deberse a su interacción con el *receptor para imidazolinas,* del que se han descrito dos subtipos, el I_1 y el I_2. De hecho, la rilmenidina presenta gran afinidad por I_1, menor por I_2 y muy baja por α_2. En la región ventrolateral y rostral del bulbo existe una zona rica en receptores I_1; se piensa que su activación contribuye a la acción hipotensora de estos compuestos.

La administración de *α-metildopa* provoca efectos similares a los producidos por la clonidina, debido a la transformación del falso precursor en el falso neurotransmisor α-metilnoradrenalina. Esta última presenta actividad como agonista de los α_2-adrenoceptores. La descripción de las acciones vasculares de los agentes α_2-adrenérgicos, los mecanismos implicados y sus principales efectos adversos derivados se exponen en el capítulo 39.

La **apraclonidina** o paraaminoclonidina es un análogo de la clonidina utilizado tópicamente para reducir la presión intraocular. Su importante hidrofilia impide el acceso al SNC, lo que reduce los efectos adversos típicos de la clonidina (sedación, somnolencia e hipotensión). Otro agente α_2-adrenérgico más liposoluble utilizado como hipotensor intraocular es la **brimonidina** o bromoxidina. Durante tratamientos prolongados ambas sustancias presentan una alta incidencia de reacciones alérgicas.

Algunos agentes α_2-adrenérgicos, como la **medetomidina** o la **xilazina,** se utilizan por su potente efecto sedante, que se aprovecha como coadyuvante en el acto anestésico. En general, los agentes α_2-adrenérgicos y en especial la clonidina, producen analgesia cuando son aplicados localmente a nivel espinal y potencian los efectos analgésicos centrales de los fármacos opioides administrados por vía sistémica, epidural o intratecal, así como la acción analgésica de los anestésicos locales aplicados por vía espinal.

C. OTROS AGONISTAS β

1. Características generales

Dadas las importantes consecuencias fisiológicas y terapéuticas de la activación de los β-adrenoceptores se han producido numerosos fármacos que mejoran las posibilidades de la isoprenalina por dos mecanismos: *a)* aumentando la duración de la acción al no ser susceptibles de metabolización por la COMT, y *b)* incrementando la selectividad hacia los receptores β_1, en cuyo caso los fármacos se orientan hacia la terapia inotrópica cardíaca, o hacia los receptores β_2, en cuyo caso se orientan hacia la terapia broncodilatadora o relajante uterina. Sin embargo, esta selectividad es relativa, porque a dosis altas llegan a activar ambos tipos de β-adrenoceptores. En la tabla 16-4 se exponen los principales fármacos y su espectro de actividad adrenérgica.

2. Fármacos con actividad preferente β_1

Se caracterizan por estimular la actividad cardíaca; teóricamente incrementarán tanto la contractilidad como la frecuencia cardíaca; sin embargo, existen notables diferencias en relación con el efecto de la isoprenalina. La **dobutamina** y el **prenalterol** tienen mayor actividad inotropa que cronotropa. El hecho de que, además, presenten cierta acción β_2 vasodilatadora, determina una reducción de la poscarga, que también beneficia a la actividad hemodinámica del corazón (v. cap. 35). Sus características y aplicaciones terapéuticas se abordan en el capítulo 35. El **xamoterol** y el **epanolol** son agonistas parciales selectivos de β_1-adrenoceptores cuyos usos terapéuticos se asimilan a los de los β-bloqueantes con actividad agonista parcial (v. cap. 17).

3. Fármacos con actividad preferente β_2

3.1. Características principales

A partir de la **orciprenalina,** en la que se apreciaba mayor actividad β_2 que β_1, se introdujo un gran número de productos con gran selectividad por los receptores β_2; mu-

Tabla 16-4. Principales fármacos β-adrenérgicos y espectro de su activación sobre receptores

	α	β_1	β_2	
Carbuterol			+	+++
Dobutamina		++	+++	++
Fenoterol			+	+++
Formoterol			+	+++
Hexoprenalina			+	+++
Isoetarina			+	++
Orciprenalina			+	++
Pirbuterol			+	++
Prenalterol			++	+
Procaterol			+	+++
Protoquilol			+	+++
Reproterol			+	+++
Rimiterol			+	+++
Ritodrina			+	+++
Salbutamol			+	+++
Salmeterol			+	+++
Terbutalina			+	+++
Trimetoquinol			+	+++

chos de ellos, además, se pueden administrar por vía inhalatoria (aerosol y cámaras de inhalación), con lo que se incrementa aún más la selección de la acción broncodilatadora. A pesar de ello, con dosis altas o en administración parenteral llegan a producir palpitaciones y taquicardia (v. cap. 41).

La **isoetarina,** el **rimiterol** y la **hexoprenalina** mantienen el grupo catecol, por lo que son susceptibles a la acción de la COMT. Los efectos de la isoetarina y del rimiterol son muy breves; el de la hexoprenalina es más prolongado, aunque menor que el de la terbutalina. El resto de los fármacos no son catecoles, por lo que resisten la acción de la COMT y son de uso más extendido.

En general, la biodisponibilidad de los no catecoles, aunque superior a la de los catecoles, es baja por vía oral porque están sometidos a abundante metabolismo de primer paso. La enzima responsable de este fenómeno de primer paso metabólico es la fenolsulfotransferasa, que provoca una sulfatación de estos fármacos. Las semividas oscilan entre 3 y 8 h, aun cuando existe gran variabilidad. La duración de la acción broncodilatadora varía, según las dosis y la vía de administración, y es claramente superior a la de los fármacos catecólicos. El **salbutamol** por vía inhalatoria causa broncodilatación en 15 min y su acción llega a durar 6 h y hasta 8 h por vía oral; el **fenoterol** y la **terbutalina,** a dosis equipotentes, presentan unas características parecidas, pero debe tenerse en cuenta que el fenoterol es más potente que el salbutamol y la terbutalina, por lo que incrementos excesivos pueden originar más efectos secundarios; asimismo, la terbutalina provoca menos efectos adversos que el salbutamol. El **formoterol** y el **salmeterol** son agonistas β_2-adrenérgicos cuya principal aportación es una duración de efectos prolongada de hasta 12 h. El período de latencia tras la inhalación hasta la aparición de efectos es superior en el salmeterol que en el formoterol. Por vía oral, el período de latencia es mayor: la terbutalina tarda 1 h en producir el efecto, pero dura unas 7 h; el **procaterol** oral presenta un efecto particularmente prolongado que puede alcanzar las 8-12 h.

La **ritodrina** es un β_2-estimulante, cuya principal utilidad reside en su capacidad para inhibir las contracciones uterinas en el embarazo a término (v. cap. 50).

Entre otros estimulantes β-adrenérgicos con actividad preferente de tipo β_2 pueden señalarse también el **bitolterol,** el **tulobuterol** y el **clembuterol.** El bitolterol es un profármaco que por efecto de las esterasas pulmonares pasa a colterol, un fármaco con estructura catecolamínica y efectos selectivos β. El clembuterol es un fármaco muy similar al salbutamol en cuanto a efecto y eficacia clínica.

Los fármacos β_2-adrenérgicos, con sus efectos metabólicos (incremento de la glucemia y de ácidos grasos libres e incremento de las concentraciones de insulina y lactato), generan una mayor disponibilidad de energía para el crecimiento muscular y la acumulación de proteínas, con reducción del contenido graso de los tejidos y un incremento de la masa magra. Este efecto, junto a la hipertrofia directa ejercida sobre la musculatura esquelética, ha llevado al uso de estos fármacos con objetivos *anabolizantes,* tanto en animales destinados al consumo alimenticio de carne como en atletas con intereses de dopaje.

La **dopexamina** es un fármaco con propiedades como agonista de los receptores β_2-adrenérgicos y D_1 dopaminérgicos e inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Se comporta como vasodilatador, inotropo positivo por activación del reflejo barorreceptor además de presentar efectos natriuréticos y diuréticos. Sus usos terapéuticos cardiovasculares son similares a los de la dopamina (v. apartado IV).

3.2. Reacciones adversas generales del grupo

Dependen de la vía y la dosis de administración, siendo más frecuentes por vía oral o parenteral, o cuando se emplean incorrectamente por la vía inhalatoria. Lo más común es la aparición de nerviosismo, intranquilidad y temblor fino muscular. Pueden producir vasodilatación con reducción de la presión arterial, principalmente diastólica; un descenso excesivo puede originar hipoxia y favorecer la aparición de arritmias. La taquicardia suele ser de carácter reflejo, pero si la dosis es alta, puede deberse a activación β_1. Los efectos metabólicos más importantes suelen ser: aumento de glucosa, renina, lactatos y cuerpos cetónicos; reducción en la concentración de potasio y en ocasiones de fosfato, calcio y magnesio. La respuesta a los agonistas β_1 disminuye con la edad, fenómeno que no ocurre con los agonistas del tipo β_2.

D. OTROS FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN MIXTA

1. Efedrina y derivados

La efedrina es una fenilisopropanolamina no catecólica, aislada inicialmente de las plantas *Ephedra*. Fue el primer simpaticomimético útil por vía oral, debido a la alta biodisponibilidad y la prolongada duración de acción.

Tiene la capacidad de estimular la liberación de catecolaminas, al estilo de la tiramina; por este motivo puede provocar taquifilaxia. Además, activa directamente los α y β-adrenoceptores. Dado que atraviesa la BHE, actúa también en el SNC. Estimula el corazón, aumenta la presión arterial, provoca constricción en los vasos de la mucosa, ocasiona dilatación bronquial, estimula el sistema nervioso generando cierta acción anfetamínica (p. ej., insomnio), produce midriasis e inhibe el detrusor.

La efedrina se absorbe por completo por vía oral y atraviesa la BHE. Sufre parcialmente metabolismo (desaminación y N-desmetilación), y una buena proporción se elimina en forma activa por la orina; la eliminación aumenta en orina alcalina. La semivida es de 3-6 h. Las reacciones adversas dependen del objetivo terapéutico. En cualquier caso puede ser contraproducente la estimulación central, puede ocasionar dificultad para la micción por inhibición del detrusor y puede llevar a hiperactivación cardíaca. Se utiliza en asociaciones con otros fármacos, para aplicación broncodilatadora o descongestiva (por vía sistémica o tópica).

La **pseudoefedrina** es un estereoisómero de la efedrina. Se utiliza fundamentalmente como agente constrictor de los vasos de la mucosa nasoorofaríngea en fórmulas anticatarrales. Se absorbe bien por vía oral y su acción se mantiene durante 4-6 h. Se elimina por la orina, en su mayor parte de forma activa.

2. Anfetaminas

La **anfetamina** es una fenilisopropilamina que carece de grupo catecol. Derivados directos de ella son la **metanfetamina** y el **metilfenidato;** más indirectos son otros fármacos que se han utilizado para reducir el apetito (v. cap. 55). El isómero *d* es más activo sobre el SNC.

Puesto que penetran con rapidez en la BHE, sus acciones principales se manifiestan en el SNC. Actúan tanto en los sistemas noradrenérgicos como en los dopaminérgicos, facilitan la liberación de los dos neurotransmisores e inhiben su recaptación (fig. 16-2), por lo que se comportan como estimulantes indirectos; pero, además, estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. En consecuencia, provocan una activación generalizada, con sensación de euforia, insomnio, pérdida de apetito, etc. La descripción más detallada de las acciones centrales se expone en el capítulo 33. Por su efecto periférico pueden producir vasoconstricción, con o sin aumento de la frecuencia cardíaca, así como arritmias cardíacas.

La anfetamina se absorbe muy bien por vía gastrointestinal. Atraviesa con facilidad la BHE y no es metabolizada por la MAO ni por la COMT, por lo que su acción es prolongada. Parte es metabolizada por enzimas microsómicas hepáticas y el 30-50% se elimina por la orina en forma activa; por tratarse de una base con pK_a alto, la eliminación urinaria aumenta al acidificar la orina.

Las reacciones adversas agudas son, principalmente, de carácter central y periférico; son muy variadas en función de la dosis (v. cap. 33), oscilando entre reacciones simpáticas y crisis psicóticas agudas. La ingestión crónica produce farmacodependencia (v. cap. 33).

3. Metaraminol

El metaraminol estimula preferentemente los receptores α y también actúa como agonista indirecto al promover la liberación de noradrenalina. Su principal uso es como tratamiento de la hipotensión durante la cirugía. Se utiliza también como prueba para el diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar.

E. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La denominación común internacional (DCI) de los transmisores endógenos adrenalina y noradrenalina cuando se utilizan como fármacos sintéticos en terapia son la de **epinefrina** y **norepinefrina,** respectivamente.

1. Aplicaciones cardíacas

Las *bradicardias* son procesos susceptibles de tratamiento mediante fármacos adrenérgicos. Los más utilizados son la adrenalina y los agonistas β-adrenérgicos. Sin embargo, su utilización sólo está justificada en situaciones extremas en que no existe posibilidad de estimulación eléctrica mediante marcapasos.

En los *paros cardíacos* de otro origen (accidentes anestésicos, de inmersión o por electrocución), los métodos físicos son también los más apropiados, pero si éstos fallan, la adrenalina intracardíaca o intravenosa puede salvar la vida del paciente. Sin embargo, existe el riesgo de que convierta una asistolia en una fibrilación ventricular. En pacientes con infarto agudo de miocardio, los agonistas β-adrenérgicos pueden resultar extremadamente peligrosos. La isoprenalina se administra en infusión continua de 2-10 µg/min. En situaciones de deterioro rápido puede administrarse un bolo intravenoso de 100-200 µg hasta la preparación de la infusión continua.

El uso de adrenalina durante la *reanimación cardiopulmonar* no sólo influye a nivel cardíaco por sus efectos β, sino que, a través de sus acciones α, contribuye a la elevación de la presión diastólica y mejora el flujo cerebrovascular. Las dosis habituales en adultos son de 0,5 a 1 mg de adrenalina por vía intravenosa cada 5 min, lo que corresponde a entre 8 y 15 µg/kg de peso. En infusión continua, la dosis habitual es de 0,2 mg/min. En los casos en que la vía intravenosa es inaccesible no deben utilizarse la vía intramuscular o la subcutánea. En estas situaciones, la administración endotraqueal es una alternativa válida. La dosis necesaria por vía endotraqueal es de aproximadamente el doble de la correspondiente a la vía intravenosa. Aunque la administración mediante punción intracardíaca puede ser útil, el riesgo de producción de neumotórax o de laceraciones coronarias es muy elevado.

En la *taquicardia auricular paroxística* se ha empleado la metoxamina (3-5 mg por vía intravenosa) o la fenilefrina (0,15-0,8 mg por vía intravenosa) para que el aumento de presión arterial (sin sobrepasar los 160 mmHg de presión sistólica) provoque un reflejo vagal bradicardizante. El uso de estos fármacos en esta situación resulta peligroso y en la actualidad se prefiere emplear adenosina u otras alternativas, tales como verapamilo, propranolol o edrofonio.

La utilización de fármacos adrenérgicos en la insuficiencia cardíaca se trata de forma amplia en los capítulos 35 y 36.

2. Estados de *shock*

No se dispone de un tratamiento estándar para el *shock cardiogénico* como consecuencia de un infarto de miocardio, sino que varía según el estado clínico del paciente, que debe controlarse de forma rigurosa. Hay que reponer líquidos sin producir congestión, elevar la presión arterial para mantener una perfusión adecuada de órganos vitales sin que ello represente una sobrecarga excesiva para un corazón ya afectado, mantener el flujo renal necesario para que se forme la orina, estimular el gasto cardíaco sin incrementar el consumo de oxígeno por aumento excesivo de la frecuencia cardíaca y tratar de recanalizar la arteria ocluida. Resulta difícil atender todas estas exigencias de forma simultánea y, de hecho, la mortalidad es elevada.

Los fármacos que hayan de emplearse dependerán del predominio de los signos clínicos, y deberán valorarse sus ventajas e inconvenientes. Junto a ellos se utilizarán en ocasiones medidas de tipo mecánico, como balones intraaórticos de contrapulsación. Sobre la utilización de fármacos en esta situación consúltense los capítulos 35 y 36.

En cuanto al *shock endotóxico,* sirven las mismas consideraciones referidas al empleo de adrenérgicos, si bien se ha de atender específi-

camente, además, a los factores causales. La dopamina, usada como agente inotrópico, es más útil que en el *shock* cardiogénico. Se ha demostrado también la superior utilidad de la noradrenalina en el *shock* endotóxico. La fenilefrina (0,5-0,9 mg/kg/min) puede administrarse en aquellos pacientes que precisen de vasoconstricción periférica y que no toleren la estimulación α-adrenérgica de otros fármacos.

En el *shock hipovolémico,* la medida más urgente es reponer la pérdida de líquido y asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos.

En el *shock por vasodilatación* generalizada de origen neurógeno (p. ej., traumatismos medulares) o de origen farmacológico (p. ej., anestesia espinal o sobredosis de hipotensores) se debe controlar el volumen circulante y restituir la resistencia periférica mediante vasoconstrictores α-adrenérgicos. La vía, la dosis y el modo de administración dependerán de la urgencia y de las condiciones de cada caso. La metoxamina se emplea en dosis de 5-20 mg por vía intramuscular o 3-10 mg en inyección intravenosa lenta. La fenilefrina se utiliza a razón de 5 mg por vía intramuscular o subcutánea, o 25-50 mg/min en infusión. Es habitual el uso de antagonistas muscarínicos de tipo atropina si existe bradicardia. En este tipo de *shock* no se precisa la administración de agentes inotropos. Sin embargo, resulta de importancia la administración de los fármacos por vía intravenosa central para evitar las extravasaciones.

En el *shock anafiláctico* y en las reacciones anafilácticas agudas afines (con prurito, urticaria, inflamación de párpados, labios y lengua, edema de glotis y broncoconstricción aguda), el fármaco de elección es la adrenalina: por vía subcutánea o intramuscular 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 mL de la solución 1 por 1.000) y en niños, 0,01 mg/kg. Si existe colapso vascular y la perfusión del tejido subcutáneo o muscular es escasa, se utiliza la misma dosis por vía intravenosa disuelta en 10 mL de suero. Si es necesario, se repite la dosis cada 5-15 min. Si las condiciones lo permiten, puede ser preferible la instauración de una infusión continua de 1 mg en 250 mL de suero glucosado (es decir, 4 µg/mL); se inicia la infusión a 1 µg/min, y puede llegar a 4 µg/min. En niños, empezar con 0,1 µg/kg/min, que pueden aumentarse hasta 1,5 µg/kg/min. En todas las ocasiones es importante el control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. En caso de que el broncoespasmo persista, es posible la utilización de teofilina por vía intravenosa. Si se necesita una acción más persistente, es posible utilizar efedrina. Los antihistamínicos por vía intravenosa son un complemento en el caso del *shock* anafiláctico; los corticoides tardan demasiado tiempo en actuar en situaciones de urgencia, pero impiden el deterioro progresivo en casos de especial gravedad.

3. Estados de hipotensión

Si la hipotensión no afecta a la perfusión de órganos vitales (cerebro, corazón y riñón), no es necesario emplear fármacos adrenérgicos. Si la sintomatología indica afectación vital (pérdida de conciencia, asistolia, etc.), que no mejora con la posición horizontal del paciente, la elevación de extremidades y la infusión de líquidos, se emplearán los fármacos adrenérgicos señalados, a las dosis indicadas, bajo cuidadosa vigilancia. La hipotensión asociada a la anestesia espinal suele revertir con agonistas α_1-adrenérgicos. La hipotensión ortostática de origen patológico es susceptible de tratamiento con midodrina, aunque el tratamiento de elección recomendado es fludocortisona (v. cap. 52, apartado II, 6).

4. Hipertensión arterial

El uso de fármacos agonistas adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión arterial se centra en la utilización de los agonistas α_2-adrenérgicos, como la clonidina, la moxonidina y la α-metildopa.

Aunque su utilización ha pasado a muy segundo término en los tratamientos de la hipertensión arterial, pueden tener indicaciones en situaciones especiales donde los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, los antagonistas de la angiotensina, los β-bloqueantes o incluso la dieta hiposalina están contraindicados. Ejemplos típicos son el tratamiento con α-metildopa de la hipertensión arterial en la preeclampsia o la asociación a diuréticos en las hipertensiones de los ancianos. Estos fármacos y sus correspondientes propiedades aparecen expuestos con mayor detalle en el capítulo 39.

5. Vasoconstricción local y acción anticongestiva

Para controlar o prevenir una hemorragia local de piel o mucosas se emplean adrenérgicos con intensa acción, por lo general la adrenalina en aplicación tópica. Para retrasar la reabsorción de anestésicos locales se asocia la adrenalina.

La acción *descongestionante* es particularmente útil en la congestión nasal de la rinitis alérgica, la fiebre del heno, la coriza, la sinusitis y los catarros agudos. Se emplean con frecuencia en aplicaciones tópicas (inhaladores, gotas, cremas y pomadas) muchos de los fármacos con acción α señalados en el apartado III, B, 1. Su acción inmediata es eficaz y la duración es variable, pero el uso continuado da origen a una hiperemia de rebote por vasodilatación, que crea un círculo vicioso, y a la instauración de una isquemia persistente de la mucosa. Por vía sistémica, el efecto rebote es menos frecuente, pero deben ser utilizados con gran precaución en sujetos con hipertensión arterial o con hipertrofia prostática. Está absolutamente contraindicado su uso asociado con inhibidores de la enzima MAO. Por vía sistémica y asociados en general a otros fármacos (antihistamínicos, analgésicos menores, cafeína, codeína, etc.) se encuentran comúnmente en fórmulas anticatarrales y antitusígenas. Los más empleados en estos preparados son la efedrina, la seudoefedrina, la fenilpropanolamina y la fenilefrina.

Debe evitarse el uso de fenilpropanolamina con objetivos descongestionantes durante el primer trimestre del embarazo. La administración tópica de oximetazolina durante algunos días constituye una posible alternativa terapéutica en estas situaciones. En niños, la absorción sistémica de los agentes vasoconstrictores α-adrenérgicos está incrementada, lo que aumenta la posibilidad de toxicidad. El efecto rebote de los vasoconstrictores puede ser especialmente peligroso en menores de 6 meses, para quienes la permeabilidad de la vía respiratoria nasal es imprescindible.

6. Enfermedades alérgicas

Ya se ha indicado la utilización en el *shock anafiláctico*. En el *asma bronquial* se emplean los β_2-adrenérgicos tanto por su efecto broncodilatador como por su capacidad para estimular la secreción de mucosidad y el transporte mucociliar. Es habitual la administración mediante aerosoles u otros sistemas por vía tópica. Esta vía de administración evita parcialmente la aparición de efectos adversos y también protegen en mayor medida que la vía sistémica frente a los agentes desencadenantes de la broncoconstricción, como el ejercicio físico o el contacto con alergenos. El uso de fármacos de duración prolongada, como el formoterol y el salmeterol, es la alternativa actual para usos prolongados. Estos agentes β-adrenérgicos de duración prolongada se utilizan también, por vía inhalatoria, como alternativa al uso de anticolinérgicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los aspectos concretos del uso de estos agentes se comentan con detalle en el capítulo 41.

7. Obesidad

El tratamiento de la obesidad implica abordajes múltiples donde aspectos dietéticos y de hábitos de vida son fundamentales. El uso de fármacos se ha reservado para situaciones especiales y siempre bajo control médico. Los fármacos adrenérgicos del tipo anfetamina o derivados son útiles debido a su capacidad anorexígena sobre el SNC, pero han sido retirados por las reacciones adversas que ocasionan. La *sibutramina,* un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, se mantiene como fármaco eficaz en el tratamiento de la obesidad. Sus características se describen más ampliamente en el capítulo 55.

8. Aplicaciones oftálmicas

Como *midriásico,* para facilitar la exploración de la retina se emplea la fenilefrina (1-2,5%). Su ventaja sobre los antimuscarínicos consiste en que no produce cicloplejía ni aumenta, por lo general, la presión intraocular. Los adrenérgicos se emplean también para reducir la incidencia de sinequias posteriores en la *uveítis* y para tratar el *glaucoma de ángulo ancho* (adrenalina, 1-2%), porque al producir vasoconstricción reducen la formación de humor acuoso y facilitan su drenaje. El efecto de la adrenalina es menor que el de los β-bloqueantes y agentes mióticos.

La adrenalina puede asociarse con parasimpaticomiméticos o con inhibidores de la anhidrasa carbónica para obtener efectos aditivos. Son frecuentes los cuadros de irritación ocular e hipersensibilidad. Una contraindicación relativa para el uso de adrenalina es la afaquia debido al desarrollo de degeneración de la mácula retiniana. La **dipivefrina** o dipivaliladrenalina es un profármaco formado por la adición de dos grupos pivaloilo a la molécula de adrenalina y que permite administrar adrenalina en aquellas situaciones de intolerancia a ésta. La **apraclonidina** y la **brimonidina** se consideran como alternativa en el tratamiento del incremento de la presión intraocular.

Los fármacos adrenérgicos vasoconstrictores (oximetazolina, fenilefrina y nafazolina) se pueden utilizar en administración ocular tópica con objetivos anticongestivos, pero están contraindicados en el glaucoma de ángulo estrecho y, si se absorben, podrían complicar las alteraciones cardiovasculares y el hipertiroidismo.

9. Aplicaciones en el sistema nervioso central

Por su acción estimulante son útiles la anfetamina y los fármacos afines en el tratamiento de ciertos *cuadros narcolépticos* (v. cap. 27).

La dextroanfetamina, el metilfenidato y la pemolina se emplean también en los *trastornos por déficit de atención e hiperactividad* (v. cap. 34). Debe considerarse la posibilidad de que estos fármacos produzcan dependencia y tolerancia, así como la aparición de otros efectos adversos (anorexia, pérdida de peso, dolores gastrointestinales, cuadros psicóticos, insomnio, etc.). También se deberá valorar y controlar la posible aparición de efectos cardiovasculares (hipertensión arterial, taquicardia y miocardiopatía hipertrófica).

La clonidina y la lolexidina son fármacos agonistas α_2-adrenérgicos utilizados en el tratamiento del *síndrome de abstinencia* a opioides (v. cap. 33). La capacidad de la clonidina para estimular la liberación de *hormona del crecimiento* es utilizada como prueba de estudio de la capacidad de liberación de dicha hormona por parte de la hipófisis (v. cap. 49). Otros agonistas α_2-adrenérgicos como la tizanidina se emplean en el tratamiento de la *espasticidad* (v. cap. 30). La acción *analgésica* de la clonidina por vía espinal se utiliza principalmente en asociación con anestésicos locales o con opioides, a la dosis de 3-7 μg/kg.

10. Inhibición de las contracciones uterinas

Se emplean β_2-adrenérgicos, cuya utilización se explica en el capítulo 50.

En la administración de estos fármacos siempre deberán tenerse presentes las posibles contraindicaciones para la administración de fármacos β-adrenérgicos (hipertensión arterial, preeclampsia, hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, etc.). También deberán valorarse los probables efectos sobre el feto, como taquicardia, hipotensión, hipoglucemia e hipocalcemia. El efecto beneficioso del tratamiento con ritodrina se limita a asegurar un retraso del parto en 48 h, pero no modifica la incidencia de parto pretérmino ni la morbimortalidad perinatal.

11. Trastornos urológicos

En el control de los esfínteres de la vejiga urinaria, los receptores α-adrenérgicos desempeñan un importante papel. En aquellas situaciones de disfunción de los esfínteres con incontinencia urinaria, donde el tratamiento quirúrgico no es posible, se ha propuesto el uso de efedrina, seudoefedrina o fenilpropanolamina. La fenilefrina y el metaraminol se utilizan en el tratamiento del priapismo.

12. Fármacos adrenérgicos durante la lactancia

Algunos fármacos de naturaleza adrenérgica están contraindicados durante los períodos de lactancia debido a la facilidad de su paso a la leche materna. Tal es el caso de la anfetamina y de la efedrina. Se trata de fármacos capaces de generar en el niño síntomas de irritabilidad e insomnio. También debiera considerarse que los inhibidores de la MAO son fármacos capaces de suprimir la lactogénesis.

IV. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

1. Características generales

Además de ser la precursora de la noradrenalina, la dopamina se comporta como neurotransmisor independiente en diversos lugares del sistema nervioso, tanto central como periférico. Estas neuronas carecen de dopamina-β-hidroxilasa, por lo que la cadena de *síntesis* de catecolaminas termina en la de dopamina. Los mecanismos de *almacenamiento*, *liberación* y *recaptación* son similares a los descritos para la noradrenalina y la adrenalina, si bien el mecanismo de recaptación depende de una proteína transportadora específica cuya actividad no es inhibida por los antidepresivos tricíclicos, sino por fármacos como la cocaína (v. figs. 3-10 y 16-12) y el bupropión.

En la terminación sináptica, la dopamina sufre la *metabolización* por la MAO (fig. 16-13), convirtiéndose en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). La dopamina liberada es transformada por la COMT en 3-metoxitiramina, la cual es posterior-

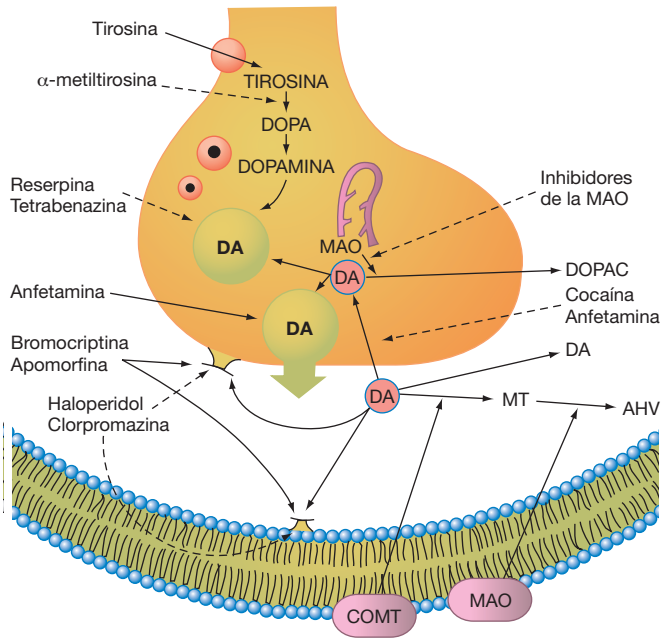


Figura 16-12. Terminación nerviosa dopaminérgica y mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de dopamina. Se indican los lugares de acción donde actúan algunos fármacos. La línea discontinua indica inhibición o antagonismo. AHV: ácido homovanílico; COMT: catecol-O-metil-transferasa; DA: dopamina; MAO: monoaminooxidasa; MT: metoxitiramina.

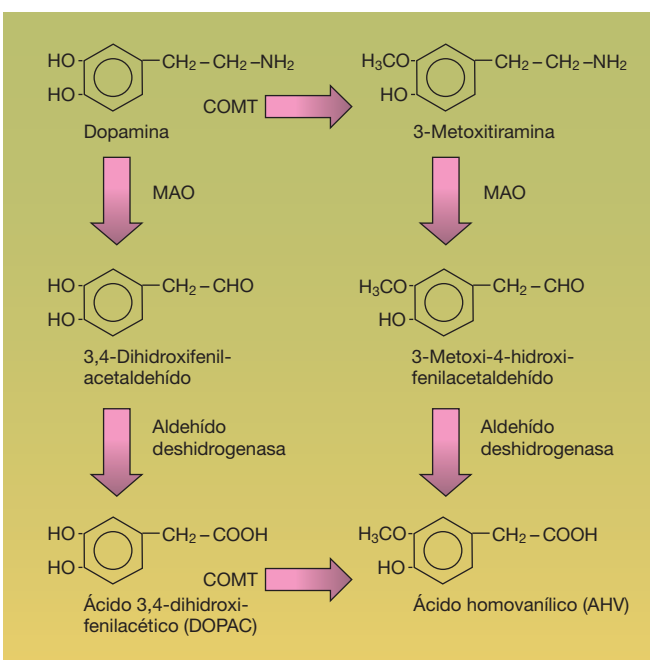


Figura 16-13. Metabolismo de la dopamina.

mente metabolizada por la MAO en ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético o ácido homovanílico (AHV). El DOPAC puede convertirse también en AHV al ser atacado por la COMT.

Las neuronas dopaminérgicas se localizan preferentemente en el SNC, dando origen a varios sistemas neuronales entre los que destaca el nigroestriado, el mesolímbico, el mesocortical y el tuberoinfundibular (v. cap. 25). A nivel periférico, la localización de células dopaminérgicas ha sido mucho más tardía e imprecisa. Algunas no tienen carácter neuronal, como las células cromafines. Las neuronas dopaminérgicas se localizan en la cadena de ganglios simpáticos, en particular en los ganglios tributarios de vías simpáticas que inervan el riñón y las extremidades inferiores y, en menor grado, en ganglios más superiores que inervan el tracto gastrointestinal. La dopamina constituye la señal neuroquímica utilizada por los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo para el control del nivel de oxigenación de la sangre.

2. Receptores dopaminérgicos

La división más aceptada entre los receptores dopaminérgicos se basa en los diferentes patrones farmacológicos de afinidad de los denominados receptores dopaminérgicos D_1 y D_2. Posteriormente y mediante patrones moleculares se han descrito los receptores D_5 cuyo perfil farmacológico es similar al del receptor D_1 y los receptores D_3 y D_4 con perfiles farmacológicos próximos al del receptor D_2.

Los receptores D_1 están asociados a la activación de la adenilil ciclasa, de manera que la excitación del receptor por dopamina produce un aumento del AMPc (tabla 16-5). La significación fisiológica y farmacológica de este receptor es menos conocida que la del receptor D_2. Se encuentra en diversos núcleos y áreas del SNC donde desempeña un importante papel en el control de la actividad motora por el sistema extrapiramidal. También se localizan en la glándula paratiroides, cuya estimulación produce liberación de la hormona. Sus principales antagonistas pertenecen al grupo de los neurolépticos o antipsicóticos (v. cap. 31); de ellos, las fenotiazinas y los tioxantenos antagonizan la activación de la adenilil ciclasa con potencia nM, mientras que las butirofenonas lo hacen a concentración μM y las benzamidas no la antagonizan.

Los receptores D_2 están asociados a la inhibición de la adenilil ciclasa o a la apertura de canales de K^+ que provoca hiperpolarización. Se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC, con localización preferente en los núcleos caudado y putamen (tabla 16-5). Se presentan como lugares de alta afinidad para fármacos agonistas y antagonistas del tipo de las butirofenonas, las benzamidas y las fenotiazinas (rango nM). Es característica su presencia en las células mamotrofas de la hipófisis anterior, donde su activación produce inhibición de la secreción de prolactina.

Existen dos isoformas del receptor D_2 dopaminérgicos denominadas D_{2S} y D_{2L} codificadas por el mismo gen. Se ha sugerido que el receptor de la dopamina D_{2L} actuaría como receptor mayoritariamente postsináptico, mientras que el D_{2S} se correspondería al receptor presináptico.

Tabla 16-5. Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de receptores dopaminérgicos

	Grupo del receptor dopaminérgico D_1	
	Receptor D_1	**Receptor D_5**
Localización exclusiva	Paratiroides	
Localización abundante en el SNC	Neoestriado	Hipotálamo Hipocampo
Agonistas	SKF38393 Fenoldopam	SKF38393
Antagonistas	SCH23390	SCH23390
Sistema efector	G_s	G_s
Gen y localización	*DRD1;* cromosoma 5, 446 aa	*DRD5;* cromosoma 4, 477 aa
Afinidad por la dopamina	Micromolar	Submicromolar

	Grupo del receptor dopaminérgico D_2		
	Receptor D_2	**Receptor D_3**	**Receptor D_4**
Localización exclusiva	Hipófisis anterior		
Localización abundante en el SNC	Neoestriado	Paleoestriado	Corteza frontal
Agonistas	Bromocriptina Apomorfina	Bromocriptina 7-OH-DA	
Antagonistas	Haloperidol	Nafadotrida	Clozapina
Sistema efector	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Gen y localización	DRD2; cromosoma 11, 414 (D2S); 443 (D2L)	DRD3; cromosoma 3, 400 aa	DRD4; cromosoma 11, 387 aa
Afinidad por la dopamina	Micromolar	Nanomolar	Submicromolar

aa: aminoácidos.

Los receptores D_3 están asociados a la adenilil ciclasa también de forma inhibitoria, son reconocidos por fármacos neurolépticos y presentan similitud con los receptores D_2. Su localización preferente en el SNC se circunscribe a los islotes de Calleja y el núcleo *accumbens*. No se conocen las particularidades funcionales de este receptor D_3. Presenta una afinidad por la dopamina 20 veces superior a su homólogo el receptor D_2 (tabla 16-5).

El receptor dopaminérgico D_4 presenta ciertas peculiaridades farmacológicas, y entre ellas la especial afinidad que por él tiene el neuroléptico atípico clozapina. Su localización preferente en áreas corticales contrasta con la localización estriatal de su homólogo el receptor D_2.

La localización de los receptores es tanto postsináptica como presináptica. La estructura molecular de los receptores dopaminérgicos es similar a la descrita anteriormente para los adrenoceptores. Se tratan todos ellos de receptores acoplados a proteínas G estimuladoras (D_1 y D_5) o inhibidoras (D_2, D_3 y D_4) con una estructura de siete segmentos transmembrana.

En la periferia existen también receptores dopaminérgicos. Su existencia fue reconocida al observar acciones periféricas de la dopamina (p. ej., vasodilatación de la arteria renal) que no eran provocadas por los antagonistas adrenérgicos o que no eran inducidas por los agonistas adrenérgicos; en cambio, eran antagonizadas por fármacos que se comportaban como antagonistas de receptores dopaminérgicos en el SNC. La distribución de los receptores dopaminérgicos periféricos supera con creces la localización de fibras nerviosas dopaminérgicas; la existencia de receptores está señalada por las respuestas fisiológicas a la dopamina y otros agonistas, así como por los estudios de fijación específica de radioligandos. A nivel periférico se distinguen dos tipos de receptores que se corresponden a las familias D_1 y D_2.

Los receptores D_2 se localizan, en buena parte, en terminaciones simpáticas posganglionares de algunos órganos: aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, vasos renales y mesentéricos), membrana nictitante, bazo y conducto deferente. Su activación produce inhibición de la liberación de noradrenalina y, por lo tanto, reducción de la actividad simpática. Los receptores de la familia D_1 se encuentran asociados a la fibra muscular lisa de algunos vasos (p. ej., renales), a las células yuxtaglomerulares y a los túbulos renales. Los receptores dopaminérgicos situados sobre los vasos y a la altura del corazón podrían corresponderse al tipo D_5 pero, como se ha señalado, este receptor todavía es farmacológicamente indistinguible del receptor D_1.

Existen también receptores dopaminérgicos en los ganglios simpáticos. En el aparato digestivo, los agonistas y antagonistas dopaminérgicos producen claros efectos (v. más adelante), pero aún no se puede precisar si se debe a interacción con receptores dopaminérgicos o con receptores de otras clases (p. ej., adrenoceptores, receptores 5-HT, etc.). Los efectos eméticos de los agonistas dopaminérgicos se deben a su actividad sobre el área postrema, mediada a través de receptores D_2 (v. cap. 43).

3. Acciones farmacológicas periféricas

El análisis de las acciones de la dopamina es complejo porque se comporta como activador de baja afinidad de los receptores α y β_1-adrenérgicos, con escaso o nulo efecto sobre β_2, a la vez que como activador de receptores dopaminér-

gicos. Además, la estimulación de receptores D_2 presinápticos puede originar una inhibición indirecta de la actividad simpática. Por todo ello, la acción resultante es variable y muy dependiente de la dosis, la vía de administración y la especie animal en que se estudie (v. cap. 35).

3.1. Efectos cardiovasculares

A dosis bajas (0,5 µg/kg/min), la dopamina provoca vasodilatación renal, mesentérica, cerebral y coronaria sin modificaciones en los lechos vasculares musculoesqueléticos. En el túbulo renal inhibe la reabsorción de Na^+ y aumenta la diuresis. Estos efectos son mediados por la estimulación directa de receptores D_1. A estas dosis inhibe la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y puede ocasionar hipotensión y bradicardia como consecuencia de la actividad sobre receptores D_2, siendo este efecto ampliamente estudiado con fines terapéuticos para controlar la hipertensión arterial o para aliviar la insuficiencia cardíaca congestiva. A dosis más elevadas (2-4 µg/kg/min), la dopamina determina un aumento de la contractilidad cardíaca y taquicardia a través del estímulo de receptores β_1-adrenérgicos. Esta taquicardia puede quedar oculta por los efectos bradicardizantes mediados a través del estímulo sobre receptores D_2 (v. cap. 36).

A dosis algo más elevadas (4-5 µg/kg/min), la dopamina puede provocar vasoconstricción por estímulo de α-adrenoceptores, y en estados de *shock* son necesarias dosis aún superiores para conseguir estos mismos efectos (alrededor de 20 µg/kg/min).

3.2. Otras acciones

En los ganglios simpáticos, la dopamina inhibe o modera la transmisión ganglionar, aunque la activación de algunos receptores presenta un componente facilitador. En el tracto gastrointestinal produce efectos excitadores e inhibidores, tanto sobre la actividad del músculo liso como sobre la secreción exocrina. Los efectos inhibidores de la motilidad (relajación o inhibición de la contracción espontánea) son más apreciables en el tercio inferior del esófago, el estómago, el intestino delgado y grueso, pero como ya se ha indicado, no está claro si se debe a activación de receptores dopaminérgicos. En cuanto a la actividad secretora, la acción de la dopamina se manifiesta sobre la secreción exocrina del páncreas.

4. Agonistas dopaminérgicos

Pertenecen a muy diversas clases químicas, y existe una complejísima relación entre estructura y actividad, según el tipo de receptor considerado, el modelo farmacológico en que se estudie, las condiciones experimentales, etc. Muchos de ellos contienen en su molécula el esqueleto fundamental de la estructura dopamínica (fig. 16-14).

Los grupos generales son los siguientes:

a) Feniletilaminas. Son la dopamina y sus derivados directos por sustitución en el átomo de nitrógeno, en la cadena lateral, o en el anillo: epinina *(N-metil-DA)* y su profármaco ibopamina, y derivados N-disustituidos (p. ej., dopexamina).

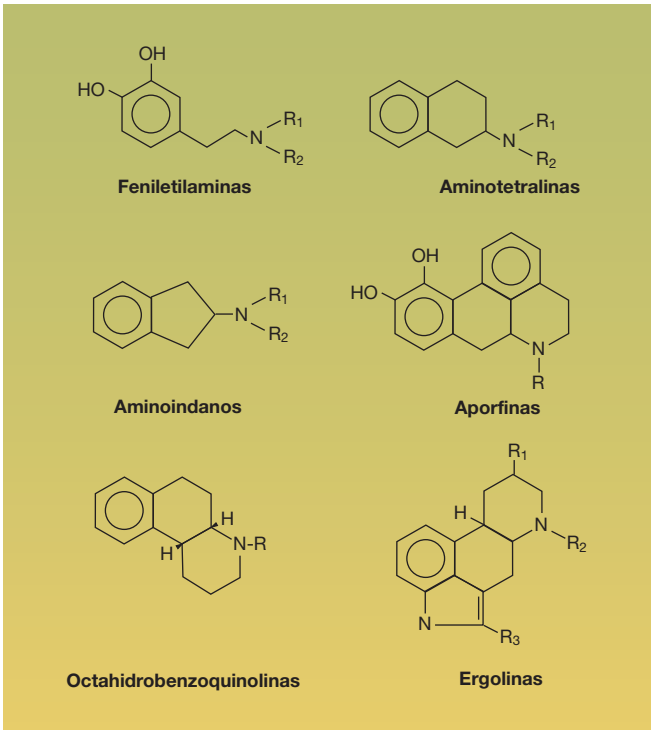


Figura 16-14. Principales estructuras con actividad dopaminérgica.

b) Aminotetralinas y aminoindanos. Destacan la 5,6-dihidroxi-2-aminotetralina (5,6-ADTN), la 6,7-ADTN y otros derivados.

c) Derivados ergóticos. Tienen acción agonista pura o parcial, según el tipo de receptor. Se encuentran los derivados peptídicos (p. ej., bromocriptina) y los derivados ergolénicos (p. ej., pergolida, lisurida y elimoclavina).

d) Octahidrobenzoquinolinas y derivados indólicos: ropirinol.

e) Aporfinas. Destacan la apomorfina y la *N*-propilnorapomorfina.

f) Estructura variada: *benzazepinas* (fenoldopam) y piribedilo, *benzotiazoles:* pramipexol.

En la práctica no se encuentran agonistas plenamente selectivos de uno u otro tipo de receptor. No obstante, los derivados ergóticos son agonistas preferentes de los receptores D_2 y D_3, mientras que el fenoldopam es selectivo para los receptores D_1.

5. Antagonistas dopaminérgicos

Las principales familias pertenecen a los grupos de fármacos denominados antipsicóticos (v. cap. 31). Las *fenotiazinas*

y los *tioxantenos* son antagonistas inespecíficos, las *benzamidas* (sulpirida y racloprida) y las *benzazepinas* (clozapina) bloquean más selectivamente los receptores D_2, D_3 y D_4; las *butirofenonas* ocupan una posición intermedia y los fármacos *SCH23390* y *SCH39166* se comportan como antagonistas D_1.

6. Aplicaciones terapéuticas

6.1. Aplicaciones periféricas

a) Agonistas. La dopamina se utiliza por vía intravenosa para incrementar el gasto cardíaco en situaciones de *bajo gasto,* aprovechando su capacidad para estimular los adrenoceptores (v. cap. 35). Sobre los otros fármacos adrenérgicos tiene la ventaja de producir vasodilatación renal. En ocasiones, para evitar los efectos α-adrenérgicos se asocia dopamina con vasodilatadores o antagonistas α-adrenérgicos.

Se mantiene en fase experimental la aplicación de agonistas dopaminérgicos con el fin de reducir la presión arterial, basándose en la acción inhibidora sobre terminaciones simpáticas. El fenoldopam podría constituir una alternativa al nitroprusiato en las crisis hipertensivas con la ventaja de incrementar el flujo sanguíneo renal y causar diuresis y natriuresis.

b) Antagonistas. Algunos antagonistas dopaminérgicos, en particular las benzamidas y los derivados de butirofenonas, sirven para mejorar importantes aspectos de la *motilidad gastrointestinal* y el vómito (v. cap. 43).

6.2. Aplicaciones centrales

a) Agonistas. Puesto que la dopamina no atraviesa la BHE, se utiliza su precursor, la L-dopa, en el tratamiento de la *enfermedad de Parkinson* y otras enfermedades de los *ganglios basales* del cerebro que cursan con movimientos anormales (v. cap. 30). Además, para evitar la transformación de L-dopa en dopamina en tejidos periféricos, se administra en asociación con inhibidores de la L-dopa-descarboxilasa (benserazida o carbidopa); para reducir su metabolismo por la MAO B se utiliza el inhibidor específico selegilina y para paliar su metabolización por la COMT se emplea el inhibidor entacapona. Con el mismo fin se emplean agonistas dopaminérgicos, en particular algunos derivados ergóticos y ergolénicos.

Por su capacidad de inhibir la secreción de *prolactina* se utilizan agonistas dopaminérgicos ergóticos para suprimir la lactación, para mejorar cuadros de esterilidad y en el tratamiento de *tumores hipofisarios* (v. cap. 49). También se emplean para reducir la inhibición de la somatotropina en la *acromegalia* (v. cap. 49).

b) Antagonistas. Los antagonistas dopaminérgicos se emplean en diversas *alteraciones psiquiátricas* (v. cap. 31), en la *neuroleptoanestesia* (v. cap. 28), en el tratamiento de los *vómitos* (v. cap. 43) y en ciertas enfermedades que cursan con *movimientos anormales* (p. ej., coreas; v. cap. 30).

BIBLIOGRAFÍA

Alexander SPH, Mathie A, Peters JA, editors. Guide to receptors and channels. Br J Pharmacol. 2007;150(Suppl).

Amara SG, Kuhar M. Neurotransmitter transporters: Recent progress. Ann Rev Neurosci. 1993;16:73-93.

Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002;415:198-205.

Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors. A review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. Drugs. 1999;58:799-812.

Bülbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. Pharmacol Rev. 1987;39:49-96.

Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. Ann Rev Neurosci. 1987;10:19-40.

Dzimiri N. Regulation of β-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. Pharmacol Rev. 1999;51:465-501.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principies of neuropsychopharmacology. Sunderland: Sinauer Associates; 1997.

Ferguson SSG. Evolving concepts in G-protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. Pharmacol Rev. 2001;53:1-24.

García AG, García de Diego AM, Gandía L, Borges R, García-Sancho J. Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. Physiol Rev. 2006;86:1093-131.

Gether U, Kobilka BK. G protein-coupled receptors. II. Mechanism of agonist activation. J Biol Chem. 1998;273:17979-82.

Goldstein DS, Eisenhofer G, McCarty R, editors. Catecholamines: bridging basic science with clinical medicine. Nueva York: Academic Press; 1998.

Kuhar MJ, Minneman K, Muly EC. Catecholamines. En: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic Neurochemistry. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier Academic Press; 2006.

Kumer SC, Vrana KE. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. J Neurochem. 1996;67:443-62.

Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. Biochem Pharmacol. 1974;23:1793-800.

Manito N, Kaplinsky EJ, Pujol R. Tratamiento inotrópico en la insuficiencia cardíaca. Med Clin (Barc). 2004;122:269-74.

Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. Pharmacol Rev. 1999;51:593-628.

Masson J, Sagné C, Hamon M, El Mestikawy S. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. Pharmacol Rev. 1999;51:439-64.

Matthews G. Neurotransmitter release. Ann Rev Neurosci. 1996;19:219-33.

Miller RJ. Presynaptic receptors. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1998;38:201-27.

Minneman KP, EsbenshadeTA. α_1-Adrenergic receptor subtypes. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1994;34:117-33.

Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 1998;78:189-225.

Piascik MT, Perez DM. α_1-Adrenergic receptors: new insights and directions. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298:403-10.

Pitcher JA, Freedman NJ, Lefkowitz RJ. G potein-coupled receptor kinases. Annu Rev Biochem. 1998;67:653-92.

Ruffolo RR, Nichols AJ, Stadel JM, Hieble JP. Pharmacologic and therapeutic applications of α_2-adrenoceptor subtypes. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1993;32:243-79.

Seiden LS, Sabol KE. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1993;32:639-77.

Shih JC, Chen K, Ridd M. Monoamine oxidase: from genes to behavior. Annu Rev Neurosci. 1999;22:197-217.

Small KM, McGraw DW, Ligget SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:381-411.

Starke K, Göthert M, Kiebinger H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. Physiol Rev. 1989;69:864-989.

Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the β_3-adrenoceptor. Trends Pharmacol Sci. 1996;17:373-81.

Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. Prog Neurobiol. 2005; 75:406-33.

Trendelenburg U, Weiner N, editors. Catecholamines I y II. Handbook of experimental pharmacology. Vols. 90/1 y 90/2. Berlín: Springer; 1988.

Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. Pharmacol Rev. 1985;37:165-216.

17 Fármacos que modifican la actividad simpática

J.J. Meana y J.A. García-Sevilla

Dada la trascendente participación del sistema simpático en numerosas funciones del organismo, su modificación mediante fármacos produce efectos importantes, muchos de los cuales son aprovechados con fines terapéuticos. La interferencia sobre la actividad simpática se realiza por dos mecanismos fundamentales: *a)* el bloqueo de los α y β-adrenoceptores, y *b)* la manipulación de la extraordinaria dinamicidad de la terminación noradrenérgica.

En diversos capítulos se estudian estos fármacos de acuerdo con los problemas patológicos que pueden aliviar. Pero resulta conveniente, por razones de coherencia didáctica, agrupar en una visión de conjunto sus posibilidades farmacológicas de acción.

I. ANTAGONISTAS DE LOS α-ADRENOCEPTORES

A. CONCEPTOS GENERALES

1. Concepto, mecanismo de acción y clasificación

Son sustancias de gran heterogeneidad estructural (fig. 17-1) que muestran afinidad estereoquímica por los α-adrenoceptores e inhiben tanto la actividad simpática endógena en su manifestación α-adrenérgica, como la acción de los fármacos agonistas α-adrenérgicos. La afinidad de estos fármacos por los α-adrenoceptores puede no ser muy selectiva, de forma que algunos de ellos pueden ocupar también receptores de otra naturaleza. Así, por ejemplo, muchos derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno (ergóticos) ocupan también receptores dopaminérgicos y serotonérgicos; muchos neurolépticos (v. cap. 31) son también bloqueantes α, además de bloquear receptores dopaminérgicos. Además, algunos bloqueantes α-adrenérgicos se comportan como agonistas parciales: estimulan o bloquean el receptor α-adrenérgico en función de la existencia y concentración de otros agonistas con mayor o menor actividad intrínseca que ellos mismos.

Al distinguir dos familias de α-adrenoceptores, se han diferenciado también antagonistas con mayor afinidad por uno u otro subtipo. En la actualidad, el mayor fruto terapéutico se obtiene del bloqueo de los receptores α_1, por lo que son los más ampliamente utilizados, estando menos desa-

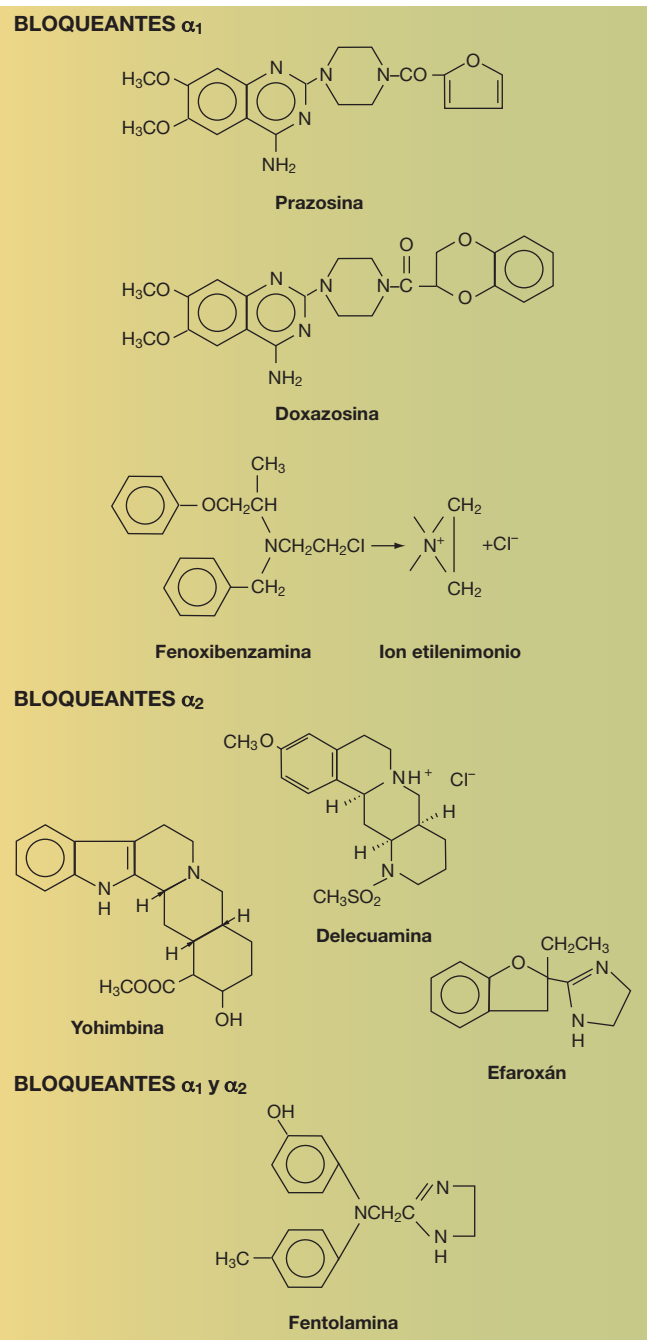


Figura 17-1. Fármacos antagonistas de los α-adrenoceptores.

Tabla 17-1. Clasificación de los antagonistas α-adrenérgicos, en función del tipo de bloqueo

1. **Antagonistas α_1-adrenérgicos**
   - *a)* Bloqueo reversible
     - Quinazolinas: prazosina, doxazosina, trimazosina, terazosina y alfuzosina
     - Imidazolinas: fentolamina y tolazolina (similar actividad antagonista α_2)
     - Ergóticos: ergotamina, LSD25 y derivados
     - Varios: tamsulosina, urapidilo, indoramina, corinantina, ketanserina y algunos neurolépticos
   - *b)* Bloqueo irreversible
     - Haloalquilaminas: fenoxibenzamina y dibenamina (cierta actividad antagonista α_2)
     - Imidazolinas: cloroetilclonidina
     - Varios: prazobind
2. **Antagonistas α_2-adrenérgicos**
   - *a)* Bloqueo reversible
     - Indolalquilaminas: yohimbina y rauwolscina
     - Imidazolinas: idazoxán, efaroxán, midaglizol e imiloxán
     - Varios: mirtazapina y delecuamina
   - *b)* Bloqueo irreversible
     - Varios: benextramina y EEDQ (similar actividad antagonista α_1)
3. **Antagonistas α y β-adrenérgicos**
   - Varios: labetalol, prizidilol y medroxalol

rrolladas las posibilidades terapéuticas del bloqueo selectivo de los α_2-adrenoceptores.

El bloqueo de los receptores α puede ser de dos tipos: reversible e irreversible; los antagonistas reversibles se disocian del receptor, mientras que los irreversibles no lo hacen o bien ocasionan alteraciones irreversibles en el receptor, inutilizándolo. En consecuencia, el bloqueo de los primeros es fácilmente vencible por los agonistas, pero el de los segundos es prolongado y no vencible, y en ciertos aspectos se comporta como un antagonismo no competitivo (v. cap. 2). En la tabla 17-1 se expone una clasificación funcional de los principales fármacos.

2. Consecuencias generales del bloqueo α_1

2.1. Efectos cardiovasculares

Debido al protagonismo de la actividad α-adrenérgica en el mantenimiento del tono vascular arterial y venoso, los efectos predominantes de los bloqueantes α se aprecian en el ámbito cardiovascular. Dependiendo de si el bloqueo predomina sobre el territorio arteriolar o venoso, predominará, respectivamente, la reducción de las resistencias periféricas y en consecuencia la poscarga del corazón o la reducción del retorno venoso, con repercusión sobre la precarga.

La reducción de las resistencias periféricas por bloqueo α_1-adrenérgico provoca hipotensión y taquicardia refleja; al ser ésta un efecto β, no resulta bloqueada. Los bloqueantes que también antagonizan los receptores α_2 presinápticos en las terminaciones simpáticas del corazón potenciarán este fenómeno reflejo al generar una facilitación de la liberación de noradrenalina, objetivable en sangre periférica, con un aumento más pronunciado de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Este incremento reflejo del tono simpático activará, además, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciéndose retención de sodio y agua. En consecuencia, se puede apreciar un aumento del volumen minuto cardíaco y del flujo sanguíneo en territorio muscular, piel, mucosas (p. ej., congestión nasal) y área esplácnica, tanto mayor cuanto más vasoconstricción de carácter simpático exista previamente (estados hipovolémicos, ortostatismo, etc.).

La reducción en el retorno venoso implica una disminución de la precarga y, en consecuencia, del gasto cardíaco. Si la reducción en el retorno es grande, se puede provocar hipotensión postural, que estará agravada por la pérdida de respuesta al reflejo compensador vasoconstrictor.

Los antagonistas de los α-adrenoceptores producen, de manera específica, el fenómeno denominado inversión de la respuesta a la adrenalina, ya que, al bloquear la actividad α_1, se mantiene la actividad β_2 vasodilatadora; en cambio, sólo reducen o inhiben (pero no invierten) la respuesta hipertensora a la noradrenalina.

2.2. Otros efectos

Además de los descritos, pueden aparecer efectos resultantes del bloqueo de α_1-adrenoceptores que median respuestas distintas a la contracción del músculo liso vascular. Entre los efectos no cardiovasculares destacan los que producen al bloquear los α-adrenoceptores en el conjunto formado por la vejiga urinaria, próstata y uretra proximal: inhiben la contracción del trígono, el esfínter vesical y el músculo liso de la uretra proximal y prostática; de este modo facilitan la micción en pacientes con hipertrofia prostática benigna o con disfunción vésico-próstato-uretral. Inhiben también la eyaculación, reducen la sudoración simpática y facilitan la congestión nasal. Los antagonistas de los α_1-adrenoceptores bloquean el estímulo adrenérgico sobre la lipoproteinlipasa, responsable del incremento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y del catabolismo de triglicéridos. También bloquean la actividad de la lecitina colesterol aciltransferasa, enzima responsable del incremento de lipoproteínas del grupo colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL).

3. Consecuencias generales del bloqueo α_2

La farmacología del antagonismo α_2 está aún poco desarrollada en cuanto a la disponibilidad de fármacos para uso clínico. El bloqueo de los α_2-adrenoceptores presinápticos produce un incremento en la liberación de noradrenalina y de serotonina, que en el SNC puede significar un potencial

efecto antidepresivo. Asimismo, el bloqueo de los α_2-adrenoceptores postsinápticos vasculares (arterias y venas) favorece la vasodilatación con un claro potencial antihipertensor, aunque el bloqueo α_2 central puede significar un incremento en el tono del centro vasomotor. En el páncreas puede incrementar la secreción de insulina al antagonizar el mecanismo adrenérgico inhibidor.

B. ACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS PRINCIPALES BLOQUEANTES α

1. Quinazolinas

Destaca la **prazosina** (fig. 17-1), que se caracteriza por bloquear de manera selectiva y con gran potencia los receptores α_1. En consecuencia, produce vasodilatación arteriolar y venosa, que originan reducción de la poscarga y la precarga cardíacas, con escasa reacción taquicardizante. La hipotensión postural, en cambio, puede ser muy intensa, sobre todo tras la primera dosis y en especial en pacientes de edad avanzada, probablemente por reducción en la sensibilidad del arco reflejo. La prazosina también es un inhibidor del grupo de enzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (AMPc).

Sus acciones farmacológicas como hipotensor y su farmacocinética se estudian con detalle en el capítulo 39, y en el capítulo 36 se expone su acción sobre la dinámica cardíaca.

La **doxazosina** (fig. 17-1) y la *terazosina* son análogos estructurales de la prazosina con selectividad similar para los receptores α_1, pero con una semivida y una duración del efecto más prolongadas ($t_{1/2}$ de 10-18 h para la terazosina), lo que permite la prescripción en dosis única diaria, frente a la prazosina, que debe administrarse cada 8 h. Estas sustancias presentan, además, un período de latencia más prolongado para la instauración del efecto hipotensor, lo cual se ha relacionado con su menor tendencia a producir hipotensión postural.

Otro análogo, la **trimazosina,** con una semivida semejante a la de la prazosina, presenta, como la doxazosina y la terazosina, una duración de efecto prolongado por su transformación en el metabolito activo 1-hidroxitrimazosina. Junto con su capacidad para bloquear α_1-adrenoceptores, la trimazosina produce un efecto relajante directo sobre la musculatura lisa vascular.

La **alfuzosina** y la **tamsulosina** son bloqueantes del α_1-adrenoceptor con cierta selectividad de acción a la altura del tracto urinario inferior. Inhiben la contracción de la cápsula prostática, del trígono vesical y del músculo liso de la uretra proximal. En consecuencia, reducen la sintomatología de la hipertrofia prostática benigna. La alfuzosina tiene una biodisponibilidad del 64%, se une a proteínas plasmáticas en el 87%, es ampliamente metabolizada en metabolitos inactivos y su semivida de eliminación es de 3-5 h. La dosis habitual es de 2,5 mg cada 8 h, pero hay formas de liberación retardada que permiten administrarla cada 12 o 24 h. La tamsulosina, para la que se ha demostrado una selectividad α_{1A} significativa, presenta una semivida de 9-13 h, que permite, en su presentación de liberación retardada, una administración en dosis única diaria de 0,4 mg. A las dosis habituales no tienen efectos colaterales importantes sobre la presión arterial, si bien se recomienda vigilar el efecto de primera dosis.

2. Imidazolinas

La **fentolamina** (fig. 17-1) bloquea de forma similar los receptores α_1 y α_2; en consecuencia, junto con la actividad vasodilatadora se produce taquicardia, a la que contribuyen los siguientes factores: respuesta refleja, facilitación de la liberación de noradrenalina y estimulación directa sobre el corazón.

Ocupa además receptores diversos: se comporta como agonista indirecto, por liberar histamina de los mastocitos, de receptores histamínicos H_1 y H_2 (de ahí el aumento de la secreción gástrica) y de receptores colinérgicos muscarínicos (estimulación de la motilidad gastrointestinal) y como antagonista de receptores serotonérgicos.

Se absorbe mal por vía gastrointestinal y atraviesa mal la barrera hematoencefálica (BHE). Sus principales reacciones adversas son: hipotensión, taquicardia, arritmias, aumento de secreción gástrica y diarrea. No está comercializada en España.

La **tolazolina** es algo menos potente que la fentolamina y presenta mejor absorción oral que ésta; por lo demás, sus características son semejantes.

3. Derivados ergóticos

3.1. Características químicas

Bajo el término de ergóticos se incluye un conjunto de alcaloides naturales presentes en el hongo *cornezuelo del centeno*, así como sus derivados sintéticos y semisintéticos. Se caracterizan por poseer el anillo tetracíclico ergolina, del que deriva el ácido *d-lisérgico* por adición de un grupo carboxílico en la posición 8. Del ácido lisérgico derivan dos grandes grupos (fig. 17-2):

a) Amidas simples que poseen un grupo carboxamida: **dietilamida de ácido lisérgico** (LSD25), **ergobasina** o **ergometrina.**

b) Alcaloides peptídicos en los que el nitrógeno del grupo carboxamida forma parte de una compleja porción tripeptídica con estructura cíclica: **ergotamina** o complejo de la **ergotoxina** (ergocristina, ergocriptina y ergocornina).

Existe un amplio número de derivados sintéticos y semisintéticos. Con interés terapéutico destacan las amidas simples, como **metilergometrina, lisurida, pergolida, cabergolina,** y **metisergida,** y los alcaloides peptídicos, como **dihidroergotamina, dihidroergotoxina** o **codergocrina** y **bromocriptina.**

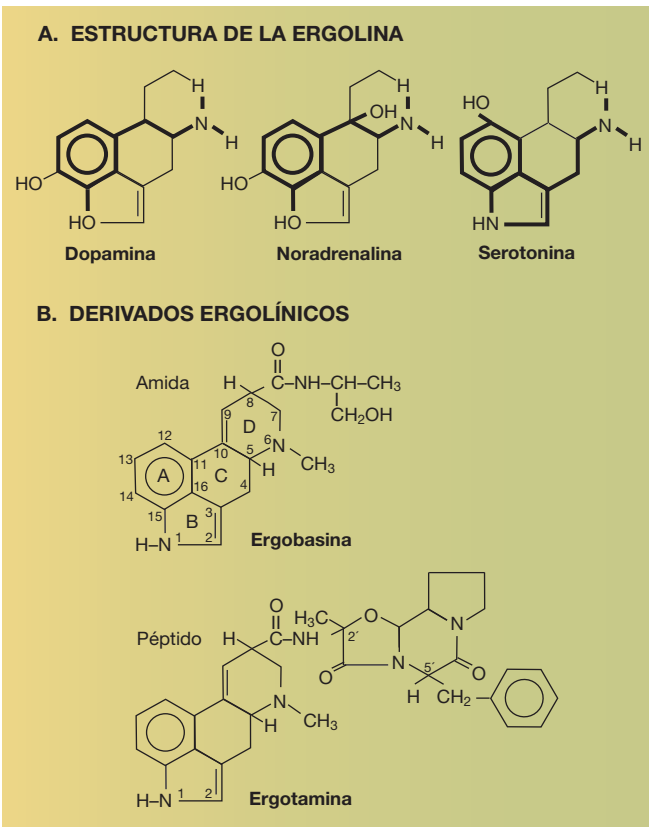


Figura 17-2. *A)* Estructura de la ergolina que contiene *(en trazado grueso)* el esqueleto de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina. *B)* Estructuras de dos fármacos representativos de los dos grupos de derivados ergóticos.

3.2. Características generales

La estructura química de la ergolina contiene el esqueleto de tres neurotransmisores fundamentales: la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (5-hidroxitriptamina) (fig. 17-2). Esto explica que muchos ergóticos presenten afinidad variable por los receptores correspondientes y que en su interacción puedan comportarse como agonistas, antagonistas o agonistas parciales de estos tres tipos de receptores. De ello se deduce que la actividad farmacológica es enormemente compleja. A ello se suma la particular afinidad por diversos tejidos, incluido el SNC, en función de las peculiaridades farmacocinéticas de cada compuesto. A pesar de estas abigarradas acciones farmacológicas, para cada compuesto suelen predominar unos efectos determinados, por lo que cada uno ocupa un lugar particular en la actividad terapéutica.

En general, las amidas simples carecen de afinidad por los α-adrenoceptores, en contraste con los alcaloides peptídicos naturales y sus derivados dihidrogenados.

3.3. Ergotamina y dihidroergotamina

Sus principales acciones farmacológicas se deben a la actividad agonista parcial en los α-adrenoceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT (v. cap. 20). En consecuencia, pueden comportarse como bloqueantes α en situaciones y sistemas sometidos a estimulación simpática, al mismo tiempo que producen vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial. Pero parte de esta actividad vasoconstrictora se debe también a la activación de receptores serotonérgicos. Así pues, son capaces de producir vasoconstricción y, al mismo tiempo, antagonizar la provocada por concentraciones elevadas de noradrenalina y serotonina.

Se ha propuesto que su acción constrictora en las arterias del territorio de la carótida externa, junto con una acción antagonista de la intensa constricción que aparece en el territorio de la carótida interna, explicaría el alivio sintomático que producen en el ataque agudo de migraña. Sin embargo, su acción es más compleja y en ella interviene la activación de receptores 5-HT_{1D}, por lo que la dihidroergotamina tiene alta afinidad. Estos receptores están situados en terminaciones sensoriales del trigémino y su activación produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurógena de vasos meníngeos (v. cap. 20, III).

La ergotamina y en menor medida la dihidroergotamina estimulan además otros órganos con fibra muscular lisa, como el intestino y el útero, y activan la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, provocando náuseas y vómitos.

La absorción por vía gastrointestinal de la *ergotamina* presenta una biodisponibilidad del 5%, con un $t_{máx}$ de 2 h; los niveles máximos alcanzados varían mucho de un individuo a otro. La absorción es acelerada por la presencia de cafeína, a la que se asocia con frecuencia en preparados comerciales y por fármacos procinéticos (v. cap. 43).

Se absorbe también por vía rectal, pero de manera irregular. La $t_{1/2\beta}$ es de 16-31 h. El efecto clínico terapéutico tarda unas 5 h en alcanzar su máximo cuando la absorción es oral, acortándose el tiempo por vía parenteral.

La ergotamina no se debe administrar en mujeres embarazadas, pacientes hipertensos o con otros problemas cardiovasculares y, como norma general, en personas mayores de 55-60 años. Los ergóticos no deben administrarse de forma continuada por la posibilidad de provocar ergotismo o cefaleas de rebote.

Las reacciones adversas son fundamentalmente de carácter vascular: espasmos arteriales que, en situaciones crónicas, terminan por lesionar la íntima, parestesias, dolor torácico, calambres musculares y crisis anginosas. El *ergotismo crónico* por adicción se caracteriza por la aparición de cefaleas de rebote y extremidades frías que pueden terminar en gangrena. Pueden producir diarreas, náuseas y vómitos; los vómitos se controlan bien con benzamidas (v. cap. 43).

3.4. Otros ergóticos

La **ergometrina** y la **metilergometrina** poseen escasa acción bloqueadora α; tienen, en cambio, gran actividad sobre la fibra lisa uterina y se utilizan para el control de la hemorragia posparto (v. cap. 50).

La **bromocriptina,** la **cabergolina,** la **pergolida** y la **lisurida** destacan principalmente por su capacidad para estimular receptores dopaminérgicos y como tales se describen en los capítulos 16, 30 y 49.

La *metisergida* está relacionada principalmente con su acción sobre receptores serotonérgicos y se estudia en el capítulo 20 en relación con la profilaxis de las crisis de jaqueca.

4. Varios

En este apartado destaca el **urapidilo,** que presenta una estructura química diferente de la de la prazosina y añade a su efecto antago-

nista α_1 periférico un efecto hipotensor de origen central. El urapidil posee además un moderado efecto antagonista β_1 que podría justificar, junto con su efecto central, la tendencia que presenta a provocar bradicardia.

La **yohimbina** (fig. 17-1) es un antagonista competitivo sobre α_2-adrenoceptores que incluye dos diasteroisómeros: la *rauwolscina* (notable selectividad como antagonista α_2) y la *corinantina* (gran selectividad como antagonista α_1). Las aplicaciones potenciales de la yohimbina se extienden al tratamiento de ciertas formas de disfunción sexual masculina, a la neuropatía diabética y a la hipotensión postural.

La **mirtazapina** es un antagonista de los α_2-adrenoceptores desarrollado como antidepresivo (v. cap. 32). La **delecuamina** (RS-15385-197) (fig. 17-1) y algunos análogos estructurales constituyen potentes antagonistas sin actividad sobre receptores para imidazolinas y de gran selectividad farmacológica como bloqueantes α_2-adrenérgicos. La **indoramina** es un antagonista α_1-adrenérgico con actividad sobre otros receptores como histamina H_1 y serotonérgicos. Aunque es eficaz como antihipertensivo, presenta un perfil farmacocinético (biodisponibilidad variable, metabolitos activos) y de efectos adversos (sedación, sequedad de mucosas, dificultad de eyaculación) que dificulta su uso clínico; no está comercializada en España.

5. Antagonistas irreversibles

El de mayor interés terapéutico es la **fenoxibenzamina**. Produce un bloqueo de los receptores α_1 y α_2 en dos fases: primero de carácter reversible y después irreversible, de duración muy prolongada, por su capacidad para unirse en forma covalente a los receptores α. En consecuencia, la recuperación de funcionalidad α-adrenérgica dependerá de la síntesis de nuevos receptores. Su especificidad por los dos subtipos de receptores α es intermedia entre la de la prazosina y la de la fentolamina.

Se comporta también como antagonista de otros receptores: dopaminérgicos, serotonérgicos, histamínicos H_1 y colinérgicos muscarínicos. Inhibe parcialmente los procesos de captación activa de noradrenalina y otras aminas. Como consecuencia de la acción bloqueadora α, la hipotensión puede ser acusada, tanto más cuanto más contribuya el tono simpático endógeno al mantenimiento de la presión arterial.

Por vía gastrointestinal, la biodisponibilidad es del 20-30%. Por su liposolubilidad atraviesa la BHE. En el sistema nervioso central (SNC) puede producir signos de excitación bulbar (náuseas, vómitos, hiperventilación y convulsiones) o de sedación, cansancio y somnolencia. Los efectos secundarios, además de los centrales, son hipotensión postural con taquicardias y arritmias, hipotensión mantenida (por vía intravenosa), miosis, congestión nasal y pérdida de eyaculación; no está comercializada en España.

6. Bloqueantes α_1 y β

Los más conocidos son el **labetalol** y el **carvedilol**, cuya farmacología se explica en el apartado II.

7. Aplicaciones terapéuticas de los antagonistas α_1

a) Hipertensión esencial. En la actualidad existe una tendencia creciente a adoptar aproximaciones individualizadas al tratamiento antihipertensivo con un mayor número de fármacos incluidos entre las opciones terapéuticas de primera línea. El desarrollo de nuevos antagonistas α_1 con mayor duración de efectos, así como el conocimiento de la capacidad de estos bloqueantes para reducir las tasas de colesterol o amortiguar el incremento que provoca el tratamiento crónico con diuréticos, ha influido de forma decisiva en la inclusión de estos fármacos (prazosina y análogos) como alternativa a diuréticos, bloqueantes β, antagonistas del calcio o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (v. cap. 39).

b) Hipertrofia prostática benigna. La resección transuretral (RTU) es el tratamiento de referencia. Sin embargo, la RTU es relativamente costosa y conlleva un riesgo de morbimortalidad asociado, en especial en la población de edad avanzada. La disponibilidad de fármacos bloqueantes α_1-adrenérgicos con selectividad relativa para el tracto urinario inferior, como la tamsulosina y la alfuzosina, de contrastada eficacia clínica y con escasos efectos cardiovasculares, ofrece una buena alternativa. El tratamiento farmacológico con tamsulosina (0,4 mg/24 h) o alfuzosina (2,5 mg/8 h), asociada o no a inhibidores de testosterona 5-α-reductasa, como la **finasterida** (v. cap. 51), constituye una alternativa a la RTU en pacientes con hipertrofia prostática benigna leve o moderada con componente dinámico importante. Además, es una opción que debe considerarse en pacientes de edad avanzada, en aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada o cuando se persiga un alivio sintomático a la espera de cirugía.

c) Feocromocitoma. Aunque el tratamiento es eminentemente quirúrgico, la terapia farmacológica es siempre necesaria para preparar al paciente y durante la intervención; además, en ocasiones el tumor no es abordable y la única solución posible es interferir en la síntesis de catecolaminas o administrar bloqueantes α y β-adrenérgicos. Las crisis hipertensivas del feocromocitoma se tratan con fentolamina por vía intravenosa, a la dosis inicial de 0,5 mg; si no hay respuesta hipotensora inmediata, se llega hasta los 5 mg. A veces se requiere la infusión intravenosa de 0,5 mg/min. Para la preparación preoperatoria se recomienda la fenoxibenzamina; se comienza con 10 mg por vía oral cada 12 h, aportando un importante volumen de líquido y aumentando 10-20 mg cada 1-2 días hasta alcanzar un grado moderado de hipotensión ortostática; la dosis es muy variable: de 80 a 200 mg en 24 h. Durante la operación, 2-5 mg de fentolamina por vía intravenosa pueden ser una alternativa válida. El bloqueo β con propranolol (v. apartado II) se realiza una vez conseguida la normalización de la presión arterial y, en especial, si hay trastornos del ritmo cardíaco. Para los casos inoperables se prefiere el uso de α-metiltirosina, que bloquea la síntesis de catecolaminas (v. apartado III, 1.1).

d) Enfermedades vasculares periféricas. Sólo se deben emplear si hay un componente vasoespástico (p. ej., enfermedad de Raynaud) y no cuando exista un componente oclusivo importante (p. ej., arte-

riosclerosis). El aumento de circulación en la piel (aumento de temperatura) no significa que aumente la circulación en toda la extremidad isquémica; incluso puede representar la desviación de sangre en perjuicio de las áreas más necesitadas (v. cap. 40).

e) Insuficiencia cardíaca. La reducción de la precarga y/o la poscarga por vasodilatación venosa y arterial puede mejorar la función cardíaca. La fentolamina y la prazosina, y sus análogos, se emplean en determinados supuestos agudos y crónicos, que se explican en el capítulo 36.

f) Ataque agudo de migraña. Al comienzo del ataque (lo más tempranamente posible) se administran 2 mg de ergotamina o dihidroergotamina, preferiblemente por vía rectal; se repite la dosis si no ha habido alivio a los 45 min. No se debe sobrepasar los 6 mg/día ni se deben utilizar durante más de 5 días consecutivos, o más de 10 mg por semana (v. cap. 20, apartado III, 2).

g) Otras aplicaciones terapéuticas. En la *hipotensión esencial* se puede emplear la dihidroergotamina por su moderada acción vasoconstrictora venosa. En la *impotencia por falta de erección* debida a cuadriplejía, castración y cirugía radical de próstata o de vejiga puede ser útil la inyección intracavernosa de fentolamina (0,5-1,0 mg) con o sin papaverina (30 mg), que produce erección mantenida por aumento de flujo arterial y retención venosa, pero puede ir seguida de priapismo y, a la larga, de lesiones fibróticas.

8. Aplicaciones terapéuticas de los antagonistas α_2

Los potentes y selectivos antagonistas de los α_2-adrenoceptores pueden ser útiles en ciertas formas de *depresión endógena,* por aumentar la liberación de noradrenalina y de serotonina en las terminaciones noradrenérgicas (**mirtazapina** y **fluparoxán**), en la *diabetes* porque el bloqueo de receptores α_2 facilita la liberación de insulina (*efaroxán* y *midaglizol*) y en la *hipertensión esencial* por sus acciones periféricas, no centrales. Otra aplicación es el tratamiento de la disfunción sexual masculina (impotencia) mediante yohimbina.

II. ANTAGONISTAS DE LOS β-ADRENOCEPTORES

1. Concepto y mecanismo de acción

Son sustancias que muestran alta afinidad y especificidad por los β-adrenoceptores y que inhiben tanto la actividad simpática en su manifestación β-adrenérgica como la respuesta a los fármacos agonistas β-adrenérgicos. La inhibición es de carácter competitivo, por lo que resulta vencible al aumentar la actividad simpática o la dosis de fármaco adrenérgico: las curvas dosis-efecto referidas a los diversos efectos simpáticos se desplazan a la derecha de forma paralela.

Los fármacos β-bloqueantes se fijan al β-adrenoceptor, pero no activan la adenilil ciclasa. La fijación es específica, pero el complejo formado, a diferencia de lo que sucede con los agonistas, permanece en estado de baja afinidad, incapaz de formar el complejo ternario con la proteína G. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que algunos bloqueantes β (tabla 17-2) presentan *actividad intrínseca negativa* y pueden comportarse, en determinadas circunstancias, como *agonistas inversos* sobre los β-adrenoceptores (v. cap. 2, apartado II, 3).

Tabla 17-2. Clasificación de los antagonistas β-adrenérgicos, en función de los receptores que bloquean

β_1 y β_2	β_1	β_2	α_1 y β
Alprenolol[a]	Acebutolol	Butoxamina	Carvedilol[b]
Nadolol	Atenolol	ICI 118551[a]	Labetalol[b]
Oxprenolol[b]	Betaxolol[a]	α-metilpropranolol	Bucindolol[c]
Penbutolol	Bisoprolol[a]		Nebivolol
Pindolol[b]	Celiprolol[c]		
Propranolol[a]	Esmolol		
Sotalol	Metoprolol[a]		
Timolol[a]	Nebivolol		
Carteolol[c]			

[a] Presenta actividad como agonista inverso.
[b] Presenta actividad agonista parcial.
[c] Presenta actividad agonista β_2.

Algunos de estos fármacos bloquean tanto los receptores β_1 como los β_2. Otros, en cambio, antagonizan preferentemente, pero no de manera exclusiva, los receptores β_1; dado que la principal acción β_1 es la cardíaca, reciben el nombre de cardioselectivos, pero la cardioselectividad es relativa y no absoluta, como se explicará más adelante. Finalmente, algunos se comportan como agonistas parciales (v. apartado II, 4.2). También se ha clonado el subtipo β_3 (presente en el adipocito), que muestra escasa afinidad por el propranolol (v. cap. 16).

2. Características químicas y clasificación

La semejanza estructural entre los agonistas y los antagonistas β es muy superior a la que presentan los agonistas y los antagonistas α. Derivados de la isoprenalina, casi todos ellos mantienen en su cadena lateral el grupo isopropilamino u otro de tamaño parecido, el cual *es responsable de la afinidad por el receptor β;* poseen también un anillo aromático (más o menos similar al catecol) con sustituciones muy variadas, que facilitan la fijación al receptor y establecen su peculiaridad agonista, antagonista o agonista parcial (fig. 17-3). La forma activa como bloqueante β es la levo, pero la dextro puede mantener otras acciones, como la estabilización de la membrana.

Desde el punto de vista práctico, la clasificación más útil es la establecida en función de los receptores afectados (tabla 17-2), que se resume en:

a) Bloqueantes no selectivos β_1 y β_2.
b) Bloqueantes selectivos β_1.
c) Bloqueantes selectivos con acción vasodilatadora debida a diversos mecanismos.

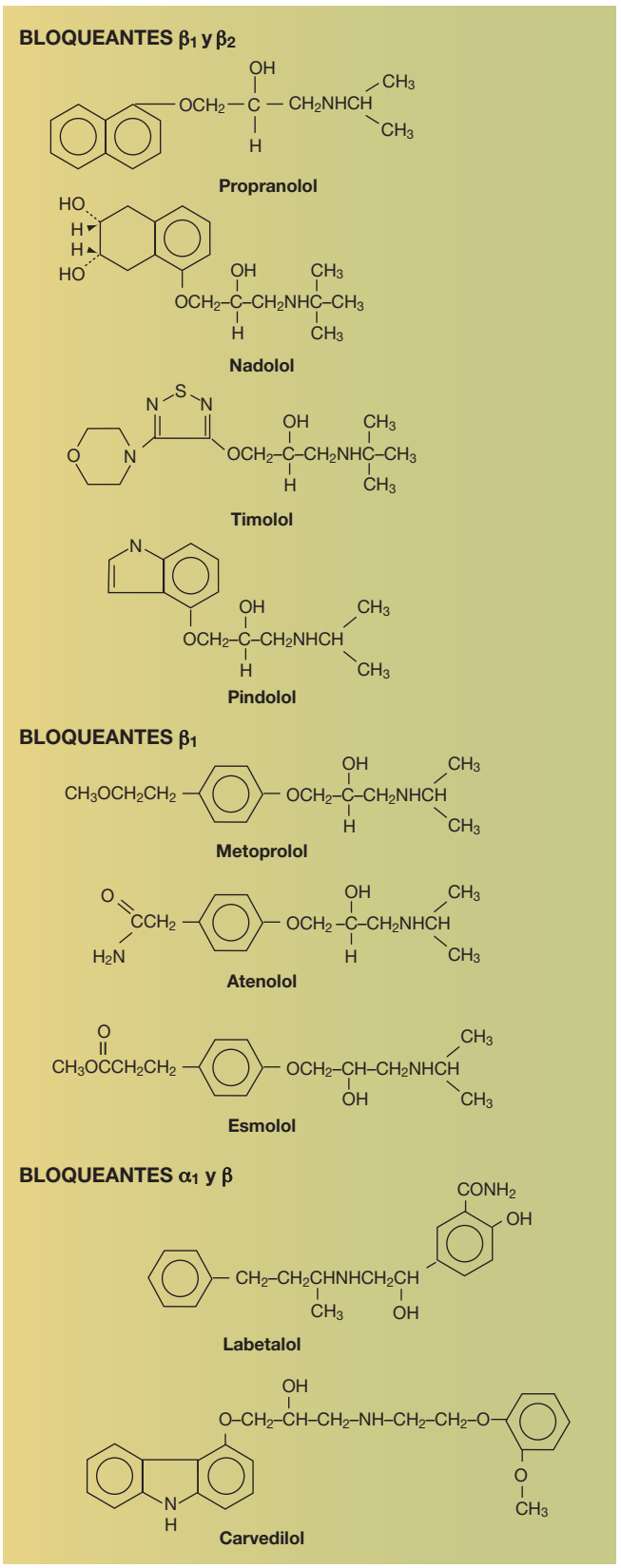


Figura 17-3. Fármacos antagonistas de los β-adrenoceptores.

3. Consecuencias generales de la acción bloqueadora β

3.1. Efectos cardiovasculares

Los efectos cardíacos del bloqueo β-adrenérgico están determinados primordialmente por el bloqueo de adrenoceptores del subtipo β_1. Reducen la frecuencia cardíaca por actuar sobre el nodo sinusal, en función de la concentración de fármaco y del nivel previo de activación simpática; por esta razón, en personas con un tono simpático bajo, la disminución de la frecuencia puede ser escasa y, en cambio, manifestarse mejor después de hacer ejercicio. El bloqueo β-adrenérgico conlleva, además, una reducción en la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular, por lo que aumenta el espacio PR del electrocardiograma e incrementa el período refractario, de modo que la acción bloqueadora β de estos fármacos contribuye en gran medida a su eficacia antiarrítmica (v. cap. 38).

Disminuyen la contractilidad del miocardio, la velocidad de expulsión sistólica y la velocidad de elevación de la presión intraventricular (dp/dt). En consecuencia, reducen el gasto cardíaco con independencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia y de la contractilidad miocárdica contribuye a disminuir el trabajo cardíaco y el consumo de O_2 miocárdico, lo cual resulta beneficioso en algunos casos de insuficiencia coronaria (v. cap. 40).

Los bloqueantes β-adrenérgicos muestran un marcado carácter hipotensor principalmente como consecuencia de la disminución del gasto cardíaco secundaria a sus efectos cronotropo e inotropo negativos. Desde un punto de vista teórico, también podrían contribuir a la acción hipotensora los siguientes mecanismos: *a)* la inhibición de la secreción de renina mediada por β_2-adrenoceptores; *b)* una acción sobre el SNC no definida; *c)* una alteración en la sensibilidad de los reflejos barorreceptores, y *d)* el bloqueo de β_2-adrenoceptores presinápticos, cuya activación facilita la liberación de noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas. En algunos productos, como puede ser el caso del carvedilol, se asocian otros mecanismos, como son la producción de NO, la acción antioxidante y el bloqueo de canales de Ca^{2+}. La acción inhibidora de la secreción de renina se aprecia tanto en condiciones basales como cuando está provocada por ciertos estímulos (hemorragia, diuréticos o dieta carente de sodio), pero se puede rechazar una relación directa entre la inhibición de la secreción de renina y el efecto hipotensor, porque los bloqueantes β son hipotensores también en pacientes con baja secreción de renina.

El bloqueo β-adrenérgico y la reducción secundaria del gasto cardíaco desencadena una elevación refleja de la resistencia vascular periférica que es máxima cuando se emplean bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos, ya que al bloquear el estímulo β_2-adrenérgico vascular predomina en algunos territorios el tono α_1-vasoconstrictor.

El desarrollo de fármacos bloqueantes β-adrenérgicos con actividad antagonista α_1 evita el problema del incremento re-

flejo de resistencias periféricas, permitiendo su uso en pacientes con vasculopatía periférica y abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

3.2. Efectos bronquial y uterino

Los bloqueantes β reducen el tono broncodilatador, por lo que predomina el tono broncoconstrictor α-adrenérgico y colinérgico. En consecuencia, aumenta la resistencia bronquial, especialmente en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. Lo mismo puede suceder con el tono uterino. Estos efectos no aparecen o son de menor intensidad si se emplean bloqueantes selectivos de los receptores β_1. El **celiprolol,** que presenta además actividad agonista β_2 (tabla 17-2), podría estar especialmente indicado en pacientes hipertensos con asma.

3.3. Efectos metabólicos y hormonales

Puesto que la liberación de insulina generada por catecolaminas es un efecto β_2, cabría deducir que los bloqueantes β no selectivos provocarían una diabetes en personas susceptibles o que alterarían el control de la glucemia en diabéticos. Sin embargo, al parecer no favorecen la aparición de diabetes, pero reducen la tolerancia a la glucosa en los diabéticos; por el contrario, y dado que los receptores β_2 participan en la movilización de glucosa hepática, cuando existe hipoglucemia, estos fármacos pueden demorar la recuperación de la glucemia previamente disminuida por administración de insulina en pacientes con formas lábiles de diabetes dependiente de insulina. La administración de bloqueantes β a estos pacientes puede producir fenómenos hipoglucémicos importantes; estos efetos son menores con los bloqueantes β_1.

Los bloqueantes β, al inhibir la lipólisis, bloquean la liberación de ácidos grasos libres que se produce durante el ejercicio o el estrés. La administración de bloqueantes β puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas totales de triglicéridos y una disminución de la fracción de colesterol HDL; este efecto se asocia más al bloqueo β_2. El estímulo β-adrenérgico promueve la incorporación de K^+ al interior de las células musculares esqueléticas, dando lugar a hipopotasemia. Durante la fase aguda del infarto de miocardio se produce una importante liberación de catecolaminas que provocaría hipopotasemia, lo cual es un factor predisponente para el desarrollo de arritmias. En algunos pacientes con hiperparatiroidismo se ha comprobado que el propranolol reduce los niveles de parathormona y de calcio en plasma.

3.4. Efectos sobre la función renal

La administración aguda de bloqueantes β provoca en general una reducción del flujo plasmático renal y de la velocidad de filtración glomerular, con independencia de su selectividad y de la actividad agonista parcial, con excepción del nadolol. Tras la administración crónica, los bloqueantes β no cardioselectivos reducen ligeramente la velocidad de filtración glomerular y el flujo renal, mientras que los cardioselectivos no suelen afectarlos. Por lo general, estos efectos carecen de trascendencia clínica.

3.5. Otras acciones farmacológicas

Muchos de los bloqueantes β tienen, además, la capacidad de inhibir los canales de Na^+ en membranas cardíacas o nerviosas, comportándose como *anestésicos locales* (tabla 17-3). Sin embargo, esta acción no tiene trascendencia clínica, ya que sólo se aprecia a concentraciones muy superiores a las que se consiguen en terapia.

Reducen la *presión intraocular,* especialmente en ojos glaucomatosos, por un mecanismo no bien conocido; disminuyen la producción de humor acuoso, pero también facilitan su drenaje. Son eficaces en aplicación tópica; incluso la aplicación unilateral consigue reducir la presión intraocular bilateral. Este efecto parece estar mediado por receptores β_2.

En el SNC, los bloqueantes β ejercen varios efectos, aunque no se ha aclarado todavía en qué grado se deben a la acción bloqueadora β, a la acción «anestésica local» sobre membrana o, incluso, a su capacidad de bloquear receptores serotonérgicos centrales. Modifican en grado diverso el patrón electroencefalográfico y las fases del sueño; mejoran la eficacia de los neurolépticos en síntomas esquizofrénicos resistentes, y ayudan a controlar la sintomatología psíquica y adrenérgica periférica de los estados de ansiedad. Mejoran profilácticamente el número y la intensidad de los ataques de jaqueca (v. cap. 20, apartado III).

El pindolol (fig. 17-3) se comporta, además, como un potente antagonista en los autorreceptores 5-HT_{1A} situados en el soma y dendritas de neuronas serotonérgicas, y su función es bloquear la liberación endógena de 5-HT. El antagonismo ejercido en estos autoceptores, por lo tanto, facilitará la liberación de 5-HT (v. fig. 20-5). Por esta razón, el pindolol acelera la acción antidepresiva de los fármacos que inhiben la recaptación de 5-HT (v. cap. 32).

Poseen una clara *acción antitremorígena,* por bloqueo de receptores β_2 en el músculo esquelético. Este efecto reviste interés para el tratamiento del temblor esencial o sintomático y del mioclono esencial familiar. El efecto sobre la sintomatología ansiosa y antitremorígeno de los bloqueantes β es la base de su utilización en ciertos deportes (p. ej., tiro) y en la ansiedad.

Se ha descrito que los bloqueantes β reducen la *afinidad de la hemoglobina por el* O_2, desplazando hacia la derecha la curva de disociación de la hemoglobina. No se sabe si ello podría facilitar la fijación de O_2 en los tejidos.

4. Propiedades farmacodinámicas de los antagonistas β-adrenérgicos

4.1. Bloqueantes β inespecíficos

El **propranolol,** primer bloqueante β ampliamente utilizado, es un antagonista competitivo que muestra afinidad si-

Tabla 17-3. Propiedades farmacodinámicas de los bloqueantes β

	Potencia bloqueante β (propranolol = 1)	Cardio-selectividad relativa	Actividad agonista parcial	Estabilización de membrana	Actividad antiarrítmica
Acebutolol	0,3	+	+	+	+
Alprenolol	1,0	0	0*	+	+
Atenolol	1,0	+	0	0	+
Bisoprolol	5	+++	0	±	+
Carvedilol	5,0	0	0	++	+
Celiprolol	1,0	+	++	0	+
Esmolol	≈ 1,0	+	0	0	+
Labetalol	0,3	0	+	+	+
Metoprolol	1,0	+	0*	±	+
Nadolol	2-4	0	0	0	+
Oxprenolol	0,5-1,0	0	++	+	+
Penbutolol	≈5-25	0	+	0	+
Pindolol	6,0	0	+++	+	+
Propranolol	1,0	0	0*	++	+
Sotalol	0,3	0	0	0	+
Timolol	6,0	0	0	0	+

* Es agonista inverso.

milar por los receptores β_1 y β_2 y que carece de actividad intrínseca simpaticomimética, aunque en determinadas circunstancias puede mostrar agonismo inverso. Presenta, además, efectos anestésicos locales, si bien a concentraciones muy superiores a las que se alcanzan habitualmente en su empleo clínico. Como bloqueante β inespecífico, su empleo en patología cardiovascular está condicionado por los importantes efectos adversos derivados del bloqueo de β_2-adrenoceptores (broncoespasmo, vasoconstricción y trastornos del metabolismo de hidratos de carbono). Similar perfil farmacodinámico presentan el **sotalol,** el **timolol** y el **nadolol,** aunque carecen de acción estabilizante de membrana y el primero presenta menor potencia bloqueadora β (tabla 17-3).

4.2. Bloqueantes β con actividad agonista parcial

Los fármacos que siguieron a la introducción del propranolol demostraron poseer, en diferente medida, actividad intrínseca simpaticomimética, destacando el **oxprenolol** y el **pindolol.** Estos fármacos se comportan como agonistas parciales, de modo que el resultado de su administración depende en gran medida del grado de activación simpática en ese momento y en cada sistema concreto. En situaciones de baja actividad simpática, la reducción de la función cardíaca puede ser inapreciable o incluso observarse incremento en el gasto cardíaco, mientras que en condiciones de ejercicio submáximo, el oxprenolol y el pindolol serían sólo ligeramente menos efectivos que el propranolol, reduciendo la frecuencia cardíaca. Los bloqueantes β que se comportan como agonistas parciales simpáticos (tabla 17-3) se han propuesto como fármacos que pueden ser utilizados incluso en casos de insuficiencia cardíaca y de bradicardia, y en casos de asma bronquial o de insuficiencia vascular periférica. La realidad clínica demuestra que las posibles ventajas de los bloqueantes β con actividad agonista parcial no se traducen en hechos reales y que, por lo general, continúan teniendo el mismo riesgo de provocar insuficiencia cardíaca, broncoespasmo y vasoconstricción periférica; sin embargo, en casos aislados podrían ponerse de manifiesto esas posibles ventajas. Similares características farmacodinámicas presentan el **penbutolol** y el **alprenolol.**

4.3. Bloqueantes β selectivos

El primer bloqueante β desarrollado con selectividad importante para el subtipo β_1 fue el **practolol,** fármaco que tuvo que retirarse por su importante toxicidad; posteriormente se desarrolló una amplia variedad de ellos: **atenolol, acebutolol, metoprolol** y **bisoprolol.** Se consideran selectivos aquellos fármacos cuya DE_{50} necesaria para bloquear los receptores β_1 difiere notablemente de la requerida para bloquear los β_3. Los bloqueantes β_1, también denominados cardioselectivos (tabla 17-3), presentan teóricamente las siguientes ventajas: *a)* reducir la actividad cardíaca con dosis que no alteran el tono bronquial, vascular o uterino; *b)* no interferir en el metabolismo de los hidratos de carbono, y *c)* mantener o ampliar la eficacia hipotensora al no bloquear la acción vasodilatadora β_2. Sin embargo, el concepto de cardioselectividad es relativo, porque si las dosis se elevan suficientemente, el fármaco se combina con ambos tipos de receptores. Aun así, está confirmado que estos fármacos producen en menor grado reacciones de broncoconstricción y que, por lo tanto, pueden ofrecer ventajas en presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva. El **esmolol,** por su corta semivida (tabla 17-4), resulta de interés en el trata-

Tabla 17-4. Propiedades farmacocinéticas de los bloqueantes β

	$T_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	V_d (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Paso de BHE	Semivida de eliminación (h)	Fármaco no metabolizado en orina (%)	Metabolitos activos
Acebutolol	3-4	37-50	1,2	≈ 20	—	3-4 (IV) 8-12 (oral)	≈ 40	Sí
Alprenolol	0,5-2	≈ 10	3,3	85	+	2-3 (IV)	< 1	Sí
Atenolol	2-4	50-60	0,7	< 5	—	6-9 (oral)	≈ 100	No
Betaxolol		80		50		15		
Bisoprolol	1,7-3	90	3,2	≈ 30	—	9-12 (oral)	48	
Carteolol	1	85		23-30		6		Sí
Carvedilol	1-2	25	2	> 98	+	7-10 (oral)	1	Sí
Celiprolol	2-3	30-70		4-5	+/–	4-5 (oral)		
Esmolol	0,1-0,2	—	2-3,5	56		0,12-0,15 (IV)	< 1	No
Labetalol	2-4	20-30	5,6	50	+	4-6 (oral, IV)	< 5	
Metoprolol	0,5-2	40-50	5,6	12	+	3-4 (oral)	≈ 3	Sí
Nadolol	1-4	33	1,9	20-30	—	14-24 (oral)	100	No
Oxprenolol	0,5-1	25-60	1,5	92	+	1-2 (oral)	< 5	No
Penbutolol	0,5-1	≈ 100		> 95	+	5	< 10	?
Pindolol	1,5-2	≈ 100	2,0	57	+	3-4 (IV)	40	No
Propranolol	1-3	≈ 30	3,6	92	+	3,5-6 (oral) 2-4 (IV)	< 1	Sí
Sotalol	2-3	≈ 100	0,7-1,3	< 1	+/–	5-13 (oral)	75	No
Timolol	1-3	75	0,2-2,5	60	—	4-5 (oral)	≈ 20	?

IV: intravenosa.

miento del infarto agudo de miocardio y en otras situaciones de inestabilidad hemodinámica.

4.4. Bloqueantes β selectivos con actividad agonista

Desde un punto de vista teórico, es posible incorporar en una misma molécula actividad agonista para un receptor y antagonista para el otro. Siguiendo este principio se han desarrollado moléculas con actividad antagonista para receptores β_1 y capaces de activar simultáneamente receptores β_2, de modo que el efecto hipotensor que se logra mediante la reducción del gasto cardíaco sea potenciado por vasodilatación periférica (por estímulo β_2) y que el beneficio terapéutico de su uso pueda hacerse extensivo a pacientes con broncopatía o enfermedad vasoespástica o vasooclusiva. El **celiprolol** y el **dilevalol** son los máximos exponentes de este grupo de fármacos para el que se ha propuesto el término de *bloqueantes β de tercera generación* (tabla 17-3).

El **labetalol** contiene dos centros ópticos y, en consecuencia, cuatro diasteroisómeros con diferentes propiedades farmacodinámicas. La forma racémica de labetalol presenta actividad bloqueadora α_1, β_1 y β_2-adrenérgica, además de actividad agonista parcial β_2, y capacidad para inhibir la recaptación de noradrenalina (tabla 17-3). De similar perfil farmacológico es el **carvedilol** (antagonista β_1 con propiedades agonistas β_2-adrenérgicas y antagonista α_1-adrenérgico).

El metabolismo del carvedilol se ve afectado por los polimorfismos genéticos del CYP2D6. Los sujetos bajo tratamiento de inhibidores de esta isoenzima (quinidina, paroxetina, fluoxetina, propafenona) acumulan el isómero óptico R-carvedilol, con actividad antagonista α y β-adrenérgica, mientras que metabolizan S-carvedilol cuya actividad es exclusivamente antagonista β-adrenérgica. La consecuencia suele ser un alto riesgo de hipotensión por exceso de bloqueo α-adrenérgico. El carvedilol presenta, igualmente, ciertas propiedades como antioxidante, lo que puede añadirle un potencial beneficio terapéutico.

5. Características farmacocinéticas de los antagonistas β-adrenérgicos

5.1. Absorción y biodisponibilidad

Con excepción del atenolol y del nadolol (absorción del 50%), los bloqueantes β se absorben muy bien por vía oral, alcanzándose la concentración máxima al cabo de 1-3 h de su administración (tabla 17-4). Existen preparados de liberación retardada para el alprenolol, el propranolol y el oxprenolol, con el fin de alargar la duración de su acción. La biodisponibilidad del propranolol, el alprenolol, el labetalol y el carvedilol es muy baja debido a su elevada fracción de extracción hepática y a su rápido metabolismo, pero cuando la dosis oral es muy alta, la extracción hepática se satura y la biodisponibilidad aumenta; lógicamente, la inyección intravenosa de una dosis de propranolol conseguirá concentraciones plasmáticas mucho mayores que la misma dosis

oral. Existen preparados para inyección intravenosa en medio hospitalario para cuando se precise un inicio de efecto rápido o no pueda utilizarse la vía oral. Estos preparados se han realizado para el propranolol, atenolol, labetalol y esmolol.

5.2. Distribución y eliminación

Se distribuyen ampliamente por los tejidos y presentan volúmenes de distribución muy elevados. En la tabla 17-4 se aprecian grandes diferencias en la capacidad de atravesar la BHE que repercutirán sobre algunos efectos terapéuticos y tóxicos, así como en la intensidad de la metabolización y en la vía de eliminación. El propranolol, el alprenolol, el metoprolol, el labetalol y el carvedilol experimentan metabolismo hepático casi en su totalidad; debido a su elevada fracción de extracción, el grado de su metabolismo depende muy estrictamente del flujo hepático (v. caps. 4 y 9), que puede disminuir si el gasto cardíaco desciende. En cambio, el atenolol, el pindolol, el celiprolol y el bisoprolol se metabolizan mucho menos, y el nadolol nada en absoluto, por lo que su eliminación del organismo depende de la función renal. Así, en casos de uremia, la semivida del atenolol aumenta de 6-9 a 127 h, la del nadolol de 14-24 a 45 h y la del sotalol de 13 a 42 h. El propranolol se metaboliza en 4-hidroxipropranolol, que, aunque es activo, tiene una semivida muy corta; por eso, en la actualidad se considera que su contribución a la acción terapéutica es más bien escasa. El esmolol presenta un importante metabolismo dependiente de esterasas sanguíneas, lo que determina que sea un bloqueante β de muy corta semivida (tabla 17-4) y, por lo tanto, de interés en patologías en las que, estando indicado el empleo de bloqueantes β, existe riesgo inmediato de insuficiencia cardíaca (p. ej., infarto agudo de miocardio).

La semivida plasmática de estos fármacos es muy variable; las más largas son las del nadolol y el penbutolol (tabla 17-4). Además, existe una notable disociación entre la semivida plasmática y la duración de efectos. Es el caso, por ejemplo, del propranolol, que, a pesar de su corta semivida en plasma (alrededor de 4 h), tiene un efecto antihipertensivo de larga duración. Esto puede deberse a su capacidad para almacenarse en las terminaciones nerviosas simpáticas y ser liberado posteriormente. Los valores de semivida biológica permiten administrar los fármacos sólo una o dos veces al día.

Se han desarrollado formas galénicas de liberación sostenida para algunos de estos fármacos.

También existe gran variabilidad interindividual, de forma que dosis iguales pueden originar concentraciones plasmáticas muy diferentes en distintos pacientes (tabla 17-5). La relación entre dosis y concentración plasmática es, por lo tanto, muy pobre. Asimismo, el efecto farmacológico guarda escasa relación con la concentración plasmática porque depende de diversas circunstancias individuales, como el tono simpático.

Tabla 17-5. Variación de niveles plasmáticos y bloqueo del receptor para algunos bloqueantes β

	Variación en los niveles plasmáticos	Concentración plasmática que produce bloqueo β
Acebutolol		0,2-2 µg/mL
Alprenolol	10-20 veces	50-100 ng/mL
Atenolol		0,2-1,0 µg/mL
Metoprolol	7 veces	25-100 ng/mL
Oxprenolol	5-10 veces	80-100 ng/mL
Penbutolol		10-20 ng/mL
Pindolol	4 veces	4,5-100 ng/mL
Propranolol	20 veces	20-1.000 ng/mL
Sotalol	4 veces	0,5-4 µg/mL
Timolol	—	5-15 ng/mL

6. Reacciones adversas y toxicidad

6.1. En relación con el bloqueo β-adrenérgico periférico

Con dosis bajas ya se pueden apreciar las consecuencias del bloqueo β_1-adrenérgico, en forma de bradicardia, bloqueos de conducción e insuficiencia cardíaca; la sensibilidad de estos efectos y el grado de insuficiencia serán tanto mayores cuanto mayor sea la contribución del tono simpático a la normalidad de la función cardíaca. El bloqueo β_2: *a)* aumenta el tono bronquial, llegando a provocar intensa broncoconstricción en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva; *b)* aumenta el tono vascular, en particular de los vasos musculares, lo que puede producir cierto grado de claudicación muscular, calambres y sensación de frío o de cansancio de extremidades; este efecto no aparece, o es más leve, cuando se emplean los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca; *c)* modifica la respuesta a la hipoglucemia: por una parte, atenúa algunos de sus síntomas (taquicardia e hipertensión sistólica) y, por la otra, reduce la movilización de glucosa hepática que debe ocurrir en respuesta a la hipoglucemia, por lo que demora su normalización; por esta razón puede aparecer hipoglucemia durante el ejercicio muscular en niños nacidos de madres que toman bloqueantes β o en diabéticos tras la administración de insulina, y *d)* reduce la actividad lipasa en el adipocito disminuyendo la liberación de ácidos grasos libres. El tratamiento crónico con bloqueantes β eleva las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y reduce las de HDL. El mecanismo no es bien conocido. Por todos estos motivos se comprende el deseo de recurrir en muchas ocasiones a los bloqueantes selectivos β_1.

Como es lógico, algunos de estos efectos secundarios quedan compensados cuando al bloqueo β_1 se añade una cierta actividad agonista β_2 y el antagonismo α_1, como es el caso del labetalol y el carvedilol. Así, el aumento de resistencia periférica vascular es inexistente, la reacción hipoglucémica se compensa y no se aprecian cambios en las lipoproteínas plasmáticas.

6.2. Con independencia del bloqueo β-adrenérgico periférico

En el SNC existen receptores β_1 y β_2 ampliamente distribuidos por muy diversas regiones. Aunque su función no es bien conocida, no debe extrañar que los bloqueantes β produzcan algunos efectos centrales. Predominan: *a)* las alteraciones del sueño, con cambios en el patrón nocturno, pesadillas y sueños vívidos; *b)* el cansancio, y *c)* la depresión. Estas alteraciones guardan relación con la lipofilia del fármaco y con su capacidad para atravesar la BHE (tabla 17-4), por lo que, si aparecen en un paciente determinado, se puede intentar evitarlas cambiando el producto. La frecuencia de estas alteraciones es inferior a la de otros antihipertensores de acción central.

Muy poco frecuentes son la disminución de la erección y la impotencia, las alteraciones gastrointestinales y las erupciones cutáneas.

El empleo de practolol —ya retirado del mercado— provocó un síndrome oculomucocutáneo con reacciones específicas que no parecen reproducir otros bloqueantes β. En ocasiones, con diversos bloqueantes β se observan lesiones dérmicas, psoriasiformes o liquenoides, que desaparecen al cambiar de bloqueante β. El acebutolol provoca un aumento de anticuerpos antinucleares.

6.3. Síndrome de retirada o abstinencia

La supresión brusca de los bloqueantes β en pacientes con insuficiencia coronaria grave ha producido, en unos pocos casos, dolor precordial, arritmias, infarto de miocardio e incluso muerte (v. cap. 40). La causa puede ser un estado de hiperactividad simpática debido a una hipersensibilidad por aumento del número de β-adrenoceptores producido por el bloqueo sostenido. Este fenómeno ha sido descrito para el propranolol y el metoprolol, pero no para el pindolol. A ello pueden sumarse otros factores: agravamiento progresivo de la enfermedad y mantenimiento de la actividad física en un organismo que ha dejado de estar protegido por el bloqueante β. Por lo tanto, en casos de insuficiencia coronaria se recomienda suspender la medicación de forma progresiva, manteniendo al paciente en reposo.

7. Interacciones

7.1. De carácter farmacocinético

Se aprecian de forma especial con los bloqueantes β que muestran un fenómeno de primer paso elevado: propranolol, alprenolol, metoprolol, labetalol y carvedilol. Los inductores enzimáticos rifampicina y pentobarbital reducen su biodisponibilidad, mientras que el inhibidor enzimático cimetidina la aumenta. La reducción de flujo hepático de origen farmacológico o por causas patológicas disminuye el metabolismo de los bloqueantes β y de otros fármacos con alta fracción de extracción; quizá por ello la administración de los propios bloqueantes β, al disminuir el gasto cardíaco, reduce el metabolismo y aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol, lidocaína y clorpromazina.

7.2. De carácter farmacodinámico

Dada la variedad de efectos y aplicaciones terapéuticas de los bloqueantes β, se aprecian abundantes interacciones farmacodinámicas, que unas veces se utilizan con fines terapéuticos, pero que otras pueden constituir reacciones adversas. Su eficacia hipotensora es potenciada por los vasodilatadores, los diuréticos y los antagonistas del calcio. Los antiarrítmicos, en especial los antagonistas del calcio, presentan efectos aditivos sobre el sistema de conducción miocárdico, y puede aparecer bloqueo auriculoventricular con bradicardia e hipotensión o incluso asistolia.

El bloqueo β-adrenérgico puede incrementar la acción vasoconstrictora e hipertensora de los α-simpaticomiméticos fenilefrina y fenilpropranolamina, incluidas a veces en fórmulas anticatarrales y antigripales, así como potenciar la respuesta hipertensora que aparece al suspender de forma brusca el hipotensor clonidina. Algunos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensor de los bloqueantes β.

8. Aplicaciones terapéuticas

El espectro de aplicaciones terapéuticas de los bloqueantes β es muy extenso y su eficacia grande y bien documentada, por lo que la utilización ha de ser amplia.

a) En la *cardiopatía isquémica*. Reducen la demanda miocárdica de oxígeno y mejoran el equilibrio entre oferta y demanda del mismo. Están indicados en los casos de angina asociada a esfuerzo, en la asociada a hipertensión arterial, en los casos de cardiopatía isquémica con antecedentes de arritmia supraventricular, en la angina postinfarto y en situaciones de angina asociada con ansiedad. En el tratamiento de la fase aguda del infarto de miocardio está indicada la administración intravenosa de propranolol, atenolol o metoprolol con el fin de reducir la probabilidad de aparición de arritmias, isquemia recurrente y reinfarto, disminuyendo la mortalidad. En fases más tardías suelen administrarse bloqueantes β-adrenérgicos cuando se asocia al infarto un cierto grado de insuficiencia cardíaca. La eficacia se analiza en el capítulo 40.

b) En la *hipertensión arterial*. Aunque ya no se consideran de primera elección, siguen ofreciendo gran valor terapéutico, que se analiza en el capítulo 39.

c) En la *insuficiencia cardíaca congestiva*. Aunque el bloqueo β-adrenérgico se ha considerado hasta época relativamente reciente un tratamiento perjudicial para la insuficiencia cardíaca congestiva, constituye hoy día una estrategia terapéutica consolidada a partir de los resultados inicialmente obtenidos con carvedilol. El fundamento fisiopatológico para el uso de estos fármacos parece basarse en la hiperacti-

vidad simpaticoadrenérgica presente en la insuficiencia cardíaca, asociada con desensibilización de los adrenoceptores β_1 del tejido cardíaco y sobreexpresión relativa de los adrenoceptores β_2 y α_1 presentes en ese tejido. Estos últimos, de función insignificante en condiciones normales, pasan a desempeñar un papel importante en el miocardio afectado. Similares beneficios terapéuticos a los conseguidos por el carvedilol se han observado con bisoprolol, metoprolol y nebivolol, como se analiza en el capítulo 36.

Se ha comprobado que el tratamiento coadyuvante con alguno de estos antagonistas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben tratamiento de base con digoxina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diuréticos reduce de manera significativa la morbimortalidad.

La administración de bloqueantes β-adrenérgicos no debe realizarse nunca en condiciones de insuficiencia cardíaca descompensada. El tratamiento debe iniciarse con dosis muy bajas e incrementarse progresivamente cada 1 o 2 semanas hasta alcanzar las dosis adecuadas, que tienen un carácter muy individualizado. Un objetivo terapéutico habitual suele ser reducir la frecuencia cardíaca en 20 lat/min. Si en el transcurso del tratamiento se produjeran descompesaciones de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento de elección serían los inhibidores de la fosfodiesterasa.

d) En las *arritmias cardíacas*. En el capítulo 38 se describen su acción y aplicación.

e) En la *miocardiopatía obstructiva*. Enlentecen la eyección ventricular y reducen la resistencia a la expulsión.

f) *Sangrado de varices esofágicas*. En el momento actual los bloqueantes β se consideran el tratamiento de elección, por ejemplo, en pacientes que esperan un trasplante hepático.

g) En el *glaucoma de ángulo abierto*. La administración tópica de bloqueantes β es el tratamiento médico preferente. Estos agentes reducen la presión intraocular y en consecuencia previenen la lesión del nervio óptico y la pérdida de agudeza visual. Por lo general, los bloqueantes β administrados por vía tópica se toleran bien, aunque por la existencia de absorción sistémica pueden afectar de forma adversa a la función cardiovascular y broncopulmonar en pacientes susceptibles. Existen preparados para administración tópica de timolol, betaxolol, levanolol, metipranolol y carteolol. El timolol ha sido el más empleado, aunque el mejor perfil de tolerancia sistémica del carteolol, por su carácter de agonista parcial, hacen de éste una mejor alternativa. Las molestias locales que experimentan algunos pacientes tras la administración del bloqueante selectivo β_1-adrenérgico betaxolol limita su uso.

h) En el *hipertiroidismo*. Existen manifestaciones de hiperactividad adrenérgica, debidas en parte al aumento en el número de β-adrenoceptores que produce la hormona tiroidea. Los bloqueantes β ayudan a controlar las manifestaciones cardiovasculares de las crisis hipertiroideas (v. cap. 53).

i) En *enfermedades neurológicas*. Son útiles como profilácticos para reducir la intensidad y la frecuencia de las crisis de *jaqueca;* el mecanismo no es bien conocido, pero puede estar en relación con modificaciones en la reaccionabilidad de la pared vascular (v. cap. 20). En el *temblor de intención,* en que participan efectos periféricos y centrales (v. cap. 30, apartado IV). En ciertas *discinesias* provocadas por neurolépticos, como la acatisia y el temblor resistente a anticolinérgicos.

j) En *enfermedades neuropsiquiátricas*. El bloqueo β-adrenérgico es efectivo en el control de las manifestaciones vegetativas que aparecen en las situaciones generadoras de ansiedad. Así, en la *ansiedad patológica* (ataques de pánico, nerviosismo exagerado de personas que han de actuar en público, como son los oradores, músicos, etc.) reducen los síntomas vegetativos y el temblor, suponiéndose que la mejoría en la sintomatología psíquica es secundaria a este control de las manifestaciones periféricas. Con independencia del mecanismo de acción, el bloqueo β-adrenérgico constituye una alternativa válida para el tratamiento de ciertos cuadros de ansiedad crónica. Se ha apreciado su utilidad para aplacar algunas reacciones de agitación y agresión en casos de esquizofrenia y de porfiria aguda. Estos fármacos también pueden ser de utilidad en el tratamiento sintomático del alcoholismo (síndrome de abstinencia).

III. MODIFICADORES DE LA TRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA

Los complejos mecanismos que intervienen en la síntesis, el metabolismo y la liberación de noradrenalina (v. cap. 16) son asequibles a manipulaciones múltiples mediante fármacos que actúan de manera bastante selectiva. Algunos de ellos sólo tienen valor heurístico, por su toxicidad, pero otros son ampliamente utilizados en clínica. A continuación sólo se expondrá una visión resumida de sus mecanismos, dejando para los respectivos capítulos el análisis pormenorizado de sus propiedades farmacológicas.

1. Inhibidores de la síntesis de noradrenalina

La síntesis puede ser alterada en cualquiera de las reacciones enzimáticas, si bien la repercusión varía según las características cinéticas de cada reacción.

1.1. Inhibición de la tirosina hidroxilasa

Por ser una enzima limitante de la velocidad de síntesis, su inhibición resulta eficaz para deplecionar el contenido de catecolaminas. El fármaco más característico es la **a-metiltirosina** *(metirosina)* que, a la dosis clínica utilizable, consigue depleciones del 50-80% de noradrenalina y dopamina. No suele afectar a la función simpática que regula la presión arterial. Atraviesa la BHE.

Se utiliza en el control médico preoperatorio del feocromocitoma y en el tratamiento sintomático de los casos inoperables; la dosis inicial es de 250 mg, cuatro veces al día, pero se puede incrementar en 250-500 mg/día hasta llegar a los 4 g/día, bajo control de la presión arterial y de la eliminación urinaria de catecolaminas y sus metabolitos, que habitualmente se reducen el 70-80%. Se ha ensayado también en

el tratamiento de la drogadicción, basándose en su capacidad de depleccionar las catecolaminas de los sistemas que favorecen la autoestimulación cerebral, pero los resultados no son concluyentes.

Las reacciones adversas son abundantes. Destaca la cristaluria, que exige la ingestión de 2 L diarios de líquido para que la diuresis sea copiosa; puede producir con frecuencia sedación y somnolencia. Otros efectos son: temblor de manos, cierre de mandíbulas (tipo *trismus*), galactorrea, disuria, congestión nasal y diarrea. Potencia los efectos de los antipsicóticos.

1.2. Inhibidores de la L-aminoácido aromático descarboxilasa (dopa descarboxilasa)

α-metildopa. A la vez que inhibe la enzima, se convierte a sí misma en los falsos neurotransmisores α-metildopamina, α-metilnoradrenalina y α-metiladrenalina. Se estudia como hipotensor en el capítulo 39.

Carbidopa y benserazida. Se utilizan para inhibir la síntesis de dopamina a partir de levodopa a nivel periférico, ya que no atraviesan la BHE. Se emplean para incrementar la eficacia de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

1.3. Inhibidores de la dopamina-β-hidroxilasa

Ácido fusárico, 3-fenilpropargilamina y disulfiram. Aunque son de gran utilidad en experimentación animal, no han llegado a tener aplicación clínica como inhibidores de esta enzima. El disulfiram se utiliza en el tratamiento del alcoholismo como inhibidor del metabolismo del etanol.

2. Inhibidores de la acción del impulso nervioso sobre la liberación de noradrenalina

Los principales compuestos son: **guanetidina, betanidina, debrisoquina** y **bretilio.** Penetran en la terminación adrenérgica periférica utilizando el mismo sistema de transporte que el propio neurotransmisor y quedan almacenados en la terminación adrenérgica. Su acción inicial y más selectiva interfiere o inhibe el proceso por el que el impulso nervioso y los simpaticomiméticos indirectos (tiramina y anfetamina) generan la liberación de noradrenalina. De forma adicional, pueden desplazar a la noradrenalina, saliendo una parte en forma activa y otra después de metabolización por la monoaminooxidasa (MAO). A la larga aparece un fenómeno de hipersensibilidad adrenérgica similar al producido por la sección de fibras posganglionares adrenérgicas. El transporte de la guanetidina y sus congéneres en la terminación adrenérgica es bloqueado por los inhibidores de la captación de noradrenalina (v. más adelante). El bretilio, por su capacidad de incrementar el período refractario de las fibras miocárdicas, es un fármaco de interés para el tratamiento de arritmias ventriculares malignas. Ya no tienen utilidad terapéutica y sus acciones farmacológicas pueden verse en el capítulo 39 de las ediciones anteriores.

3. Inhibidores del almacenamiento de noradrenalina

Los principales compuestos son la **reserpina,** y sus derivados **deserpidina** y **tetrabenazina,** la **guanetidina** y la **6-hidroxidopamina.**

La reserpina penetra en las terminaciones adrenérgicas, tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, y en las células cromafines. Actúa en la membrana de los gránulos, donde inhibe el transportador vesicular de monoaminas denominado VMAT-2, incapacitándolos para captar la dopamina y convertirla en noradrenalina; las aminas son metabolizadas intraneuronalmente por la MAO, eliminándose los metabolitos de forma inactiva. De este modo, las células quedan depleccionadas del transmisor. La reserpina penetra también en las terminaciones dopaminérgicas y serotonérgicas depleccionando sus respectivos neurotransmisores. La tetrabenazina actúa de modo similar, pero su acción se limita al SNC. Las propiedades farmacológicas se describen en los capítulos 30 y 39.

La guanetidina no atraviesa la BHE; además de su acción descrita (v. apartado III, 2) depleciona la terminación de noradrenalina, si bien parte de ella sale en forma activa. Sus propiedades se describen en el capítulo 39.

La 6-hidroxidopamina depleciona los neurotransmisores como consecuencia de su acción tóxica.

4. Fármacos que destruyen la terminación noradrenérgica

El principal compuesto es la **6-hidroxidopamina.** Penetra en la terminación catecolaminérgica por el sistema de transporte común de las monoaminas y libera inicialmente parte de la noradrenalina. Dentro de la terminación lesiona y destruye la terminación más distal, respetando el resto de la neurona. La regeneración puede tardar varias semanas en aparecer. La capacidad lesiva parece deberse a la fuerte acción oxidante de sus metabolitos. No atraviesa la BHE, por lo que su administración parenteral sólo lesiona las terminaciones noradrenérgicas periféricas. Si se administra en los ventrículos cerebrales, destruye terminaciones noradrenérgicas y dopaminérgicas del SNC. La neurotoxina DSP-4 muestra selectividad por las terminaciones noradrenérgicas y atraviesa la BHE.

5. Fármacos que producen acumulación de falso transmisor

El principal compuesto con aplicación terapéutica es la **α-metildopa,** que penetra en la terminación; al tiempo que inhibe la dopa descarboxilasa, se convierte en α-metildopamina y α-metilnoradrenalina. Los falsos neurotransmisores terminan por sustituir a la noradrenalina, son liberados por el impulso nervioso e imponen sus acciones a nivel de receptor de acuerdo con sus características de afinidad y actividad intrínseca. La α-metilnoradrenalina es un agonista de los α_2-adrenoceptores con una potencia equiparable a la de la noradrenalina (v. cap. 39).

Otros compuestos son: la **tiramina,** que se convierte en octopamina, y la **α-metil-m-tirosina,** que se convierte en α-metil-m-tiramina y metaraminol.

6. Fármacos que impiden la recaptación del transmisor en la membrana sináptica

Los principales compuestos que inhiben la recaptación de tipo 1 (cap. 16) son la **cocaína,** la **imipramina** y otros compuestos antidepresivos, y la **anfetamina.** Como inhibidores irreversibles de este sistema de transporte neuronal destacan la **DSP-4** y la **xilamina.** La **corticosterona,** la **3-metilisoprenalina** y la **fenoxibenzamina** inhiben la re-

captación de tipo 2. Los primeros actúan en la membrana presináptica de la terminación noradrenérgica, donde se fijan al transportador específico. De este modo interfieren en el mecanismo de recaptación activa y aumentan el número de moléculas de transmisor capaces de interactuar sobre receptores específicos. Las consecuencias de este aumento no son univalentes: a corto plazo pueden incrementar la respuesta de la célula efectora por activación de un mayor número de receptores, pero a largo plazo pueden provocar un proceso de desensibilización con disminución de la respuesta (v. cap. 3) en uno o más de los tipos y subtipos de receptores adrenérgicos. Este mecanismo será abordado en los capítulos 32 y 33. La inhibición de la recaptación tipo 2 se debe a la interferencia de los transportadores OCT-3 y ENT.

Al tiempo que inhiben la recaptación del neurotransmisor endógeno, ejercen el mismo efecto sobre cualquier otro compuesto exógeno que utilice el mismo sistema de transporte (tiramina, guanetidina, etc.). Si el compuesto exógeno actúa por activación directa de receptores postsinápticos, sus efectos se verán potenciados; pero si para actuar necesita penetrar en la terminación adrenérgica, sus efectos resultarán inhibidos.

Es frecuente que los fármacos que inhiben la recaptación de tipo 1 de la noradrenalina también inhiban la recaptación de otros neurotransmisores, como la serotonina (v. cap. 20) y la dopamina.

7. Fármacos que interfieren en la destrucción del neurotransmisor

Los inhibidores de la MAO, como la **tranilcipromina,** la **moclobemida** (MAO A) y la **selegilina** (MAO B) incrementan la actividad noradrenérgica y dopaminérgica endógenas y exógenas (v. caps. 30 y 32). La **entacapona** y **tolcapona** son inhibidoras de la COMT que se emplean para inhibir la transformación de L-dopa en 3-O-metildopa (v. cap. 16), que se utiliza con objetivos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

8. Fármacos que favorecen la liberación de noradrenalina

Pueden hacerlo de tres maneras:

a) Penetrando en la terminación noradrenérgica y provocando la liberación del neurotransmisor, sin que éste sea previamente metabolizado por la MAO; de este modo la respuesta será de carácter adrenérgico. A diferencia de la liberación generada por el impulso nervioso, no requiere Ca^{2+}. A este grupo pertenecen los denominados adrenérgicos de acción indirecta: **tiramina, anfetamina** y **efedrina** (v. cap. 16).

b) Bloqueando los α_2-adrenoceptores e inhibiendo de este modo los mecanismos de autoinhibición y heteroinhibición de la liberación descritos en el capítulo 13.

c) Determinados compuestos son capaces de situarse en la membrana de la terminación adrenérgica y actuar a modo de ionóforos o canales que facilitan la penetración de Ca^{2+} y la siguiente liberación de noradrenalina. Entre ellos se encuentran los antibióticos **lasocida** y el **A23187.**

BIBLIOGRAFÍA

Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs. 2007;67:1097-107.

Babamoto KS, Hirokawa WT. Doxazosin: a new α_1-adrenergic antagonist. Clin Pharm. 1992;11:415-27.

Berde B, Stürner E. Introduction to the pharmacology of ergot alkaloids and related compounds as a basis for their therapeutic aplication. En: Berde B, Schild O, editors. Ergot Alhaloids and related compounds. Handbook of experimental pharmacology, vol. 49. Berlín: Springer; 1978.

Bond RA, Leff P, Johnson D, et al. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the α_2-adrenoceptor. Nature. 1995;374:272-6.

Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. α-methyl-p-tyrosine: a review of its pharmacology and clinical use. Drugs. 1981;21:81-9.

Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. Drugs Aging. 1992;2:208-21.

Chaple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma A, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A}-adrenoceptor antagonist. Eur Urol. 1996;39:155-67.

Chidiac P, Hebert TE, Valiquette M, Dennis M, Bouvier M. Inverse agonist activity of β-adrenergic antagonists. Mol Pharmacol. 1994;45:490-9.

Clark RD, Michel AD, Whiting RL. Pharmacology and structure-activity relationships of α_2-adrenoceptor antagonists. Prog Med Chem. 1986;23:1-39.

Cooper KL, McKiernan JM, Kaplan SA. Alpha-adrenergic antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drugs. 1999;57:9-17.

Donnelly R, Meredith PA, Elliot HL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of α-adrenoceptor antagonist. Clin Pharmacokinet. 1989; 17:264-74.

Engelhardt S, Grimmer Y, Fan GH, Lohse MJ. Constitutive activity of the human β_1-adrenergic receptor in β_1-receptor transgenic mice. Mol Pharmacol. 2001;60:712-7.

Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. β-blocker therapy in heart failure. Scientific review. JAMA. 2002;287:883-9.

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison JB. β-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br Med J. 1999;318:1730-7.

Frishman WH. Carvedilol. N Engl J Med. 1998;339:1759-65.

Frishman WH, Kotob F. Alpha-adrenergic blocking drugs in clinical medicine. J Clin Pharmacol. 1999;39:7-16.

Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of heart failure. Management: digoxin and other inotropes, β-blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment. Br Med J. 2000;320:495-8.

Goa KL, Benfield P, Sorkin EM. Labetalol: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. Drugs. 1989;37:583-627.

Houston MC, Hogde R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. Am Heart J. 1988;116: 515-23.

Jonler M, Riehmann M, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia. Current pharmacological treatment. Drugs. 1994;47:66-81.

Kendall MJ. Pharmacology of third-generation β-blockers: greater benefits, fewer risks. J Cardiovasc Pharmacol. 1989;14(Suppl 7):S4-S8.

Krum H. β-Blockers in heart failure. The new wave of clinical trials. Drugs. 1999;56:203-10.

Lader M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. J Clin Psychiatry. 1988;49:213-23.

MacTavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs. 1993;45:232-58.

Milano CA, Allen LF, Rockman HA, et al. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the β_2-adrenergic receptor. Science. 1994;264:582-6.

Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of varicela bleeding in candidates for liver transplantation. Liver Transpl. 2007;12:1272-8.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996;334:1349-55.

Prakash A, Markham A. Metoprolol. A review of its use in chronic heart failure. Drugs. 2000;60:647-78.

Survit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. Arch Dermatol. 1984;120:329-31.

Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Betabloqueantes para la hipertensión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Young RA, Brogde RN. Doxazosin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. Drugs. 1988;35:525-41.

Zimmerman TJ. Topical ophtalmic β-blockers: a comparative review. J Ocul Pharmacol. 1993;9:373-84.

18 Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares

A. Badia y J.E. Baños

I. FARMACOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Características anatómicas

Con el nombre de *placa motriz* o *placa motora* se conoce un área especializada de la fibra muscular esquelética rica en receptores colinérgicos que forma parte de la unión neuromuscular. En ella se distinguen tres elementos (fig. 18-1): la parte final de la motoneurona denominada terminación nerviosa presináptica, el espacio sináptico o hendidura sináptica y la fibra muscular.

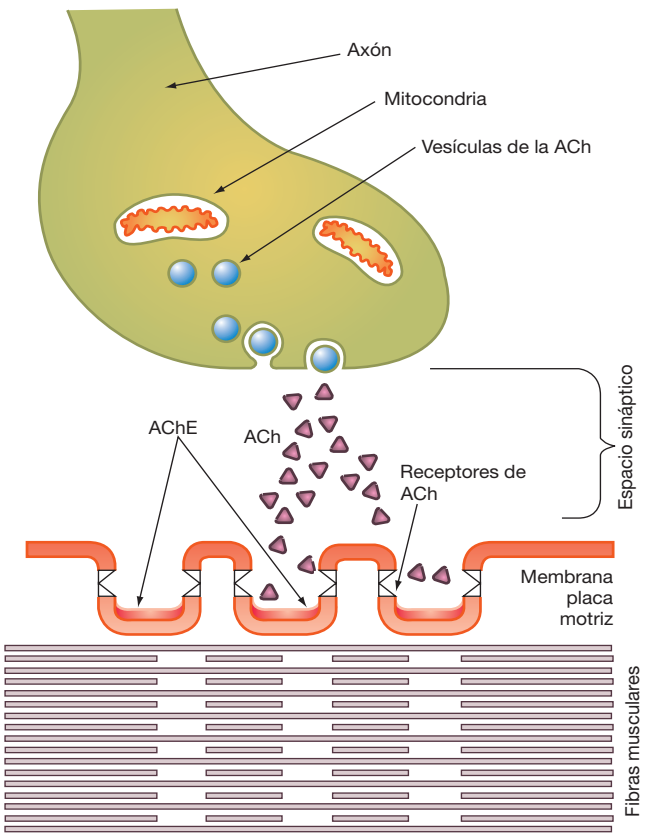


Figura 18-1. Representación esquemática de la neurotransmisión colinérgica en la placa motriz. ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa.

La terminación nerviosa presináptica es la parte final de los nervios motores que provienen del asta anterior de la médula espinal y contiene todo el aparato bioquímico necesario para sintetizar la acetilcolina, así como las vesículas en que se almacena preferentemente el neurotransmisor una vez finalizado el proceso de síntesis (v. cap. 14). El espacio sináptico separa la terminación presináptica de la fibra muscular. Tiene una distancia aproximada de 50-100 nm y está constituido por líquido extracelular y una matriz con varias capas de mucopolisacáridos; en medio de éstas se encuentran las acetilcolinesterasas, enzimas encargadas de la degradación de la acetilcolina. La fibra muscular presenta una estructura específica en las zonas que establece la sinapsis con la terminación nerviosa presináptica. En estas localizaciones, la membrana muscular se invagina y presenta los denominados pliegues sinápticos, en los que se sitúan los receptores colinérgicos nicotínicos.

La estructura sináptica se encuentra rodeada por la fusión del neurilema que envuelve la terminación nerviosa con el epimisio muscular. Por encima de ellos se encuentra la membrana de la célula de Schwann que los protege. Los mamíferos tienen músculos de inervación focal, es decir, cada fibra sólo posee una sinapsis; en cambio, las aves, los reptiles y los anfibios presentan músculos de inervación multifocal, con varias placas motrices en cada fibra. La consecuencia de ello es que estos últimos responden con una contractura a la activación de los receptores colinérgicos por acetilcolina u otros agonistas. Una excepción en el hombre la constituyen los músculos extraoculares del ojo, en que existen algunas fibras de inervación multifocal, lo que puede originar un aumento de la presión intraocular tras la administración de succinilcolina.

2. Fisiología general de la neurotransmisión

La transmisión neuromuscular se inicia cuando el potencial de acción invade la terminación nerviosa presináptica y la despolariza originando la liberación de acetilcolina en función de la intensidad del impulso, la disponibilidad de neurotransmisor y la concentración extracelular de Ca^{2+}. La llegada del estímulo nervioso origina la apertura de los canales de Na^+ con una entrada masiva de este catión, lo que genera a la vez una despolarización más intensa. El potencial de reposo alcanza valores suficientes para permitir la apertura de los canales de K^+ y la salida de éste al espacio extracelular. Poco después se abren los canales de Ca^{2+} de tipo N (v. cap. 3) presentes en la terminación nerviosa que permiten la entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma de la motoneurona.

La elevación brusca de la concentración intracitoplasmática de Ca^{2+} provoca la movilización de las vesículas sinápticas y su desplazamiento hacia la membrana celular más próxima a la hendidura sináptica, su fusión con aquélla y la liberación exocítica de la acetilcolina al espacio extracelular, según los mecanismos descritos en el capítulo 14 (apartado I, 2). Diversas toxinas, como las botulínicas, la tetánica y la α-la-

trotoxina, ejercen sus efectos sobre la neurotransmisión mediante la modulación de la activación de estas proteínas. La mayor parte de la liberación del neurotransmisor en la unión neuromuscular es cuántica, es decir, se realiza mediante la salida de una cantidad fija de vesículas. En el caso de la liberación generada por estímulo nervioso se ha calculado que cada uno representa la liberación de 200 *quanta* con aproximadamente 5.000-10.000 moléculas de acetilcolina y se cree asimismo que cada *quantum* equivale al contenido de una vesícula. También existe una liberación de la acetilcolina que se encuentra en el citoplasma que, para algunos autores, es la responsable de los procesos postsinápticos asociados a la liberación del neurotransmisor. En situación basal existe una liberación cuántica correspondiente a una vesícula que da lugar a una pequeña despolarización postsináptica denominada *potencial en miniatura de placa motriz* (*Miniature End-Plate Potential* [MEPP]). Además, también se libera acetilcolina al medio extracelular de forma no cuántica mediante un proceso de pérdida *(leakage)*. En cualquier caso, la cantidad de acetilcolina liberada por impulso nervioso supera la necesaria para generar el nivel crítico de despolarización preciso para desencadenar la contracción muscular. Esta situación se conoce con el nombre de margen de seguridad de la transmisión neuromuscular y permite que la actividad muscular no se modifique por cambios en la liberación del neurotransmisor.

La acetilcolina liberada se difunde rápidamente a través del espacio sináptico e interacciona con las subunidades α del receptor nicotínico que se encuentra en la placa motriz (v. cap. 3 y fig. 14-4). Dicha interacción origina la apertura del canal iónico acoplado al receptor, lo que conlleva un aumento masivo de la permeabilidad iónica con entrada de Na^+ y salida concomitante de K^+. Cuando se activa un número suficiente de receptores colinérgicos, aparece un potencial sináptico excitador denominado *potencial de placa motriz* (*End-Plate Potential,* EPP). Si la amplitud de éste es suficiente, se generará un potencial de acción muscular (fig. 18-2) que, a su vez, activará los procesos contráctiles de las fibras musculares mediante la liberación del Ca^{2+} intracelular.

Diversos datos indican que la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular se encuentra regulada asimismo por la actividad de distintos receptores presinápticos, tanto autorreceptores como heterorreceptores. Entre los primeros se encuentran receptores nicotínicos y muscarínicos, mientras que los segundos responden a una gran variedad de neurotransmisores (adrenalina, purinas y péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]). Aunque se ha sugerido la existencia de diversos receptores nicotínicos presinápticos, los mejor caracterizados son los que modulan los mecanismos de liberación. Su activación permite regular de forma positiva la liberación del neurotransmisor a frecuencias elevadas de estimulación; algunos bloqueantes neuromusculares, como la tubocurarina, bloquean estos receptores y disminuyen la liberación de acetilcolina. Esta reducción se manifiesta en los conocidos fenómenos de «tren de cuatro» *(train of four)* y el «decaimiento tetánico» *(tetanic fade),* que acompañan a la administración de los bloqueantes neuromusculares. Ambos reflejan la incapacidad de la motoneurona para mantener la contracción muscular cuando hay bloqueantes neuromusculares y se manifiesta con una disminución de su amplitud inicial, de forma que la contracción obtenida con el último estímulo es sustancialmente menor a la inicial (fig. 18-3). La existencia de estos receptores no se ha podido demostrar mediante técnicas de biología molecular, ni se ha obtenido su caracterización farmacológica completa por la inexistencia de fármacos de fijación específica. Por ello, algunos autores consideran controvertida su existencia hasta que se obtengan estas pruebas. La participación de los receptores muscarínicos presinápticos es compleja, pero la mayoría de los datos sugieren que desempeñan una función facilitadora de la liberación de acetilcolina.

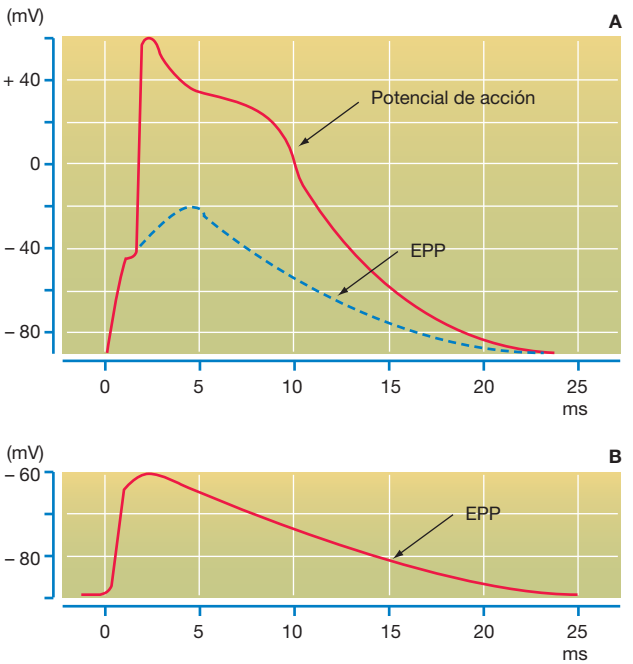


Figura 18-2. *A)* La estimulación de un nervio motor produce un gran potencial de placa motriz (EPP) en la membrana muscular. Al superar el potencial umbral, el EPP desencadena el potencial de acción propagable por el sarcolema. *B)* Cuando existe un bloqueante neuromuscular no despolarizante, el EPP reduce su amplitud y no alcanza el umbral, por lo que no puede generar el potencial de acción.

3. Modificaciones farmacológicas de la transmisión neuromuscular

Por su accesibilidad, la unión neuromuscular esquelética constituye probablemente la sinapsis más estudiada desde el punto de vista farmacológico. La mayoría de los procesos que participan en la neurotransmisión puede ser interferida mediante fármacos en uno u otro sentido (tabla 18-1). Sin embargo, sólo algunos de ellos pueden utilizarse terapéuticamente y otros permiten explicar la elevada toxicidad de algunos venenos que hay en la naturaleza.

3.1. Fármacos facilitadores

En la actualidad sólo existen dos posibilidades terapéuticas de aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la unión neuromuscular:

a) Por aumento de la liberación. Aunque puede facilitarse por diversos mecanismos, sólo el bloqueo de los canales de potasio que producen las aminopiridinas es, en la actualidad, una posibilidad terapéutica real. Estos fármacos retrasan la repolarización, con lo cual aumentan la probabilidad de apertura de los canales de Ca^{2+}; esta situación incrementa la entrada de Ca^{2+} y, como consecuencia, la libera-

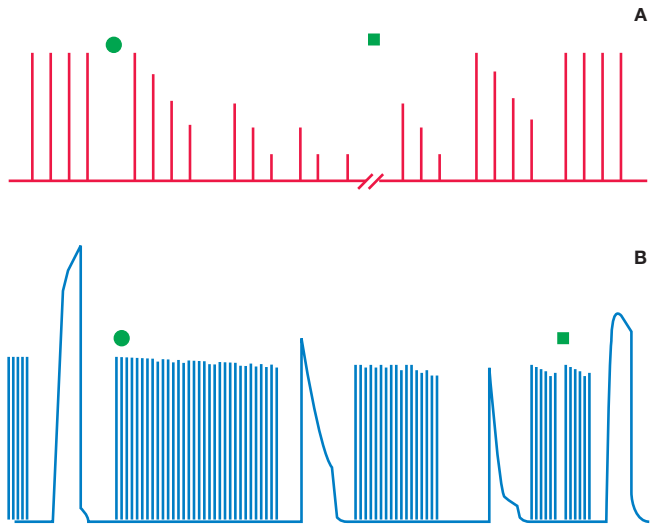


Figura 18-3. Representación gráfica del tren de cuatro y del decaimiento tetánico. *A)* El tren de cuatro consiste en la aplicación de cuatro estímulos a una frecuencia de 2 Hz en una motoneurona; tras la adición del bloqueante neuromuscular (●), los últimos estímulos son progresivamente menores que el primero y se recuperan tras la desaparición del fármaco por metabolismo o lavado de la preparación (■). *B)* El decaimiento tetánico consiste en la aplicación de un tren de impulsos, generalmente a 50 Hz durante 2 s; tras la adición del bloqueante (●), la placa motriz es incapaz de mantener la respuesta tetánica y la amplitud de respuesta se reduce al final del período de estimulación; obsérvese que no es preciso que disminuya la respuesta contráctil basal para que se observe decaimiento tetánico. La respuesta se recupera tras el lavado de la preparación (■).

Tabla 18-1. Mecanismos de potencial interferencia farmacológica en la unión neuromuscular esquelética

Proceso fisiológico	Modulación farmacológica	
	Inhibición	Facilitación
Síntesis de acetilcolina	Hemicolinio Trietilcolina	—
Propagación del potencial de acción nerviosa	Tetrodotoxina Batracotoxina Anestésicos locales	—
Liberación de acetilcolina	Toxina botulínica Toxina tetánica β-bungarotoxina Hipermagnesemia Hipocalcemia Aminoglucósidos Vesamicol	Aminopiridinas Tetraetilamonio Guanidina α-latrotoxina
Unión a receptores nicotínicos postsinápticos	Bloqueantes no despolarizantes α-bungarotoxina	—
Generación del EPP	Bloqueantes despolarizantes	—
Hidrólisis de la acetilcolina	Anticolinesterásicos	—
Potencial de acción muscular	Quinina Tetrodotoxina	Calcio Veratridina
Contracción muscular	Inhibidores metabólicos Hipocalcemia Dantroleno	

ción de acetilcolina es marcadamente superior. Uno de estos derivados, la **3,4-diaminopiridina,** se emplea con éxito en el síndrome de Eaton-Lambert, una situación clínica infrecuente que se asocia a algunas neoplasias pulmonares.

b) Por inhibición del metabolismo. La producen los fármacos anticolinesterásicos que inhiben el metabolismo de la acetilcolina (v. cap. 14, apartado III). Pese a su indudable utilidad terapéutica, debe recordarse que el empleo de dosis elevadas puede causar desensibilización del receptor nicotínico y parálisis muscular.

3.2. Fármacos inhibidores

La transmisión neuromuscular puede bloquearse en casi cada uno de los procesos que intervienen en ella. Los más conocidos son:

a) Por interferencia en la síntesis del neurotransmisor. Diversas sustancias pueden reducir la formación de acetilcolina por diversos mecanismos. Por ejemplo, el hemicolinio y la trietilcolina inhiben la captación de la colina extracelular necesaria para la síntesis de acetilcolina en el citoplasma neuronal (v. cap. 14, apartado I). La trietilcolina, además, es transportada y acetilada en la propia terminación nerviosa y puede actuar como falso transmisor. El bloqueo que produce es lento en cuanto a su instauración, dependiente de la frecuencia de estimulación y revertido por la adición de colina. Estos dos compuestos son herramientas farmacológicas muy útiles, pero carecen de aplicación clínica.

b) Por inhibición de la liberación de acetilcolina. La interferencia de la entrada de Ca^{2+} disminuye la movilización vesicular y, como consecuencia, la liberación. Así se comportan el aumento de la concentración extracelular de magnesio y de algunos antibióticos aminoglucósidos (estreptomicina y neomicina). Este bloqueo se revierte, en su mayor parte, con la administración de sales de calcio o bloqueantes de los canales de potasio (aminopiridinas); en cambio, los anticolinesterásicos son poco útiles, ya que la inhibición del metabolismo de la acetilcolina es poco eficaz cuando la liberación es baja. El **vesamicol** es un fármaco que interfiere en la incorporación de la acetilcolina sintetizada a las vesículas (v. fig. 14-3), de forma que ésta no se encuentra disponible para la liberación. Diversas toxinas, como las botulínicas del bacilo anaerobio *Clostridium botulinum,* la β-bungarotoxina de algunos ofidios o la tetánica del *Clostridium tetani,* se fijan a

las terminaciones nerviosas y, en concentraciones extremadamente pequeñas, son capaces de inhibir la liberación de acetilcolina. La **toxina botulínica** se une a la sinaptobrevina presente en la superficie de la vesícula, lo que estabiliza la estructura de ésta y le impide participar en el proceso de liberación (v. fig. 14-3). Se utiliza en el tratamiento de distonías, como el blefaroespasmo, el espasmo hemifacial y el estrabismo, mediante la inyección en los músculos afectados (v. caps. 14 y 30).

c) Por interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina. La unión del neurotransmisor al receptor nicotínico puede evitarse con la administración de bloqueantes no despolarizantes, que se comportan como antagonistas competitivos reversibles. Por el contrario, los bloqueantes despolarizantes activan repetitivamente el receptor nicotínico causando una desensibilización que impide que la unión de la acetilcolina se manifieste como un EPP.

d) Por desacoplamiento de la excitación y la contracción muscular. Algunos fármacos pueden causar parálisis muscular por un efecto postsináptico, mediante la alteración de algunos de los procesos que transforman la despolarización de la fibra muscular desencadenada por los EPP en contracción muscular. Entre ellos se encuentran diversos inhibidores metabólicos y el **dantroleno.** Este último inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y se emplea en el tratamiento de la espasticidad, hipertermia maligna y en algunos pacientes afectados del síndrome maligno por neurolépticos; se describe en el capítulo 30.

De todos los fármacos citados, los bloqueantes neuromusculares, los anticolinesterásicos y, en menor grado, la toxina botulínica, son los más utilizados para modificar la transmisión química en la unión neuromuscular con fines terapéuticos. Los restantes se emplean de forma puntual en las situaciones clínicas ya citadas, pero tienen un gran valor como herramientas farmacológicas en el estudio experimental de la neurotransmisión colinérgica. Los anticolinesterásicos se han presentado en el capítulo 14. En este capítulo se explican los bloqueantes neuromusculares.

4. Fármacos bloqueantes neuromusculares

El antecedente más antiguo del empleo de los bloqueantes neuromusculares se remonta al **curare,** utilizado por los indios de Sudamérica, quienes los aplicaban a las puntas de las flechas usadas para cazar animales. Existen, al menos, dos grupos de plantas con principios activos venenosos que se utilizaban en la preparación de estos compuestos. Los curares de Ecuador y Perú provienen de las especies del género *Chondrodendron,* mientras que los de las regiones de las Guayanas y del río Orinoco contienen principios activos de las especies del género *Strychnos.* Debe destacarse asimismo que las especies australianas, africanas y asiáticas de *Strychnos* sólo contienen alcaloides del tipo estricnina, pero ninguno de ellos con propiedades de bloqueo neuromuscular.

Tabla 18-2. Principales bloqueantes neuromusculares disponibles para su empleo en terapéutica médica

Fármacos no despolarizantes (paquicurares)
Compuestos bencilisoquinolínicos
Alcuronio (dialilnortoxiferina)
Atracurio[a]
Cisatracurio[a]
Dimetiltubocurarinio (metocurina)
Doxacurio
Mivacurio[a]
Tubocurarina (d-tubocurarina)
Compuestos aminoesteroides
Pancuronio
Pipecuronio (pipecurio)
Rapacuronio
Rocuronio[a]
Vecuronio[a]
Aminas cuaternarias
Galamina (gallamina)[a]
Fármacos despolarizantes (leptocurares)
Decametonio
Suxametonio (succinilcolina o succinildicolina)[a]

[a] Fármacos comercializados en España (2007).

En el pasado, los bloqueantes neuromusculares se clasificaron en paquicurares y leptocurares. Para ello se tenía en cuenta su estructura química, más compleja en el caso de los primeros (del prefijo griego *paqui-* = denso) y más simple en los segundos (del prefijo griego *lepto-* = fino). En tiempos más recientes se prefiere dividirlos según su mecanismo de acción. Así, existen bloqueantes no despolarizantes (paquicurares) y despolarizantes (leptocurares), lo que permite una consideración más farmacológica (tabla 18-2).

Los bloqueantes no despolarizantes son, con mucho, los más utilizados en la actividad terapéutica. Su primer representante fue la **tubocurarina,** pero en la actualidad hay numerosos productos que ofrecen mayores ventajas, como se verá más adelante.

Los bloqueantes despolarizantes constituyen un grupo reducido de fármacos cuyo uso en medicina es cada vez menos frecuente. El principal representante del grupo es el **suxametonio,** llamado también succinilcolina, aunque sería más adecuado denominarla succinildicolina, ya que en su estructura química hay dos moléculas de colina. La tabla 18-2 reúne los principales bloqueantes neuromusculares empleados.

B. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

1. Características químicas

El primer fármaco empleado en terapéutica fue la **tubocurarina,** cuya estructura fue determinada en 1935. Se encuentra en la especie amazónica *Chondodendron tomentosum* y

se considera el principio activo del clásico curare empleado por las tribus americanas. Un derivado semisintético de la tubocurarina es el **dimetiltubocurarinio** o **metocurina.** Otros bloqueantes de origen natural y de elevada actividad provienen de la especie *Strychnos toxifera,* de la que se obtienen las toxiferinas, de las cuales la **toxiferina I** es especialmente potente. Un derivado semisintético de éstas es el **alcuronio** o dialilnortoxiferina. Asimismo, en las semillas de varias especies del género *Erythrina* se encuentra el alcaloide **eritroidina,** del que se ha obtenido la **dihidro-β-eritroidina,** con potencia comparable a la de la tubocurarina.

Los fármacos de este grupo más empleados en el momento actual son derivados sintéticos que se pueden clasificar, según su estructura química, en derivados bencilisoquinolínicos, aminoesteroides y aminas cuaternarias (tabla 18-2). Los derivados más modernos del grupo son el **pipecuronio,** el **doxacurio,** el **mivacurio** y el **rocuronio.** En general, todos comparten una estructura química voluminosa y rígida con una distancia fija existente entre los dos átomos de nitrógeno cuaternario de aproximadamente 1 nm (fig. 18-4). Esto sugiere que se deben verificar asociaciones electrostáticas entre los grupos catiónicos del fármaco y los grupos aniónicos del receptor. Las modificaciones en la distancia existente entre ellos determinan una pérdida importante de potencia. La adición más reciente al grupo de los bloqueantes no despolarizantes la constituye el **cisatracurio,** el isómero óptico R-R' en la configuración *cis-cis* del atracurio y el **rapacuronio.**

2. Mecanismo de acción

Si bien Claude Bernard estableció el lugar de acción del curare, no se determinó con precisión el mecanismo de acción de la tubocurarina hasta el advenimiento de las modernas técnicas electrofisiológicas. Éstas han permitido discernir que ejerce diversas acciones en el receptor nicotínico de la placa motriz. A las concentraciones alcanzadas con su administración en clínica humana, la tubocurarina reduce la frecuencia de apertura del canal iónico acoplado al receptor sin afectar a otras propiedades, como la conductancia y el tiempo medio de apertura. Esta acción se manifiesta como una disminución de la amplitud del EPP que, si desciende por debajo del 70% de su valor inicial, es insuficiente para generar el potencial de acción muscular (fig. 18-2), lo que explicaría la parálisis muscular que sigue a la administración de tubocurarina y fármacos similares. El bloqueo neuromuscular causado por dichos compuestos se revierte tras el aumento de acetilcolina en la placa motriz, ya sea por la adición directa de ésta o, indirectamente, por la administración de anticolinesterásicos. Todo ello sugiere un antagonismo de tipo competitivo.

Si se emplean concentraciones suficientemente elevadas de tubocurarina, el bloqueo neuromuscular no se revierte por la administración de anticolinesterásicos, sino que, de forma paradójica, puede agravarse. Ello se debe a que en esta situación la tubocurarina produciría un bloqueo del canal iónico similar al que producen algunos fármacos bloqueantes ganglionares. Por todo ello, se comportaría además como un antagonista no competitivo. En la práctica clínica habitual, las dosis empleadas de tubocurarina sólo permiten observar el bloqueo de tipo competitivo. Sin embargo, es importante considerar la posible existencia del segundo mecanismo citado en algunas situaciones, ya que es un bloqueo dependiente de la activación del receptor. Así, la neostigmina revertirá parcialmente el bloqueo de tipo competitivo, al aumentar la concentración de acetilcolina y desplazar ésta a la tubocurarina de sus uniones a las subunidades α del receptor nicotínico. Con ello se activará el receptor, se abrirá el canal iónico y la tubocurarina presente podrá bloquearlo. Estos mecanismos podrían explicar la conocida observación clínica de la incapacidad de los anticolinesterásicos para revertir la parálisis muscular profunda secundaria a una dosis alta de bloqueantes no despolarizantes.

Además de las acciones postsinápticas, la tubocurarina y otros fármacos de este grupo pueden actuar presinápticamente sobre receptores nicotínicos inhibiendo la liberación de la acetilcolina durante la estimulación repetitiva de las terminaciones nerviosas. Esta acción puede ser responsable del decaimiento tetánico *(tetanic fade)* que se observa tras la administración de algunos de estos derivados, explicado anteriormente (v. A, 2).

3. Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes se deben principalmente a la parálisis muscular motora que producen. Cuando se administra una dosis adecuada por vía intravenosa, la instauración de los efectos es rápida y se observa una debilidad motora inicial que progresa a parálisis muscular. No todos los músculos se afectan con la misma rapidez. Los primeros en paralizarse son los extrínsecos oculares y los faciales. Después se afecta la musculatura de las extremidades, del cuello y del tronco. Finalmente se paralizan los músculos intercostales y el diafragma, lo que conduce a la apnea. La recuperación sigue un orden inverso, y los músculos respiratorios son los primeros en retornar a la función normal. Una característica particular de estos compuestos es la reversión de sus efectos paralizantes por los anticolinesterásicos.

Además de las acciones sobre el músculo esquelético que comparten todos los fármacos de este grupo, también ejercen acciones sobre otras estructuras, como los ganglios vegetativos, los mastocitos y los receptores muscarínicos.

Algunos de los fármacos de este grupo pueden producir efectos farmacológicos de tipo vegetativo no relacionados con el mecanismo primario de acción. El principal de ellos es el bloqueo de los receptores nicotínicos ganglionares, que puede agravarse por la acción adicional de la acetilcolina endógena sobre los receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos. A las dosis empleadas en terapéutica, la tubocurarina puede producir este bloqueo, que se manifiesta como

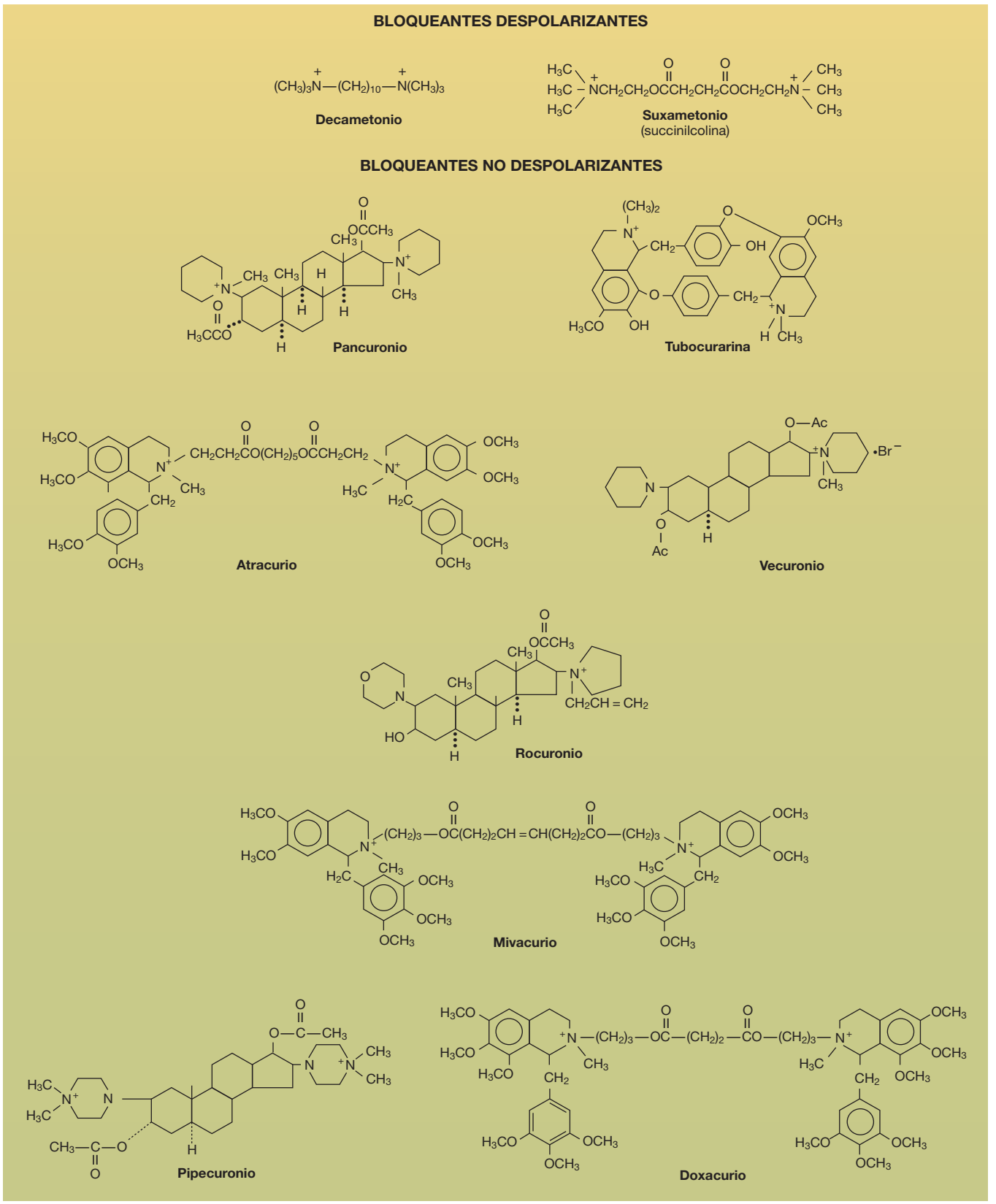


Figura 18-4. Principales fármacos bloqueantes despolarizantes y no despolarizantes de la placa motriz.

taquicardia e hipotensión. Los efectos son menos aparentes con pancuronio y metocurina, y prácticamente inexistentes con los fármacos más modernos (vecuronio, atracurio, pipecuronio y doxacurio).

La tubocurarina puede estimular asimismo la liberación de histamina de los mastocitos, lo que contribuye a la aparición de hipotensión, broncoespasmo en individuos sensibilizados (asmáticos) e hipersecreción salival y bronquial. El pancuronio y el vecuronio se comportan en ocasiones como antagonistas de los receptores muscarínicos, especialmente los cardíacos, por lo que su administración causa taquicardia en algunos pacientes. También el pancuronio puede producir una respuesta hipertensora si se administra rápidamente, posiblemente como consecuencia de una estimulación ganglionar. Los nuevos compuestos están prácticamente exentos de dichos efectos cardiovasculares.

4. Características farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas son la principal diferencia que puede establecerse entre los distintos fármacos de este grupo (tabla 18-3). Todos se absorben escasamente y de forma irregular desde el tubo digestivo, y relativamente bien tras la administración intramuscular, aunque se suele administrar por vía intravenosa. Su distribución es limitada por su escasa capacidad para atravesar las membranas celulares y tampoco alcanza el sistema nervioso central (SNC) por la ausencia de difusión a través de la barrera hematoencefálica.

La mayoría de los fármacos de este grupo no se metaboliza de forma importante y se acaban eliminando por redistribución. Un caso especial es el *atracurio,* que se degrada de forma espontánea en el plasma al pH y temperatura corporal, fenómeno conocido como eliminación de Hofmann; además, se hidroliza por esterasas plasmáticas y hepáticas. El *doxacurio,* en cambio, se elimina por vía renal con una fracción mínima sometida a metabolismo hepático, mientras que el *mivacurio* se hidroliza por las butirilcolinesterasas plasmáticas. El *pancuronio* se hidroxila parcialmente en el hígado, pero la mayoría se elimina sin metabolizar por orina. El *pipecuronio* se elimina principalmente por vía renal, aunque no puede descartarse cierto grado de metabolismo hepático. El *vecuronio* se desacetila de forma espontánea, pero las vías metabólicas hepáticas también participan en este proceso; sus metabolitos y el fármaco inalterado se eliminan por vía renal. Tanto la insuficiencia renal como la hepática pueden prolongar notablemente la semivida de eliminación del vecuronio. El *rocuronio,* por su parte, se secreta prácticamente inalterado por la bilis, aunque una cantidad significativa también aparece en orina. La *tubocurarina* se elimina mayoritariamente por la orina, aunque pequeñas cantidades aparecen en bilis y el resto se metaboliza de forma variable en el hígado.

El principal metabolito del *rapacuronio* se forma por hidrólisis en la posición 3 del núcleo esteroidal. La concentración de este metabolito es aproximadamente el 10% la del fármaco inicial inmediatamente después de su administración en bolo.

Algunos de los metabolitos desacetilados del pancuronio y el vecuronio tienen actividad bloqueadora neuromuscular y, al menos en el caso del segundo, puede contribuir al efecto acumulativo de dosis repetidas de este fármaco. El atracurio genera laudanosina por la degradación de Hofmann que, aunque carece de actividad bloqueadora, puede ser epileptogénica a dosis altas en animales. Aunque no se ha descrito caso alguno en seres humanos, es un hecho que debe tenerse en cuenta cuando se administra en infusión continua durante un período prolongado de tiempo, como sucede en los pacientes de cuidados intensivos. El cisatracurio produce

Tabla 18-3. Propiedades farmacocinéticas de los fármacos bloqueantes no despolarizantes

Fármaco	Volumen de distribución (ml/kg)	Eliminación por orina (%)[a]	Eliminación por bilis (%)[a]	Metabolismo
Atracurio	87-160	10	—	Hidrólisis por butirilcolinesterasas y degradación de Hofmann
Cisatracurio	153	ND	ND	Hidrólisis por butirilcolinesterasas y degradación de Hofmann
Doxacurio	200-290	25-30	—	Metabolismo hepático mínimo
Mivacurio	210	< 10	—	Hidrólisis por butirilcolinesterasas
Pancuronio	200-260	40-67	10	Metabolismo hepático menor por hidroxilación
Pipecuronio	220-350	37-41	2	Metabolismo hepático escaso
Rapacuronio	260-460	12-22	—	Metabolismo hepático por hidrólisis
Rocuronio	207-280	9	54	Metabolismo hepático escaso
Tubocurarina	297-450	45-63	12	Metabolismo hepático escaso
Vecuronio	199-260	15-18	40	Metabolismo hepático parcial

ND: no disponible.
[a] Porcentaje de la dosis eliminada en 24 h.
Modificado de Hunter (1996), Mirakhur (1992), Taylor (1996) y Atherton y Hunter (1999).

Tabla 18-4. Características temporales del efecto de los bloqueantes neuromusculares

Fármaco	Dosis inicial (mg/kg)	Tiempo para alcanzar el bloqueo máximo (min)	Duración del efecto (min)
Atracurio	0,4	2-3	30-40
Cisatracurio	0,15	2-3	13-30
Doxacurio	0,05	6	90-120
Mivacurio	0,15	2	12-18
Pancuronio	0,08	3	120-180
Pipecuronio	0,07	2	80-100
Rocuronio	0,6	1	30-40
Suxametonio	1	1	6-8
Tubocurarina	0,5	2-4	80-120
Vecuronio	0,1	2	30-40

Modificado de Wood (1995) y Taylor (1996).

niveles más bajos de laudanosina a dosis clínicas equipotentes y su tiempo de semivida plasmática se encuentra un poco más prolongado en pacientes con insuficiencia renal, aunque este hecho puede carecer de significación clínica.

Las características farmacocinéticas condicionan algunos aspectos temporales de gran importancia, como el tiempo necesario para alcanzar el bloqueo máximo o la duración de éste (tabla 18-4). En el primer aspecto destaca el rocuronio, que necesita apenas 1 min, mientras que en el resto se precisan entre 2 y 6 min. El tiempo medio de recuperación oscila entre los 16 min del mivacurio y los 95 min del pipecuronio.

5. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

La mayoría de las reacciones adversas más conocidas provienen de los efectos colaterales de estos fármacos ya descritos en el apartado de efectos farmacológicos. Los nuevos derivados suelen encontrarse, en general, desprovistos de ellas, lo que los convierte en fármacos en principio más seguros que los clásicos.

La *tubocurarina* puede causar hipotensión por bloqueo ganglionar y la liberación de histamina que genera puede tener efectos que deben tenerse en cuenta durante el acto anestésico.

El *pancuronio* causa taquicardia con cierta frecuencia, fruto de sus acciones antimuscarínicas sobre el corazón, así como del aumento de noradrenalina y la disminución de su recaptación en terminaciones simpáticas. También puede observarse una elevación de la presión arterial y del gasto cardíaco, pero que carecen habitualmente de significación clínica.

El *atracurio* tiene escasos efectos cardiovasculares debido a su baja capacidad para causar bloqueo ganglionar o antagonismo muscarínico. También puede aumentar la liberación de histamina cuando se utilizan dosis altas, que se manifiesta en un enrojecimiento rosado que se extiende en el brazo donde se inyecta y en cara, cuello y parte superior del tórax, pero que raramente se asocia a manifestaciones sistémicas. Es más común cuando el atracurio se administra tras el tiopental, por lo que se ha sugerido que el precipitado formado por ambas sustancias sería el responsable. Se ha aconsejado limpiar la vía venosa con suero salino antes de la administración de tiopental para evitar esta posibilidad.

El *cisatracurio* carece de efectos cardiovasculares y tampoco libera histamina a dosis muy superiores a las eficaces para causar bloqueo neuromuscular.

El *doxacurio*, el *pipecuronio* y el *vecuronio* carecen de efectos sobre el sistema cardiovascular y no aumentan la liberación de histamina. El *mivacurio* no tiene acciones cardiovasculares, aunque en ocasiones se observa una disminución de la presión arterial tras su administración rápida, probablemente por la liberación de histamina, que puede evitarse prolongando el tiempo de inyección. El *rocuronio* prácticamente no tiene efectos sobre los ganglios vegetativos o la liberación de histamina, aunque puede llevar a cabo una ligera acción vagolítica. El *rapacuronio* puede producir, como efectos indeseables más notorios, broncoespasmo, hipotensión y taquicardia, ésta como resultado de sus efectos vagolíticos. La incidencia de todos estos efectos es relativamente baja.

Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta con todos ellos es el incremento de los efectos de bloqueo neuromuscular con algunos fármacos. Estas *interacciones* pueden tener relevancia en el período postoperatorio inmediato si quedan cantidades residuales de bloqueante y las medidas de control son insuficientes. Así, algunos antibióticos, en especial los aminoglucósidos, pueden aumentar la intensidad del bloqueo neuromuscular sin que los anticolinesterásicos puedan revertirlo de forma relevante. Dicho efecto se ejerce por un conjunto de mecanismos presinápticos (básicamente) y postsinápticos. Los anestésicos locales, los antiarrítmicos y los antagonistas del calcio también pueden potenciar los efectos de los bloqueantes neuromusculares en situaciones en que la neurotransmisión de la unión neuromuscular se encuentre gravemente afectada. También es notable la potenciación de la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular que producen los anestésicos inhalatorios, en especial el enflurano y el halotano.

Un pequeño grupo de pacientes con fallo multiorgánico que reciben ventilación mecánica durante muchos días en las unidades de cuidados intensivos pueden presentar debilidad muscular marcada durante el período de recuperación. Como algunos de ellos habían recibido bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, se ha sugerido la posibilidad de que éstos estuvieran implicados en la situación clínica denominada *miopatía del enfermo crítico*. Probablemente, los fármacos sean sólo uno de los múltiples factores, como inmovilidad, alteraciones metabólicas y múltiples tratamientos farmacológicos, que pueden contribuir a la génesis del síndrome.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en todas las situaciones que requieren relajación muscular intensa y relativamente prolongada. Su utilización principal es la inducción y el mantenimiento de la rela-

jación muscular en intervenciones quirúrgicas. Si bien se ha utilizado la succinilcolina para proceder a la intubación del paciente debido a la rapidez con que produce relajación muscular, es probable que algunos de los bloqueantes no despolarizantes de efecto rápido, como el rocuronio, el mivacurio y el rapacuronio, puedan constituir una buena alternativa en esta indicación. La parálisis muscular obtenida con los fármacos de este grupo permite reducir la dosis de anestésicos generales, con lo que se disminuyen los riesgos vinculados a un empleo de concentraciones elevadas de éstos.

Los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes se emplean de forma ocasional para permitir una oxigenación adecuada en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos, sobre todo en aquellos que presentan el síndrome de distrés respiratorio del adulto. El uso de estos fármacos en estas unidades es una situación clínicamente distinta del empleo tradicional en el ámbito anestésico, ya que en este caso la administración se prolonga durante varios días o incluso semanas, y además en enfermos con disfunciones orgánicas múltiples. Los cambios en las propiedades farmacocinéticas de los bloqueantes neuromusculares pueden conllevar una prolongación de la duración del efecto, una recuperación lenta del bloqueo y un retraso en la desconexión al respirador. También permiten controlar algunos tipos de convulsiones, como las presentes en el tétanos o para facilitar la ventilación mecánica en otras situaciones en que ésta es necesaria.

El advenimiento a la clínica de nuevos fármacos ha permitido mejorar notablemente la seguridad de su empleo y cada vez es menos frecuente el empleo de la tubocurarina, mientras que el pancuronio también está siendo sustituido progresivamente; de hecho, ambos han sido retirados del mercado español (tabla 18-2). Con frecuencia, el diferente curso temporal de los fármacos más modernos permite su selección en función de la intervención quirúrgica en que van a utilizarse. Si se prevé un procedimiento de corta duración (menos de 15 min), sería de elección el mivacurio, mientras que en los de duración intermedia (30 min) puede emplearse el atracurio, el vecuronio o el rocuronio. Para intervenciones de larga duración (más de 90 min) sería más adecuado el uso de pipecuronio o doxacurio. Sin embargo, no debe olvidarse que los nuevos derivados suelen tener un precio notablemente superior y a la hora de escogerlos hay que tener en cuenta las consideraciones farmacoeconómicas.

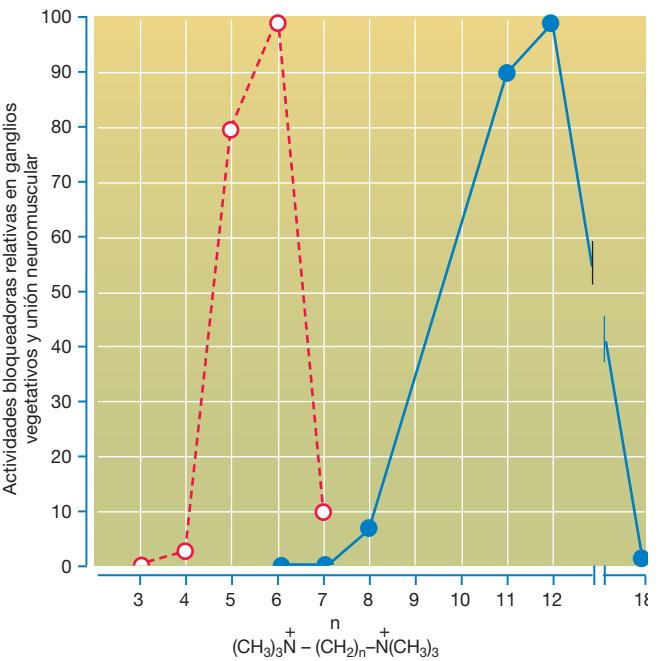


Figura 18-5. Actividad bloqueadora de diversos derivados compuestos de metonio en función de la longitud de la cadena alquílica en el ganglio vegetativo y en la placa motriz. (Modificado de Paton y Zaimis, 1949.) ○ - - ○ - - ○: ganglio vegetativo; ●—●—●: placa motriz.

C. FÁRMACOS BLOQUEANTES DESPOLARIZANTES

1. Características químicas

Estos fármacos se descubrieron al estudiar los efectos de los compuestos simétricos de bis-amonio cuaternario y observarse que el **decametonio** (fig. 18-4), cuyos grupos de amonio cuaternario estaban separados por una cadena decametilénica, era capaz de producir parálisis muscular sin bloquear los ganglios vegetativos. Otro compuesto del mismo grupo, el **suxametonio** o **succinilcolina** (fig. 18-4), tiene una estructura similar al decametonio y a la acetilcolina. Consiste, en esencia, en dos moléculas de esta última unidas por el grupo éster, por lo que en propiedad, como se ha señalado previamente, debería llamarse succinildicolina.

Como puede observarse, la estructura de ambos fármacos sugiere que debe existir una asociación electrostática entre los dos centros catiónicos de las moléculas y los grupos aniónicos del receptor, de forma que la sustitución de un grupo amonio cuaternario terminal por una amina primaria resulta en una pérdida de potencia. Una disminución importante de la distancia entre ambos grupos puede originar, asimismo, una reducción de la actividad de bloqueo neuromuscular y la aparición, en cambio, de actividad sobre los ganglios vegetativos (figura 18-5).

2. Mecanismo de acción

El decametonio y la succinilcolina actúan sobre los receptores nicotínicos de la placa motriz como agonistas, es decir, de forma similar a como lo hace la acetilcolina. Sin embargo, los bloqueantes despolarizantes no son hidrolizados por la acetilcolinesterasa, como sucede con la acetilcolina, y por ello su concentración persiste elevada durante largo tiempo (en comparación con la acetilcolina) en la unión neuromuscular. La activación repetida del receptor conduce a una reducción progresiva de la respuesta de éste y a una pérdida

de la excitabilidad muscular. Este proceso no se observa con la acetilcolina, pues la rápida hidrólisis evita la aparición de los procesos descritos previamente. Sin embargo, tras la administración de dosis altas de anticolinesterásicos se alcanza una concentración elevada y persistente de acetilcolina en la placa motriz que puede conducir a un bloqueo neuromuscular similar al que causa el suxametonio. Por estas razones, los anticolinesterásicos no consiguen revertir el bloqueo causado por los bloqueantes neuromusculares despolarizantes e, incluso, pueden empeorarlo.

La acción principal es la activación de los receptores nicotínicos con la abertura del canal iónico. Como no son metabolizados por la acetilcolinesterasa, la despolarización tiene mayor duración y se acompaña de estimulación repetitiva que causa fasciculaciones musculares transitorias, a las que siguen un bloqueo de la transmisión con parálisis muscular. La acetilcolina liberada por las motoneuronas se une a los receptores de una placa motriz ya despolarizada e incapaz, por lo tanto, de generar un EPP y, por ello, la aparición del potencial de acción muscular. No todos los músculos ni todas las especies responden de igual forma a los bloqueantes despolarizantes. Si bien la secuencia descrita aparece en los mamíferos (incluidos los seres humanos), los animales que poseen una inervación multifocal, como las aves, responden con una contractura a la administración de estos fármacos, denominada parálisis espástica.

3. Efectos farmacológicos

Los principales efectos farmacológicos se manifiestan en el músculo esquelético, pero también pueden producir aumentos del potasio plasmático, liberación de histamina y efectos sobre ganglios vegetativos.

En la transmisión neuromuscular esquelética, la administración de suxametonio se acompaña de fasciculaciones musculares que se observan en tórax y abdomen, pero que en individuos con buena capacidad muscular también son aparentes en extremidades inferiores. A continuación se afectan al resto de los músculos del organismo hasta producirse, al cabo de 2 min aproximadamente, parálisis completa que se mantiene durante unos 5 min más. Las fasciculaciones se deben a la activación de receptores nicotínicos por el suxametonio que genera una descarga de potenciales de acción musculares con las subsiguientes contracciones. Esta descarga continúa hasta que la despolarización prolongada impide la transmisión de nuevos estímulos. Mientras que los efectos del decametonio son de larga duración, los del suxametonio son breves por su rápida hidrólisis en plasma. Los efectos de los bloqueantes despolarizantes pueden resultar alterados tras su administración continuada o mantenida. Inicialmente se presentan las características descritas de un bloqueo despolarizante (fase I), pero a continuación aparecen algunas de las propiedades asociadas al bloqueo no despolarizante (fase II). Este bloqueo es parcialmente reversible con anticolinesterásicos. Al parecer esto se debe a una desensibilización del receptor nicotínico por la existencia continuada del agente despolarizante. Cuando esto sucede, el potencial de membrana se restaura parcialmente y, al mismo tiempo, la sensibilidad de la placa motriz a la acetilcolina se reduce, como con tubocurarina.

Uno de los efectos farmacológicos colaterales menos deseados de los bloqueantes despolarizantes es la liberación de K^+ al espacio extracelular. Aunque no es un problema de importancia en pacientes sin enfermedades importantes de base, puede ser especialmente peligrosa en aquellos con desequilibrios electrolíticos, los que presentan insuficiencia cardíaca tratada con digitálicos o diuréticos, aquellos con politraumatismos o los grandes quemados. Además, deben utilizarse con precaución, o simplemente no emplearse, en pacientes con rabdomiólisis atraumática, lesiones de médula espinal como paraplejía o tetraplejía, o con distrofias musculares. Los neonatos pueden tener una sensibilidad superior a la de los bloqueantes no despolarizantes e inferior a la de los despolarizantes.

El suxametonio puede producir un aumento de la liberación de histamina, sobre todo si se administra rápidamente. Esta acción, al parecer, se debe a la capacidad directa del fármaco para estimular la liberación de histamina del mastocito y no a una reacción anafiláctica mediada por IgE.

Los efectos sobre los ganglios vegetativos son poco frecuentes y se observan sólo a dosis elevadas. En ocasiones pueden producir estimulación de los ganglios del parasimpático (bradicardia) y del simpático (hipertensión y taquicardia), pero lo habitual es que produzcan bloqueo.

4. Características farmacocinéticas

Por sus indicaciones terapéuticas, estos fármacos se administran por vía intravenosa. El suxametonio alcanza su efecto máximo a los 2 min y desaparece a los 5 min, por lo que en las situaciones en que se desea prolongar el bloqueo neuromuscular se emplean infusiones continuas. La principal vía metabólica del suxametonio es la hidrólisis por las butirilcolinesterasas o seudocolinesterasas plasmáticas, que lo convierten en succinilmonocolina, un metabolito con leve acción bloqueadora neuromuscular, y colina. Aproximadamente, el 70% de una dosis de suxametonio se hidroliza en 60 s. La existencia de una seudocolinesterasa atípica o los déficit de esta enzima implican una marcada prolongación temporal del efecto del suxametonio, con parálisis prolongada que se manifiesta con una apnea de larga duración. Algunos individuos, como los enfermos con insuficiencia hepática o los recién nacidos también pueden presentar una actividad reducida de la seudocolinesterasa plasmática, con lo que pueden manifestar asimismo un bloqueo neuromuscular prolongado.

5. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Los efectos indeseables más graves del suxametonio son el paro cardíaco, la hipertermia maligna, el *shock* anafiláctico y la parálisis prolongada. Otros efectos relativamente fre-

cuentes, pero menos importantes, son los dolores musculares, las fasciculaciones, el aumento de la presión intraocular y la bradicardia.

El suxametonio ocasiona una muy pequeña, pero detectable, salida del potasio intracelular al exterior. En ciertas situaciones, este efecto es importante y el aumento masivo del potasio extracelular puede causar paro cardíaco. Este hecho es más frecuente tras lesiones que causan denervación amplia y en parapléjicos puede manifestarse a los 3 días de la lesión y persistir hasta 2 años después. Otras enfermedades neurológicas, como las encefalitis y las miopatías de Duchenne, corren asimismo el riesgo aumentado de presentarla. La inmovilización *per se* puede provocar también un aumento del riesgo de presentar los problemas hiperpotasémicos citados. Un proceso similar aparece tras quemaduras masivas, lesiones musculares extensas tras traumatismos con aplastamiento y en infecciones graves que cursan con destrucción hística importante. El suxametonio está contraindicado en todas las situaciones citadas. El mecanismo que explicaría esta situación sería una proliferación anormal de los receptores colinérgicos que envolverían la fibra muscular más allá de la placa motora. Con ello aumentaría mucho el número de canales iónicos en la membrana muscular y, como consecuencia, la salida del potasio intracelular.

La administración de suxametonio junto a un anestésico inhalatorio, como el halotano, puede originar el síndrome de *hipertermia maligna*, una entidad idiosincrásica que cursa con un intenso espasmo muscular, acompañado de un elevado incremento de la temperatura, y que puede causar la muerte del paciente.

Aunque se desconocen las bases genéticas del proceso, se han detectado en muchos individuos cambios en la región del cromosoma 19 que codifica el canal que libera Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, conocido como el receptor de rianodina. Junto a las medidas sintomáticas dirigidas a enfriar al paciente, oxigenarle intensamente y combatir la acidosis, la administración de **dantroleno** es de gran utilidad, ya que previene la liberación del Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y reduce el tono muscular y la producción de calor (v. cap. 30).

Al parecer existe un solapamiento entre las características morfológicas de la hipertermia maligna con la distrofia muscular de Duchenne y la enfermedad de los núcleos centrales *(central core disease)*. Ésta es una alteración infrecuente y de transmisión hereditaria que se relaciona estrechamente con la hipertermia maligna. Tiene amplia variabilidad clínica, pero con frecuencia provoca hipotonía y debilidad de la musculatura proximal en la infancia, y los afectados tienen un riesgo elevado de hipertermia maligna. También se han observado reacciones similares a ésta en algunos pacientes con miotonías no distróficas, como la rigidez muscular de los maseteros generada por suxametonio. Esta situación puede impedir la intubación traqueal y complicar el mantenimiento de las vías respiratorias durante la anestesia. Algunos pacientes pueden evolucionar a continuación a hipertermia maligna, pero, debido a la dificultad en predecir su aparición, se aconseja interrumpir el procedimiento anestésico en cuanto se presente la citada complicación. Es posible que mutaciones específicas en la subunidad α del canal de Na^+ puedan dar lugar a la rigidez muscular maseterina. Otra condición clínica relacionada es el espasmo de los maseteros que aparece en la mayoría de los pacientes como una respuesta normal al aumento generalizado del tono muscular provocado por el suxametonio; en un pequeño grupo, el tono de los maseteros aumenta de forma marcada, impide la maniobra de intubación y es el primer paso de la aparición de un cuadro de hipertermia maligna.

A pesar de su peso molecular bajo, existen numerosas descripciones de que el suxametonio puede causar *shock* anafiláctico con más frecuencia que cualquier otro relajante muscular. Otra reacción idiosincrásica que aparece en algunos pacientes es la prolongación de la parálisis muscular más allá de las 2 h, que se debe a un déficit de butirilcolinesterasa o a la existencia de una forma atípica de la enzima, tal y como se ha mencionado anteriormente. En estas situaciones, la única posibilidad de tratamiento es esperar la recuperación de la función neuromuscular del paciente, mientras se le proporciona soporte ventilatorio adecuado.

La utilización de suxametonio en ocasiones causa dolor muscular en el período postoperatorio, especialmente en individuos no habituados al ejercicio físico. A menudo las mialgias se asocian a la aparición de fasciculaciones tras la administración de suxametonio. Aunque se ha sugerido que el uso de pequeñas dosis previas de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes podría reducir la aparición del dolor muscular, también obligaría al aumento de la dosis del despolarizante. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la clorpromazina también se han utilizado para prevenir la mialgia.

El suxametonio puede producir bradicardia por activación directa de los receptores muscarínicos, circunstancia que puede prevenirse con atropina. En algunos pacientes causa un aumento de la presión intraocular como consecuencia de su acción sobre las fibras multiinervadas de los músculos extraoculares. Aunque este efecto dura entre 5 y 10 min, y raramente es peor que una intensa expectoración, debe evitarse el suxametonio en los pacientes para quienes tal aumento de la presión intraocular represente un riesgo. También puede producir aumento de la presión intragástrica, con el consiguiente riesgo de regurgitación del contenido del estómago. Este riesgo es más teórico que real, y en la mayoría de las ocasiones se debe a los intentos de intubación antes de la relajación muscular. De hecho, el aumento de la presión intragástrica se acompaña de un incremento en la presión del esfínter esofágico inferior, con lo que incluso es posible que el riesgo de aspiración sea menor.

6. Indicaciones terapéuticas

La principal aplicación del suxametonio es su empleo en aquellas situaciones clínicas que precisan relajación intensa de corta duración. Entre éstas se encuentran determinadas intervenciones quirúrgicas, manipulaciones ortopédicas (reducción de luxaciones) e intubación endotraqueal. También se utiliza en la terapia electroconvulsiva con el fin de evitar luxaciones y fracturas en los pacientes sometidos a este procedimiento. Como criterio general no debería emplearse como bloqueante neuromuscular de forma sistemática, ya

que los nuevos agentes no despolarizantes pueden sustituirlo en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, puede considerarse de elección en muchas situaciones de urgencia en pacientes con riesgo de aspiración gástrica, ancianos y pacientes con reserva cardiorrespiratoria limitada. También se ha empleado frecuentemente en recién nacidos, con una frecuencia muy baja de efectos indeseables.

D. UTILIZACIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES EN POBLACIONES ESPECIALES

1. Pacientes pediátricos

Los recién nacidos pueden presentar resistencia a la acción del suxametonio, aunque esta diferencia no se observa con los bloqueantes no despolarizantes. Si bien una concentración determinada de tubo curarina puede causar un efecto superior en los recién nacidos que en los adultos, el aumento del volumen de distribución contrarresta este efecto.

En niños mayores, los factores que influyen en la distribución se encuentran a medio camino entre los recién nacidos y los adultos, pero la única consecuencia de relevancia clínica es que el inicio del bloqueo neuromuscular es más rápido en algunos pacientes.

2. Pacientes geriátricos

El efecto de algunos bloqueantes neuromusculares puede encontrarse prolongado en los ancianos por una disminución fisiológica de la función metabólica hepática y de la función excretora renal. Así, el aclaramiento plasmático de la tubocurarina, el pancuronio, el vecuronio y el rocuronio está reducido, mientras que el del mivacurio se encuentra ligeramente disminuido, lo que podría reflejar un descenso de la actividad de las colinesterasas plasmáticas en la edad avanzada. La potencia del pipecuronio se encuentra inalterada, aunque después de dosis repetidas puede observarse un aumento de la duración del bloqueo neuromuscular. Por el contrario, no se han observado cambios con el atracurio, ya que la degradación de Hofmann es independiente de la edad; tampoco existen modificaciones con el suxametonio, ya que las butirilcolinesterasas presentes en plasma exceden mucho las necesarias para metabolizar el fármaco. Asimismo, la disminución habitual del gasto cardíaco retrasa la llegada de los fármacos a la unión neuromuscular y, por lo tanto, enlentece la aparición del efecto relajante.

3. Pacientes con insuficiencias orgánicas

Es frecuente que la *insuficiencia renal* coexista con la enfermedad hepática, por lo que es frecuente la influencia de una sobre la otra. En estas situaciones clínicas aparecen aumentos en el volumen de distribución, acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos, modificaciones del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático, inhibición metabólica hepática y alteraciones hidroelectrolíticas. Además, puede existir una disminución de la butirilcolinesterasa plasmática, más notable en la insuficiencia hepática que en la renal. El aumento del volumen de distribución es más marcado en la insuficiencia hepática que en la renal y representa una reducción del efecto de la administración única de un fármaco por una disminución de su concentración plasmática, lo que explicaría cierta resistencia al bloqueo presente en pacientes cirróticos. Sin embargo, la reducción del aclaramiento plasmático acaba anulando esta resistencia inicial.

La insuficiencia renal se acompaña de una reducción en la eliminación de los fármacos para los que constituye una vía primaria de excreción, como la tubocurarina o el pancuronio. En el caso del doxacurio, el pipecuronio y el vecuronio, la administración de dosis únicas presenta pocos problemas, pero la repetida podría producir acumulación del fármaco en algunos pacientes, debido a la dependencia de la función renal para su aclaramiento. El mivacurio también puede tener una prolongación de sus efectos, ya que los pacientes con insuficiencia renal también tienen disminuida la actividad de las butirilcolinesterasas plasmáticas. El aclaramiento plasmático del rocuronio no se ve afectado por la insuficiencia renal, pero el aumento del volumen de distribución conlleva un aumento de la semivida terminal de eliminación y de la duración del efecto de bloqueo. En cambio, las propiedades metabólicas del atracurio le confieren un bajo riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal. Aunque se han observado aumentos de su metabolito laudanosina, no existe dato alguno que justifique la relevancia clínica de este hecho. También, el suxametonio es un fármaco relativamente seguro en los pacientes con insuficiencia renal, siempre que la potasemia no supere los 5 mmol · L^{-1}.

En las *hepatopatías* en fase avanzada existe una reducción del flujo sanguíneo y de la actividad metabólica de los hepatocitos, así como retención hidrosalina que conlleva un aumento del volumen de distribución y, con ello, una resistencia al efecto de estos fármacos, pero una vez que se ha obtenido el bloqueo, los efectos se prolongan en aquellos que se degradan o eliminan por el hígado. Aunque el atracurio y el doxacurio son seguros en este contexto, el mivacurio puede tener un efecto prolongado por la reducción que existe en la actividad de las butirilcolinesterasas plasmáticas. También deben emplearse con precaución el vecuronio, el rocuronio y el pancuronio por la prolongación de la duración del efecto de bloqueo. En el caso del pipecuronio se observa una prolongación del tiempo necesario para alcanzar la relajación muscular, mientras que la duración de ésta permanece sin cambios.

Un caso aparte es la ictericia colestática, en que la obstrucción del flujo biliar condiciona la acumulación de los fármacos o metabolitos activos que se eliminan por la bilis, sin afectar propiamente al metabolismo de estos fármacos. En esta situación, los fármacos que dependen de la excreción biliar pueden ver incrementada la duración de sus efectos, especialmente el pancuronio y el vecuronio. El atracurio, por el contrario, sigue sin presentar alteración de sus propiedades.

En pacientes con *enfermedades cardiovasculares* puede utilizarse cualquier fármaco desprovisto de acciones sobre el corazón o las estructuras vasculares. Se ha aconsejado el vecuronio, aunque en procedimientos de larga duración puede preferirse el doxacurio o el pipecuronio.

4. Pacientes con enfermedades neuromusculares

El suxametonio está contraindicado en los pacientes afectados de cualquier *distrofia muscular* por el riesgo de aparición de hiperpotasemia o síndromes relacionados con la hipertermia maligna. Los pacientes con miotonía distrófica pueden presentar contracturas intensas que dificultan e incluso imposibilitan la intubación endotraqueal.

En la *miastenia grave,* los pacientes pueden manifestar una resistencia paradójica al suxametonio con mayor sensibilidad a los bloqueantes no despolarizantes, por lo que se aconseja el empleo de pequeñas dosis de atracurio o vecuronio, por lo general una quinta parte de la do-

sis inicial habitual. En los pacientes con el *síndrome de Eaton-Lambert* existe asimismo mayor sensibilidad al efecto de los bloqueantes no despolarizantes, pero además los anticolinesterásicos son poco eficaces para revertirlo, por lo que debe mantenerse la ventilación asistida hasta la recuperación completa.

5. Pacientes con quemaduras extensas

Los músculos lesionados por una quemadura presentan en los días siguientes a ésta un aumento de los receptores nicotínicos extrasinápticos, lo que puede provocar una salida masiva del potasio intracelular tras la administración de suxametonio. La marcada hiperpotasemia consecuente puede causar graves arritmias e incluso paro cardíaco en pacientes con una afectación extensa (> 20% del área corporal), por lo que el empleo de suxametonio está contraindicado en estos pacientes. Contrariamente al fenómeno anterior, pero probablemente por el mismo mecanismo, la sensibilidad a los bloqueantes despolarizantes está disminuida en los pacientes con quemaduras más graves.

6. Pacientes con reducción de la actividad de las colinesterasas plasmáticas

Algunos bloqueantes neuromusculares, como el suxametonio y el mivacurio, son degradados por las butirilcolinesterasas plasmáticas. Por ello, su déficit o la existencia de una colinesterasa anómala implica que la duración de los efectos bloqueantes se encuentre notablemente prolongada, pasando, en el caso del suxametonio, de 5-10 min a 30 min en los heterocigotos o a 3 h en los homocigotos para el gen atípico. Asimismo debe recordarse que la actividad de las colinesterasas plasmáticas también se encuentra reducida en las mujeres embarazadas y cuando existe hepatopatía, nefropatía, cáncer, colagenosis o hipotiroidismo.

II. FARMACOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN GANGLIONAR

La relativa sencillez de la morfología ganglionar y la accesibilidad de los diversos ganglios indujo a utilizarlos como herramientas para analizar los mecanismos de transmisión sináptica. La posibilidad de modificar sus funciones mediante fármacos concitó esperanzas de utilización terapéutica. Lo primero se cumplió con creces, ya que el análisis morfológico y fisiológico de la transmisión ganglionar enriqueció considerablemente el conocimiento de la transmisión nerviosa. Lo segundo conllevó una decepción, ya que la afectación farmacológica genera respuestas demasiado amplias e inespecíficas, llenas, por lo tanto, de efectos poco deseados. En este capítulo se resumen los datos sobre farmacología ganglionar que continúan teniendo interés científico y práctico.

1. Principios generales de la neurotransmisión ganglionar

Los ganglios del sistema nervioso autónomo constituyen las sinapsis interneuronales periféricas en las vías nerviosas que controlan todos los órganos y tejidos del cuerpo, con la excepción de las fibras musculares esqueléticas. Los axones preganglionares que provienen de las neuronas del tronco encefálico y de la médula espinal forman conexiones con las fibras posganglionares que envían sus axones a los tejidos diana viscerales y vasculares (v. cap. 13). Estas vías conducen señales que se originan en el SNC y que, en los ganglios, pueden ser relevadas, distribuidas, integradas y/o modificadas, incluso por señales provenientes de los receptores sensoriales de las vísceras que nunca alcanzan el SNC. Los patrones finales de la descarga del potencial de acción son conducidos a lo largo de los axones posganglionares a las uniones neuroefectoras en los diversos órganos diana en la periferia donde determinan las distintas respuestas funcionales.

La estimulación de las fibras preganglionares da lugar a la secuencia de una serie de efectos sinápticos en las células ganglionares. Así, mediante técnicas electrofisiológicas se han puesto de manifiesto, al menos, cuatro tipos de potenciales postsinápticos generados por la activación de las fibras posganglionares (fig. 18-6). El primero y más breve de ellos, denominado *potencial postsináptico excitador* (*Excitatory Postsynaptic Potential* [EPSP]) tiene una duración de 10-20 ms. Está mediado por acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas y actúa sobre receptores nicotínicos postsinápticos, ya que es inhibido por bloqueantes ganglionares no despolarizantes como el hexametonio. El mecanismo subyacente a esta respuesta es probablemente similar al que ocurre en la unión neuromuscular esquelética e implica un aumento de la conductancia catiónica (principalmente del Na^+, pero también del Ca^{2+} y K^+), a través del canal iónico acoplado al receptor nicotínico.

El siguiente componente de la respuesta es un *potencial inhibidor postsináptico* (*Inhibitory Postsynaptic Potential*, IPSP) lento, que dura varios segundos. Al parecer está mediado por una disminución de la conductancia sináptica, que hiperpolariza la membrana frenando la entrada de Na^+. No se conoce con exactitud el neurotransmisor implicado en esta respuesta. Una posibilidad podría ser que las fibras nerviosas excitaran una interneurona, y que esta interneurona inhibiera las células ganglionares por la liberación de una catecolamina (noradrenalina o dopamina). Los estudios anatómicos han mostrado que muchos ganglios contienen pequeñas células con grandes vesículas de almacenamiento. Como estas células son pequeñas y presentan fluorescencia se las ha denominado células SIF *(Small Intensely Fluorescent cells).* Se ha propuesto que el IPSP lento de las células ganglionares implica la activación de la adenilciclasa y en consecuencia la formación de AMPc como segundo mensajero. Sin embargo, también se han visto IPSP en algunos ganglios que no tienen células SIF, con lo cual hay que considerar otros posibles mecanismos. En la sucesión de los hechos se ha sugerido que la acetilcolina liberada por la terminación preganglionar actuaría por un receptor muscarínico M_2 sobre la interneurona que, a su vez, liberaría el neurotransmisor para dar la respuesta inhibitoria.

La tercera respuesta consiste en un *EPSP de tipo lento* que dura de 30 a 60 s. Está mediada por acetilcolina que actúa sobre receptores muscarínicos de tipo M_1, ya que desaparece tras la aplicación de pirenzepina y se debe a una disminución de la conductancia al K^+. El último componente de la respuesta es un *EPSP lento de tipo tardío* o *diferido* de una duración de 1 a 2 min. Se produce también como resultado de una disminución de la conductancia al K^+. Se cree que está mediado en algunos ganglios por la sustancia P y en otros por un péptido similar a la LHRH, la angiotensina o las encefalinas.

El hecho de que existan múltiples neurotransmisores y receptores en las vías nerviosas que convergen en los ganglios sugiere que el principio de la complejidad del proceso de información en un sistema neural posiblemente dependa de la riqueza de funciones de las moléculas receptoras que tiene para generar respuestas. Este hecho está motivado porque se precisan los distintos neurotransmisores y moduladores

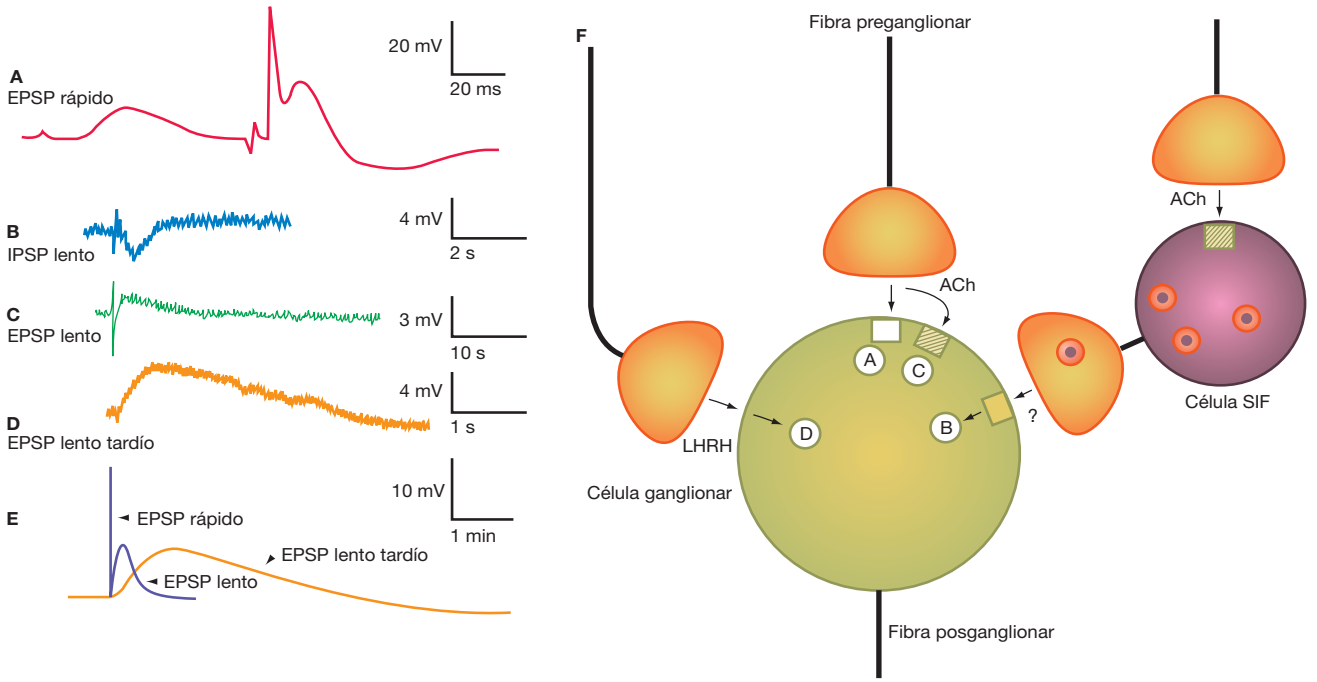


Figura 18-6. Acciones sinápticas sobre las células ganglionares en el ganglio simpático de la rana. *A-D)* Registros intracelulares de las células ganglionares que muestran los diferentes tipos de respuestas a la estimulación eléctrica de las fibras preganglionares. *E)* Comparación de las respuestas en *A, C* y *D* sobre la base del mismo tiempo y con la misma amplificación. *F)* Diagrama resumen de la organización sináptica de los ganglios simpáticos que muestra los sitios de los diferentes tipos de respuesta. EPSP: potencial postsináptico excitador; IPSP: potencial inhibidor postsináptico; LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante; célula SIF: célula pequeña intensamente fluorescente. (Modificado de Shepherd, 1994.)

para permitir que un centro nervioso actúe en distintas operaciones funcionales, coordinarlas sobre diferentes períodos de tiempo y ajustarlas a distintas intensidades. Visto en este sentido, el ganglio vegetativo es un modelo de circuito nervioso local complejo y demuestra cómo integra múltiples entradas de señales nerviosas por distintos mecanismos cubriendo una amplia gama de respuestas. Estos principios son importantes para la contribución del sistema nervioso autónomo al comportamiento normal del organismo. A pesar de esta complejidad, la transmisión ganglionar debe contemplarse bajo la óptica simple de que la acetilcolina liberada por las neuronas preganglionares activa receptores nicotínicos posganglionares que generan el EPSP inicial. La significación del resto de potenciales no es conocida y, como se ha comentado, es muy probable que tengan exclusivamente un papel modulador. De hecho, sólo los bloqueantes ganglionares pueden inhibir completamente la transmisión nerviosa de los ganglios. Si bien la estimulación o la inhibición de la transmisión ganglionar tiene importantes repercusiones en la respuesta global del sistema nervioso autónomo, por su misma complejidad la intervención farmacológica con fines terapéuticos en medicina humana constituye un paradigma de inespecificidad y de multiplicidad de efectos. Ello limita de forma prácticamente total la posibilidad de orientar un tratamiento mediante la modulación farmacológica de la fisiología ganglionar.

2. Fármacos estimulantes de la neurotransmisión ganglionar

Los compuestos que presentan mayor interés son los que actúan de forma selectiva sobre receptores nicotínicos. Su activación se manifestará en la aparición de un EPSP rápido antagonizable por bloqueantes ganglionares no despolarizantes, como el hexametonio. Los fármacos estimulantes pueden ser de origen natural, como la **nicotina** y la **lobelina,** o de origen sintético, como el **tetrametilamonio** (TMA) y el **1,1-dimetil-4-fenilpiperazinio** (DMPP) (fig. 18-7).

2.1. Nicotina

Es un alcaloide que se encuentra en las hojas del tabaco *(Nicotiana tabacum).* Su importancia farmacológica es más bien histórica, ya que fue la sustancia con la que Langley observó la estimulación de las fibras musculares tras su aplicación en la placa motriz. Este descubrimiento le llevó a proponer en 1905 la existencia de sustancias receptivas en la superficie de estas fibras. Su interés actual es toxicológico, ya que el abuso del tabaco se encuentra en la etiología de diversos cuadros clínicos y genera comportamientos de farmacodependencia; el tabaquismo se analiza exhaustivamente en el capítulo 33.

La nicotina produce inicialmente una estimulación generalizada de los ganglios vegetativos, lo que genera una compleja respuesta que es resultado de una mezcla de acciones simpáticas y parasimpáticas. Así, los efectos cardiovasculares, como aumento de la presión arterial y taquicardia, son consecuencia de la activación ganglionar simpática, en gran medida por la liberación de adrenalina de la médula adrenal. En cambio, los efectos sobre el tubo digestivo, como el aumento del peristaltismo gastrointestinal, se deben principalmente a una activación parasimpática. La nicotina también incrementa la actividad de algunas glándulas exocrinas, produciendo aumento de la secreción salival y bronquial. Además, por su acción sobre el SNC, aparecen temblores, estimulación de la respiración, náuseas y vómitos. Sin embargo, estos

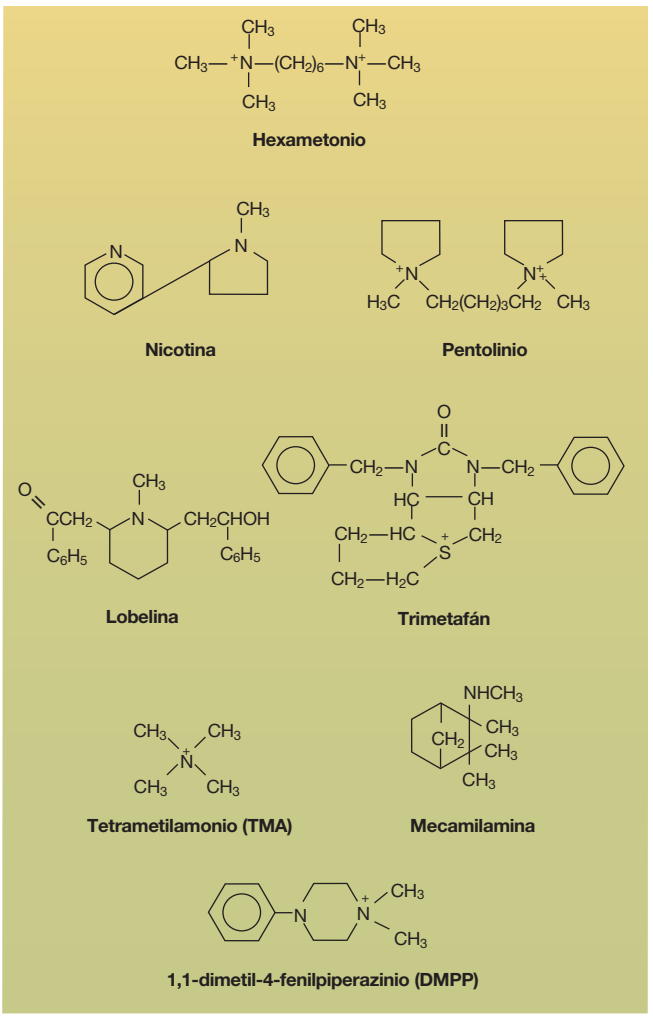


Figura 18-7. Fármacos estimulantes y bloqueantes ganglionares.

efectos estimulantes van seguidos en muchas ocasiones de depresión. A dosis altas, la nicotina produce una inhibición paradójica de la transmisión ganglionar a consecuencia de una despolarización persistente de los receptores nicotínicos de los ganglios. Esta dualidad de efectos es detectable en los distintos órganos y hace impredecible en la mayoría de los casos el efecto final tras su administración.

La nicotina se absorbe rápidamente en las vías respiratorias, por la mucosa bucal o por la piel, y se han descrito intoxicaciones graves tras su absorción percutánea. Se metaboliza intensamente no sólo en hígado y riñón, sino también en pulmones. Sus principales metabolitos son la conitina y la conitina-1'-N-óxido. Su semivida biológica es de unas 2 h y se elimina por la orina y la leche. Este último hecho debe considerarse en mujeres que se encuentran en fase de lactancia.

La intoxicación aguda por nicotina puede suceder accidentalmente y la instauración de los síntomas de ésta es muy rápida. Se manifiesta con náuseas, vómitos, sialorrea, dolores abdominales, diarreas, temblores, mareos, sudoración y confusión mental. A dosis muy elevadas pueden aparecer convulsiones. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria. La intoxicación puede observarse en niños que ingieren productos que contienen tabaco. La nicotina también se emplea como insecticida y como antiparasitario externo en veterinaria. La ingestión accidental de estos productos puede ser asimismo causa de intoxicación aguda en adultos. La intoxicación crónica se denomina tabaquismo y se manifiesta con un cuadro de farmacodependencia con un conjunto de manifestaciones patológicas asociadas (cardiopatías, enfermedades respiratorias y neoplasias), fruto de la nicotina y de los múltiples productos derivados de la combustión del tabaco (v. cap. 33).

2.2. Otros estimulantes ganglionares

La lobelina es un alcaloide que se obtiene de la *Lobelia inflata* y produce los mismos efectos que la nicotina. Aunque posee menor potencia que ésta, su efecto estimulante de la respiración es más intenso. Dentro de los compuestos de origen sintético destacan el TMA y el DMPP. La estimulación ganglionar que producen difiere de la generada por la nicotina por la ausencia posterior de una acción bloqueadora importante. El DMPP es más potente que la nicotina y presenta mayor selectividad por los receptores nicotínicos ganglionares y, debido a que es un derivado de amonio cuaternario, carece de efectos centrales.

Otros derivados colinomiméticos, como la propia **muscarina,** la **pilocarpina,** la **metacolina,** el **McN-A-343** y, en parte, los anticolinesterásicos, estimulan la transmisión ganglionar al activar los receptores muscarínicos y producir EPSP de tipo lento; la atropina puede antagonizar sus efectos.

3. Fármacos bloqueantes ganglionares

El bloqueo de la transmisión ganglionar puede producirse por distintos mecanismos:

a) Por interferencia en la liberación de la acetilcolina. El **hemicolinio,** la **toxina botulínica** y el **Mg^{2+}** pueden actuar como bloqueantes ganglionares al inhibir la liberación de acetilcolina por distintos mecanismos. Su acción es poco selectiva, ya que también afecta a la unión neuromuscular esquelética. Los efectos finales se manifiestan en forma de bloqueo ganglionar y parálisis del músculo esquelético.

b) Por interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina. Engloba los compuestos que impiden la transmisión ganglionar compitiendo con la acetilcolina por el receptor nicotínico ganglionar o bloqueando el canal iónico acoplado a éste.

c) Por despolarización continuada. Tal y como se ha comentado, la nicotina y también la lobelina pueden bloquear el ganglio vegetativo tras la estimulación inicial.

A pesar de sus limitaciones, la posibilidad que presenta mayor interés terapéutico es la segunda, al ofrecer una relativa selectividad de acción. Todos los bloqueantes ganglionares empleados en clínica actúan por inhibición de las acciones postsinápticas de la acetilcolina, no producen despolarización por sí mismos y bloquean la transmisión ganglionar sin estimularla inicialmente.

3.1. Química

El primer agente químico del que se describieron acciones de bloqueo ganglionar fue el **tetraetilamonio** (TEA), que posee un grupo de amonio cuaternario. Posteriormente, se desarrollaron compuestos bis-amonio cuaternarios o metonios de una potencia superior y de efectos más prolongados. Estos derivados poseen dos grupos amonio cuaternario en cada extremo separados por cinco o seis

grupos metileno. Ejemplos del grupo son el **pentametonio,** el **hexametonio** y el **pentolinio.** Carecen prácticamente de acciones de bloqueo en la placa motriz y no actúan sobre los receptores muscarínicos. Más tarde se observó que los derivados del trietilsulfonio, como el **trimetafán** y las aminas secundaria y terciaria, **mecamilamina** y **pempidina,** respectivamente, poseían asimismo propiedades de bloqueo ganglionar (fig. 18-7).

3.2. Mecanismo de acción

La similitud estructural de los derivados metonio con la acetilcolina originó la creencia de que actuaban únicamente como antagonistas competitivos del receptor nicotínico ganglionar. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que muchos bloqueantes ganglionares actúan preferentemente sobre el canal iónico asociado al receptor. El hexametonio, la pempidina y otros compuestos de estructura similar podrían actuar de esta manera, mientras que la mecamilamina y el trimetafán lo harían sobre el propio receptor.

El bloqueo del canal iónico es de tipo no competitivo y se realiza preferentemente cuando dicho canal se encuentra en conformación abierta, lo que origina que este antagonismo se manifieste con mayor intensidad ante concentraciones elevadas de agonista. Este hecho contrasta con lo que ocurre con los antagonistas competitivos, cuyo efecto se revierte al aumentar la concentración del neurotransmisor o en presencia de un fármaco agonista. El bloqueo del canal iónico acoplado al receptor es un ejemplo del fenómeno denominado *bloqueo dependiente de la activación del receptor*. En esta situación, las sinapsis que transmiten a alta frecuencia de descarga se bloquean con más facilidad que las que lo hacen a baja frecuencia. Asimismo, los bloqueantes de canales acoplados al receptor con características de cationes son más eficaces cuando la membrana está hiperpolarizada. En esta situación, el potencial del lugar de fijación del canal será más negativo con respecto al exterior, con lo que las moléculas catiónicas se fijarán a él de forma más intensa (fig. 18-8).

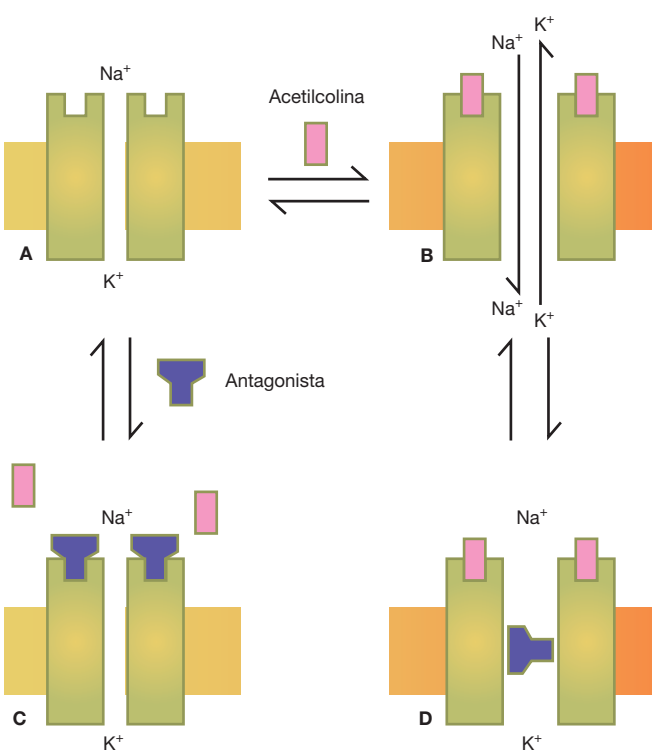


Figura 18-8. Mecanismo de acción de diversos fármacos sobre el receptor nicotínico y el canal iónico asociado. *A)* En situación basal, el canal iónico permanece cerrado al no estar ocupado el receptor. *B)* Al fijarse la acetilcolina, el canal iónico se abre permitiendo el intercambio iónico. *C)* Con antagonistas competitivos, el receptor no puede activarse y el canal iónico permanece cerrado. *D)* Con bloqueantes del canal iónico, el receptor se activa por la acetilcolina, pero no aparece respuesta al inhibirse el intercambio iónico.

3.3. Efectos farmacológicos

Los efectos de los bloqueantes ganglionares son numerosos y complejos. Ello se debe a que inhiben los ganglios del sistema nervioso simpático y parasimpático. El efecto final dependerá del tono predominante del órgano en cuestión (tabla 18-5), pero los efectos más importantes aparecen en el sistema cardiovascular. Los bloqueantes ganglionares disminuyen mínimamente la presión arterial en individuos normotensos en decúbito, pero pueden reducir de forma importante la presión arterial al pasar a la posición de sedestación o al ortostatismo (hipotensión postural). Aunque esta acción se atenúa tras tratamientos prolongados, limita considerablemente el uso terapéutico de estos compuestos. En el corazón, el efecto depende del tono vagal presente y, en general, el bloqueo ganglionar se manifiesta en forma de taquicardia. Otros efectos son reducción del tono y de la motilidad gastrointestinal, dificultades en la micción, alteraciones en la erección y eyaculación, midriasis, ciclopleja y disminución de la sudoración.

3.4. Farmacocinética

La absorción oral de los derivados de amonio cuaternario y del trimetafán es prácticamente nula debido a su extrema polaridad. Por la misma razón, su distribución queda confinada al espacio extracelular y su eliminación se realiza por vía renal sin apenas metabolizarse. Los

Tabla 18-5. Tono vegetativo predominante y consecuencias del bloqueo ganglionar

Órgano efector	Tono predominante	Efecto del bloqueo ganglionar
Arteriolas	Adrenérgico	Vasodilatación y aumento de la circulación periférica: hipotensión
Venas	Adrenérgico	Dilatación, estasis y disminución del retorno venoso y del volumen sistólico
Corazón	Colinérgico	Taquicardia
Iris	Colinérgico	Midriasis
Músculo ciliar	Colinérgico	Cicloplejía
Tracto digestivo	Colinérgico	Inhibición de secreciones, tono y motilidad: estreñimiento
Vías urinarias	Colinérgico	Inhibición del tono y motilidad: retención urinaria
Glándulas salivales	Colinérgico	Inhibición de secreción: sequedad de boca
Glándulas sudoríparas	Colinérgico (simpático)	Disminución de secreción: anhidrosis

derivados amínicos, como la mecamilamina y la pempidina, se absorben por vía oral, se distribuyen ampliamente en el organismo y atraviesan la barrera hematoencefálica. La mecamilamina puede acumularse en el hígado y el riñón, y se excreta por éste lentamente, con lo que posee una duración de acción mucho más larga.

3.5. Efectos indeseables

Están relacionados en gran medida con su propio mecanismo de acción. Así, por ejemplo, como consecuencia de la inhibición de la transmisión adrenérgica aparecerá hipotensión postural, síncope, disminución de la eyaculación, impotencia, congestión nasal, etc. El bloqueo de la función colinérgica originará sequedad de boca, midriasis y cicloplejía, retención urinaria, estreñimiento e íleo paralítico. Alguno de los derivados amínicos, como la mecamilamina, puede producir efectos en el SNC a dosis elevadas, como confusión mental, temblores y convulsiones.

3.6. Indicaciones terapéuticas

Los bloqueantes ganglionares fueron los primeros fármacos realmente eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial. Sin embargo, su inespecificidad conlleva numerosos efectos colaterales que han limitado su utilización en la actualidad. En tiempos recientes, el más utilizado ha sido el trimetafán. Se administra por vía intravenosa y tiene un efecto de corta duración, lo que permite controlar relativamente bien su empleo. Por este motivo, se ha utilizado para producir hipotensiones controladas en determinadas intervenciones quirúrgicas con el fin de limitar la hemorragia del campo operatorio. Otras indicaciones potenciales son el control inicial de la presión arterial en la fase aguda del aneurisma disecante de aorta y el tratamiento de la hiperreflexia vegetativa simpática. Sin embargo, su empleo se ha reducido considerablemente con la aparición de nuevos fármacos que han desplazado a los bloqueantes ganglionares de prácticamente todas sus indicaciones clínicas; el trimetafán ha dejado de ser comercializado en España.

BIBLIOGRAFÍA

Agoston S, Vandenbrom RHG, Werda JMKH. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet. 1992;22:94-115.

Atherton DPL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet. 1999;36:169-89.

Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. Annu Rev Med. 1986;37:21-32.

Bowman WC. Pharmacology of neuromuscular function. 2.ª ed. Londres: John Wright; 1990.

Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R cis-1'R cis of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. Br J Anaesth. 1995;74:400-4.

Dujic Z, Roerig DL, Schedewie HK, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Presynaptic modulation of ganglionic ACh release by muscarinic and nicotinic antagonists. Am J Physiol. 1990;259:R288-R293.

Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. Br J Anaesth. 1995;75:432-5.

Feldman SA. Neuromuscular block. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1996.

Gurney AM, Rang HP. The channel-blocking action effect of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. Br J Pharmacol. 1994;82:623-42.

Harper NJN, Pollard BJ, editors. Muscle relaxants in anaesthesia. Londres: Edward Arnold; 1995.

Hopkins P. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth. 2000;85:118-28.

Hull CJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the benzylisoquinolinium muscle relaxants. Acta Anaesthesiol Scand. 1995;39(Suppl 106):13-7.

Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med. 1996; 25:1691-9.

McLachlan EM. Introduction. En: McLachlan EM, editor. Autonomic ganglia. Autonomic nervous system series vol. 6. Luxemburgo: Harwood Academic Publishers; 1995.

Mirakhur RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1992;44:182-99.

Onrust SV, Foster RH. Rapacuronium bromide. A review of its use in anaesthetic practice. Drugs. 1999;58:887-918.

Paton WDM, Zaimis EJ. The pharmacological actions of polymethylene bisquaternary ammonium salts. Br J Pharmacol. 1949;4:381-400.

Prior C, Tian L. The heterogeneity of vesicular acetylcholine storage in cholinergic nerve terminals. Pharmacol Res. 1995;32:345-53.

Salem MR. Therapeutic uses of ganglionic blocking drugs. Int Anaesthesiol Clin. 1980;16:171-200.

Savarese JJ, Caldwell JE, Lein CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. En: Miller RD, editor. Anesthesia. 5.ª ed. Filadelfia: Churchill-Livingstone; 2000. p. 412-90.

Sejnowski TJ. Peptidergic synaptic transmission in sympathetic ganglia. Fed Proc. 1982;41:2923-8.

Shepherd GM. Neurobiology. Nueva York: Oxford University Press; 1994.

Skok VI. Ganglion blockers. En: Woodruff GN, editor. Mechanisms of drug action. Londres: MacMillan; 1986.

Van der Kloot W, Molgó J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev. 1994;74:899-991.

Volle RL. Nicotinic ganglion-stimulating agents. En: Kharkevich DA, editor. Pharmacology of ganglionic transmission. Berlín: Springer; 1980.

Wessler I. Acetylcholine release at motor endplates and autonomic neuroeffector junctions: a comparison. Pharmacol Res. 1996;33:81-94.

Willems JL, Buylaert WA, Lefevre RA, Bogaert MG. Neural dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. Pharmacol Rev. 1985;37:165-216.

19 Anestésicos locales

M.A. Hurlé

1. Concepto

Los anestésicos locales son compuestos que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen. Pasado su efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa. Se utilizan principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, ya sea en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios, y tanto si la aferencia sensorial discurre por nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones, el bloqueo sirve también para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor.

2. Características fisicoquímicas

La molécula de los anestésicos locales (fig. 19-1) está estructurada en un plano y constituida por un anillo aromático, en general bencénico, y una amina terciaria o secundaria, separados por una cadena intermedia con un enlace de tipo éster o amida. En relación con este enlace, los anestésicos locales se clasifican en ésteres (cocaína, procaína, tetracaína, clorprocaína, benzocaína) y amidas (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína). La existencia de uno u otro enlace condiciona la velocidad de metabolismo y, por lo tanto, la duración de la acción; y también influye sobre la toxicidad específica de cada fármaco. El anillo aromático confiere lipofilia a esa porción de la molécula, mientras que la región de la amina terciaria es relativamente hidrófila. El grado de lipofilia es directamente proporcional a la potencia anestésica.

Todos los anestésicos locales son bases débiles, con valores de pK_a entre 7,5 y 9. Al pH fisiológico están ionizados en una gran proporción, aunque no por completo; cuanto menor sea el valor de pK_a, mayor será la fracción no ionizada. La fracción no ionizada atraviesa las vainas lipófilas que cubren el nervio y es responsable del acceso de la molécula hasta la membrana axonal, pero la forma activa es el catión cargado positivamente.

La mayor parte de los anestésicos locales están constituidos por la mezcla racémica de los estereoisómeros S(–) y R(+). Las propiedades fisicoquímicas de ambos isómeros son idénticas, pero existen diferencias fundamentales en su capacidad de interactuar con los receptores biológicos. En la década de 1970 se puso de manifiesto que el enantióme-

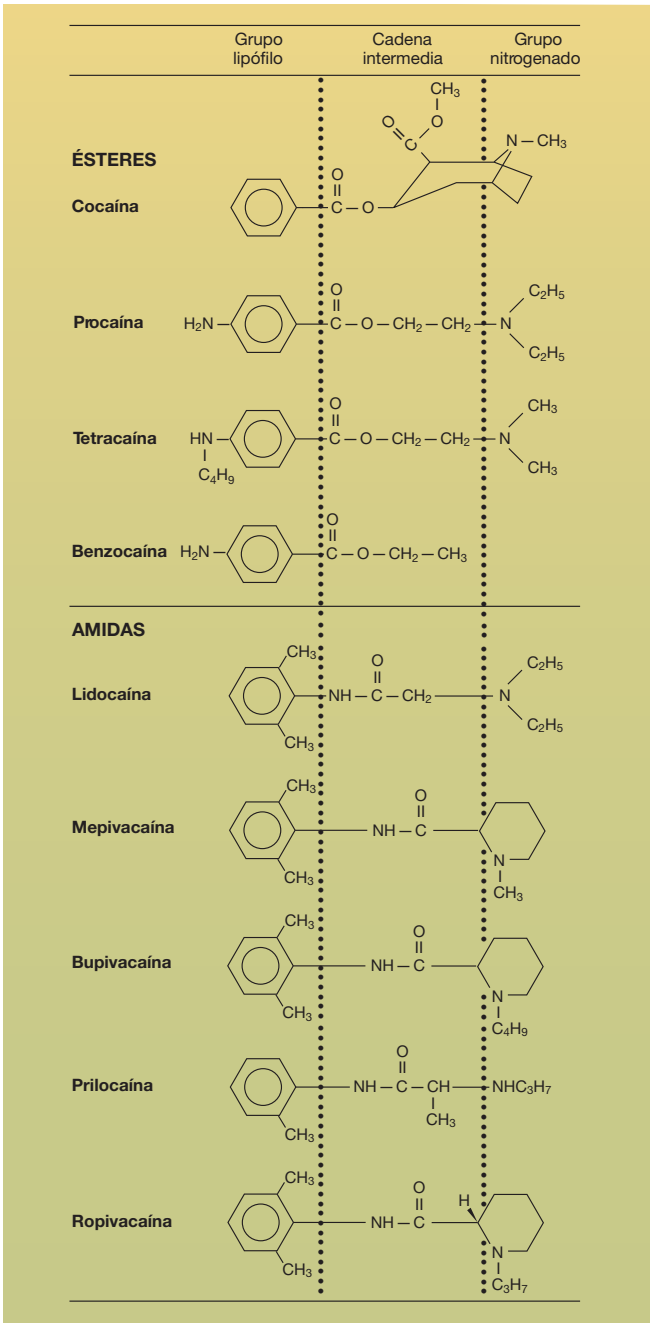


Figura 19-1. Principales anestésicos locales de tipo éster y amida.

ro S(–) de la bupivacaína es mucho menos cardio y neurotóxico que el R(+), conservando la misma potencia anestésica y duración del efecto. A pesar del reconocimiento de este hecho, sólo se han desarrollado desde entonces dos anestésicos enantiómeros S(–) puros, la ropivacaína y la levobupivacaína.

3. Mecanismo de acción

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de Na^+ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa, es decir, bloquean los canales de Na^+ dependientes de voltaje (fig. 19-2) (v. cap. 3, I). A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales no modifican el potencial de reposo, disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad de conducción; al bloquear el canal en su forma inactiva, alargan el período refractario. Como consecuencia, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del anestésico local con el canal es reversible y termina cuando su concentración desciende por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueante mínima).

La actividad de muchos de estos fármacos es mayor cuando el nervio está sometido a estímulos repetidos o, lo que es lo mismo, cuando mayor es la probabilidad de apertura del canal en respuesta a un cambio de potencial. Este fenómeno es idéntico al que ocurre en el caso de los antiarrítmicos del grupo I (v. cap. 38) e implica que la molécula del fármaco alcanza más rápidamente su sitio de acción cuando los canales se encuentran abiertos. Asimismo, los derivados cuaternarios, incapaces de atravesar las membranas biológicas, sólo son activos cuando se inyectan en el espacio intracelular y, en este caso, la dependencia del bloqueo de la frecuencia de estimulación es máxima. Por el contrario, con los compuestos apolares el bloqueo se desarrolla independientemente de que los canales se encuentren o no abiertos. Todos estos datos indican que el sitio de fijación para anestésicos locales está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal, y que la forma no ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal. Una vez que la molécula de anestésico se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica. La fracción ionizada sólo puede acceder al sitio de fijación para anestésicos locales desde el interior de la célula, a través del poro axoplásmico del canal cuando éste se encuentra abierto (fig. 19-2). Si la frecuencia de estimulación se incrementa, la probabilidad de que los canales de sodio estén abiertos y, por lo tanto, expuestos al anestésico local, también se incrementa. La mutación experimental de diversos residuos aminoácidos en la estructura molecular de canal de sodio ha permitido localizar aminoácidos imprescindibles para la fijación de anestésicos locales en los segmentos S6 de los dominios I (Ile409, Tyr1771), III (Leu1465, Asn1466, Ile1469) y IV (Ile1760, Phe1764) de la subunidad α de dicho canal.

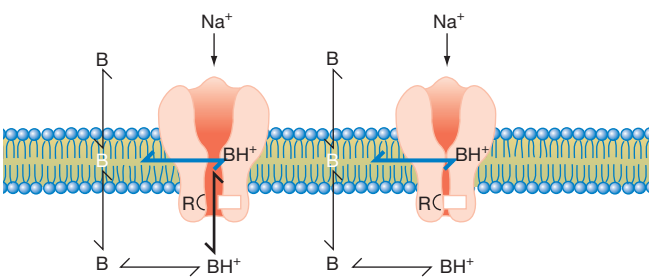


Figura 19-2. Interacción de los anestésicos locales con el canal de sodio. Los compuestos polares *(BH⁺)* para acceder al sitio activo en el interior del canal requieren que éste se encuentre abierto, mientras que los compuestos apolares (B) lo hacen directamente a través de la membrana.

Los anestésicos locales también son capaces de bloquear canales de K^+ y de Ca^{++} dependientes del voltaje, por un mecanismo similar al que utilizan para bloquear los de Na^+. Pueden verse afectados algunos tipos de canales de K^+ no dependientes de voltaje y corrientes marcapasos del sistema de excitoconducción cardíaco. Otras dianas de los anestésicos locales son los receptores ionotrópicos del glutamato, vías de señalización dependientes de receptores acoplados a proteínas G, señalización a través de MAP cinasas, etc. Se postula que estas últimas acciones podrían estar relacionadas con la acción analgésica que estos fármacos ejercen, por vía sistémica, en algunos tipos de dolor neuropático.

La *sameridina* es un nuevo fármaco anestésico local que, además de bloquear canales de Na^+, se comporta como agonista parcial de los receptores opioides tipo μ cuando se administra por vía subaracnoidea. La combinación de ambos efectos permite la anestesia operatoria y proporciona analgesia durante el período postoperatorio.

4. Acciones farmacológicas

La acción anestésica se aprecia sobre cualquier membrana excitable, es decir, los anestésicos locales pueden actuar en cualquier punto de una neurona —soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora—, en cualquier centro o grupo neuronal —ganglios, núcleos y áreas— e, incluso, en la membrana muscular y en el miocardio.

4.1. Troncos y fibras nerviosas

En general son más sensibles a la anestesia las fibras de menor diámetro (tabla 19-1), por lo que las fibras C son las más sensibles y, de las fibras A, las primeras en bloquearse son las δ, y las últimas, las α. Sin embargo, debe existir un factor añadido, ya que una proporción de fibras mielínicas A son más sensibles que las C, a pesar de su mayor diámetro. Probablemente este fenómeno esté relacionado con la conducción saltatoria a través de los nódulos de Ranvier, donde se concentra la máxima densidad de canales de Na^+, de forma que las distancias internodales sean otro factor determinante de la sensibilidad de los nervios a los anestésicos locales.

Tabla 19-1. Clasificación de los nervios periféricos según el tamaño de las fibras y las propiedades fisiológicas[a]

Clase de fibra	Subclase	Mielina	Diámetro (μm)	Velociad de conducción (m/s)	Localización	Función	Orden de bloqueo
A	α	+	6-22	70-120	Aferente y eferente de los músculos y las articulaciones	Motora y propiocepción	4
	β	+	5-12	30-70	Aferente de los músculos; tacto y presión	Tacto y presión	3
	γ	+	3-6	15-35	Eferente de o desde los husos musculares	Tono muscular	3
	δ	+	1-4	5-25	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y tacto	2
B		+	< 3	3-15	Simpático preganglionar	Funciones vegetativas diversas	1
C	sC	—	0,3-1,3	0,7-1,3	Simpático posganglionar	Funciones vegetativas diversas	1
	dγC	—	0,4-1,2	0,1-2,0	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y diversas	1

[a] De Bonica JJ. Principles and practics of obstetric analgesia and anesthesia. Filadelfia: FA Davis, 1967.

Estas diferencias de sensibilidad son reales en exposiciones muy cortas —de unos pocos minutos— al anestésico local y sólo en estas situaciones se produce un bloqueo selectivo de fibras Aδ y C. Cuando la concentración del fármaco y el tiempo de exposición son suficientes para que su concentración se equilibre en el tejido, desaparece la selectividad. En general existe un orden de pérdida de la sensibilidad: dolor, temperatura, tacto y propiocepción. Las fibras motoras son muy resistentes al bloqueo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el bloqueo de los nervios periféricos importantes (p. ej., el plexo braquial), el bloqueo motor se desarrolla con frecuencia antes que el sensitivo, ya que en los haces nerviosos las fibras motoras se distribuyen por fuera de las sensitivas.

4.2. Sistema nervioso central

Cuando los anestésicos locales se administran directamente por vía intravenosa a dosis altas o cuando se absorben con rapidez desde localizaciones periféricas, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para afectar la fisiología de varios sistemas orgánicos, en particular el sistema nervioso central (SNC) y el sistema cardiocirculatorio.

En el SNC, la respuesta es compleja, con una mezcla de signos de depresión y de excitación secundaria a inhibición de vías inhibidoras. La acción estimulante se caracteriza por náuseas, vómitos, agitación psicomotriz, confusión, verborrea, temblores y convulsiones. La depresión generalizada del SNC origina coma, paro respiratorio y muerte. Los enantiómeros S(–) son menos neurotóxicos. La acción de la cocaína en el SNC se explica en el capítulo 33.

4.3. Sistema cardiovascular

Las dosis comúnmente utilizadas para producir anestesia local o regional no afectan a la función cardiovascular, pero tienen la potencialidad de actuar directa e indirectamente a todos los niveles: corazón, vasos y vías nerviosas reguladoras. A dosis terapéuticas pueden producir taquicardia e, incluso, aumento de la resistencia periférica por acción vasoconstrictora en algunos territorios. Pero dosis altas provocan vasodilatación arteriolar e hipotensión, tanto por acción directa sobre los vasos como por reducir la conducción adrenérgica vasoconstrictora, y alteraciones de la función cardíaca en forma de depresión de la conducción y de la contractilidad. En general se necesita mayor concentración de anestésico local para producir depresión cardiovascular que para originar actividad convulsiva.

En general, los anestésicos más potentes son también los más cardiotóxicos; la procaína y la lidocaína admiten dosis amplias, incluso intravenosas, antes de afectar al miocardio, mientras que la bupivacaína, la etidocaína y la tetracaína son relativamente más cardiotóxicas. En ello influye, además, la facilidad de absorción a partir de la zona infiltrada; aunque la etidocaína y la bupivacaína son equitóxicas por vía intravenosa, la bupivacaína es más tóxica por vía subcutánea porque difunde mejor y pasa en mayor cantidad a la circulación sistémica. Además, la acción vasodilatadora de estos anestésicos minimiza el aumento de la duración de la anestesia que producen los vasoconstrictores.

Si bien a dosis elevadas todos los anestésicos locales son cardiotóxicos, se han descrito algunos casos de colapso cardiovascular y fibrilación ventricular mortales con dosis terapéuticas de bupivacaína. Su lenta disociación de los canales de sodio y el bloqueo de canales de potasio, con el consiguiente alargamiento de la repolarización (intervalo QT), parecen ser los factores determinantes de estas arritmias ventriculares fatales. Estudios experimentales demuestran que el isómero R(+) de la bupivacaína es mucho más potente que el S(–) para bloquear dichos canales. Además, se ha confirmado para todos los anestésicos locales que los isómeros S(–) son menos cardiotóxicos que los R(+) y que la mezcla racémica. En este sentido, los anestésicos con un potencial cardiotóxico más bajo son la ropivacaína y la levobupivacaína.

La anestesia epidural y la anestesia espinal producen vasodilatación e hipotensión por bloqueo de la actividad simpática eferente, lo que en enfermos vasculares periféricos constituye un efecto terapéutico.

5. Características farmacocinéticas

En la tabla 19-2 se exponen las principales características relacionadas con la liposolubilidad, la potencia y el curso temporal de la anestesia de los principales productos. La liposolubilidad determina la *potencia anestésica*. La constante de disociación (pK_a) influye en la *latencia;* por tratarse de bases, cuanto más se aproximen los pK_a al pH del medio orgánico, mayor será la proporción de fármaco en la forma no ionizada y más rápida su penetración a través de las membranas de los nervios. La alcalinización de la solución del anestésico, añadiendo bicarbonato sódico, incrementa la fracción no ionizada del fármaco acelerando el comienzo de la acción. Cuando hay infección local, la acidosis retrasa la difusión del anestésico local a través de la membrana neural porque incrementa la fracción ionizada.

La *duración de la acción* señalada en la tabla 19-2 es, como se ve, muy variable para cada anestésico; se correlaciona positivamente con la fijación a proteínas, pero también depende de la concentración y la cantidad empleada, del tipo de bloqueo seleccionado, de las propiedades vasodilatadoras del propio agente y del flujo sanguíneo local.

La asociación de un agente vasoconstrictor, habitualmente adrenalina a una concentración de 1:200.000, reduce la tasa de absorción vascular del anestésico, lo mantiene localizado en la zona de acción, reduce su toxicidad sistémica y prolonga la duración del efecto. El uso de vasoconstrictores en regiones irrigadas por arterias terminales (orejas, nariz, dedos o pene) o con posibilidad de afectación vascular puede provocar isquemia e incluso necrosis y daño tisular irreversible, por lo que su uso está contraindicado.

La absorción por vía gastrointestinal varía según el preparado. Es muy rápida y completa para la cocaína y mucho menor para la lidocaína. Por vía parenteral, la absorción varía de acuerdo con los factores antes indicados. Todos atraviesan la barrera hematoencefálica.

Los anestésicos tipo amida se unen altamente a proteínas plasmáticas, en particular a la α_1-glucoproteína ácida, de gran especificidad pero poca capacidad, y a la albúmina.

El metabolismo depende de la naturaleza química. Los ésteres son hidrolizados con rapidez por las esterasas del plasma (colinesterasas) y del hígado. Puesto que el líquido cefalorraquídeo (LCR) prácticamente no tiene colinesterasas, la recuperación de la anestesia intratecal depende de su absorción sanguínea. Las concentraciones plasmáticas de estos agentes pueden estar incrementados en pacientes con déficit de colinesterasas o con colinesterasa atípica. Las amidas son metabolizadas por el microsoma hepático, habitualmente mediante un proceso de N-desalquilación seguida de hidrólisis. La prilocaína es hidrolizada directamente y origina metabolitos que pueden producir metahemoglobinemia. El metabolismo de los anestésicos locales de tipo amida está disminuido en el recién nacido y en la enfermedad hepática. La excreción se produce por vía renal, en su gran mayoría en forma de metabolitos inactivos, aunque un pequeño porcentaje puede hacerlo en forma inalterada. El potencial tóxico incrementa en la insuficiencia renal.

6. Reacciones adversas

La toxicidad es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada, y la inyección intravascular accidental es la causa más frecuente de intoxicación. La toxicidad depende, fundamentalmente, de la tasa de absorción en relación con la de eliminación. La absorción sistémica de los anestésicos locales depende de: *a)* la dosis; *b)* el lugar de la inyección, en particular en relación con la perfusión local; *c)* la inyección intravascular accidental; *d)* la rapidez de la inyección; *e)* la adición

Tabla 19-2. Características farmacológicas de los principales anestésicos locales

	Liposolubilidad	Potencia relativa	pK_a	Comienzo de acción	Unión a proteínas (%)	Duración de la acción (min)
Potencia baja y duración corta						
Procaína	1	1	8,9	Lento	6	30-90
Potencia y duración intermedias						
Lidocaína	3,6	2	7,7	Rápido	65	90-200
Mepivacaína	2	2	7,6	Rápido	75	120-240
Prilocaína	2	2	7,7	Rápido	55	120-240
Potencia alta y duración larga	80					
Ametocaína (tetracaína)	30	8	8,6	Lento	80	180-600
Bupivacaína	28	8	8,1	Intermedio	95	180-600
L-bupivacaína	3	8	8,1	Intermedio	97	180-600
Ropivacaína		8	8,0	Intermedio	94	180-600

de vasoconstrictores, y *f)* las propiedades fisicoquímicas del anestésico, como liposolubilidad y fijación a proteínas plasmáticas y tisulares. La vascularización y los tejidos de la zona inyectada determinan las concentraciones plasmáticas alcanzadas. Tras una dosis única, las mayores concentraciones plasmáticas se alcanzan, por orden decreciente, tras la administración intravenosa, traqueal, interpleural, intercostal, paracervical, epidural, braquial, subcutánea y subaracnoidea.

Factores que disminuyen la α_1-glucoproteína ácida, como el embarazo, anticonceptivos orales o en el recién nacido, incrementan la forma libre de los anestésicos tipo amida. El metabolismo de los anestésicos de tipo amida está disminuido en pacientes con hepatopatías.

La toxicidad afecta principalmente al SNC y es consecuencia de su rápido paso al cerebro debido a su liposolubilidad. Dosis crecientes de anestésico local originan un patrón constante de sintomatología neurológica, cuya secuencia temporal es la siguiente: entumecimiento perioral y lingual, aturdimiento y acúfenos, inquietud y verborrea, dificultad para pronunciar palabras, nistagmos, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas. Finalmente, puede sobrevenir una depresión generalizada del SNC con coma, paro respiratorio y muerte. Los signos de excitación deben tratarse con tiopental (50 mg por vía intravenosa) o diazepam (5-10 mg IV) debiendo asistir la respiración en todo caso.

Los accidentes cardiovasculares pueden afectar la presión arterial o directamente al corazón. La hipotensión pura requiere reposición intensa de líquidos e infusión de α-adrenérgicos. El corazón, como tal, es mucho más resistente a la acción depresora directa que el SNC, pero puede resultar afectado por la hipotensión y la hipoxia. La embarazada es más susceptible a la acción cardiotóxica de estos fármacos. La bupivacaína es más cardiotóxica que la lidocaína porque se disocia muy lentamente del canal de sodio en diástole. Es 70 veces más potente que la lidocaína bloqueando la conducción cardíaca. Existe una sensibilidad aumentada del miocardio a la acción cardiotóxica de la bupivacaína durante el embarazo y se han descrito casos de arritmias ventriculares fatales asociados a su uso obstétrico. Los estudios realizados hasta ahora indican que la ropivacaína y la levobupivacaína, a dosis equimolares, son menos cardiotóxicas. En la depresión cardiovascular profunda puede ser necesario administrar adrenalina, agentes β-adrenérgicos (dobutamina), antiarrítmicos (bretilio) e incluso desfibrilación. La asistolia exige la utilización de medidas de reanimación cardiopulmonar prolongadas. Estudios recientes sugieren que la infusión de una emulsión lipídica al 20% podría ser de utilidad para el rescate del colapso cardiocirculatorio provocado por bupivacaína, probablemente por facilitar la extracción de este anestésico de los cardiomiocitos gracias a su gran afinidad lipídica.

Reacciones más infrecuentes son las alérgicas, más comunes con los preparados de tipo éster, que pueden tener localización dérmica o ser de carácter asmático a anafiláctico; exigen el tratamiento sintomático correspondiente. La hipersensibilidad suele ser cruzada entre moléculas relacionadas estructuralmente. Pueden producir irritación y daño tisular local, en particular a nivel muscular y neural. El mayor potencial miotóxico es para la bupivacaína. Tras la administración espinal se han descrito grados variables de neuropatía, reversibles en pocos días, que aparecen con mayor frecuencia con lidocaína. El producto metabólico de la prilocaína produce metahemoglobinemia.

7. Aplicaciones terapéuticas

Los anestésicos locales se utilizan fundamentalmente en cirugía, con objetivo quirúrgico y para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, y como analgésicos para el tratamiento del dolor crónico neuropático y somático. Los objetivos fundamentales son: *a)* suprimir de manera localizada y restringida la sensibilidad dolorosa, transmitida por fibras aferentes somáticas o vegetativas, y *b)* reducir la actividad eferente simpática vasoconstrictora, bien para incrementar el flujo sanguíneo en un determinado territorio, bien para reducir un factor que, en ocasiones, potencia la acción nociceptiva de una agresión algógena. La administración es eminentemente regional, y puede seguir las siguientes modalidades: superficial (piel y mucosas), infiltración extravascular o intravascular, bloqueo de nervios y troncos periféricos, y bloqueo espinal. También tienen utilidad administrados por vía sistémica, como adyuvantes analgésicos postoperatorios y para el tratamiento de ciertos tipos de dolor crónico.

a) En la *anestesia superficial* de piel y mucosas se emplean por su capacidad de penetrar en dichos tejidos, actuando sobre las terminaciones nerviosas sensitivas. Los anestésicos tradicionalmente utilizados son lidocaína, benzocaína, dibucaína, tetracaína, etc. Las concentraciones, los tipos de preparado, las aplicaciones y duración de la anestesia se resumen en la tabla 19-3. Hay que tener presente que los anestésicos locales se absorben con facilidad en la circulación, por lo que no están exentos de provocar toxicidad sistémica.

Recientemente se ha introducido la EMLA *(Euthetic Mixture of Local Anesthetics),* preparado que contiene dos anestésicos locales, la lidocaína y la prilocaína, y que está a caballo entre la anestesia tópica y la infiltración. La eutexia consiste en un fenómeno físico por el cual, cuando se mezclan lidocaína y prilocaína en partes iguales, el punto de fusión desciende hasta alrededor de 18 °C y se forma un aceite. La emulsión de este aceite en agua da lugar a partículas de elevado contenido en anestésico en forma de base no ionizada (80%) y alto contenido en agua. Penetra fácilmente a través de la piel intacta, produciendo una analgesia muy efectiva y con pocos efectos secundarios. La anestesia alcanza una profundidad máxima de 5 mm.

Una forma de administración superficial de anestésicos locales es la *iontoforesis,* que consiste en la administración transcutánea de fármacos mediante la aplicación de una corriente galvánica. La principal limita-

Tabla 19-3. Características de la anestesia tópica

Anestésico	Concentración eficaz y preparado (%)	Aplicación clínica	Anestesia	
			Comienzo (min)	Duración (min)
Benzocaína	Crema 3	Piel, mucosas	Lento	Prolongada
	Gel 5-20	Piel, mucosas, odontología		
	Solución 5	Piel, mucosas		
	Aerosol 20	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología		
Lidocaína	Solución 2,5-5	Otorrinolaringología, odontología, obstetricia	2-5	15-30
	Crema 2	Piel, mucosas		
	Gel 2	Urología		
	Pomada 5	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia, proctología		
	Aerosol 10-15	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia		
	Parche transdermal 2%	Dolor crónico superficial		Prolongada
	Parche transoral	Anestesia mucosa oral		
	Zingo: preparado para administración intradermal sin aguja	Analgesia superficial precanulación de vías		
EMLA: Lidocaína 2,5 + Prilocaína 2,5	Crema 2,5	Piel, mucosas	30-120 (tiempo de oclusión)	120 (duración tras retirada)
Tetracaína (ametocaína)	Solución 1	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, oftalmología, broncoscopias, esofagoscopias, gastroscopias, proctología	3-10	30-60
	Crema 0,5-1	Piel, mucosas, proctología		
	Pomada 0,75	Urología		
	Gel 4	Urología	Rápido	Breve
Oxibuprocaína	Colirio 0,2-0,4	Oftalmología		

ción de esta técnica es la escasa penetrancia, por lo que se restringe a dolores muy superficiales. Además de otros fármacos, la lidocaína y la procaína son los anestésicos locales utilizados con mayor frecuencia.

b) En la *infiltración*, el anestésico inyectado por vía subcutánea difunde y afecta a las terminaciones nerviosas. Es frecuente asociar adrenalina al 1:200.000 para prolongar la duración de la acción; pero la adrenalina está contraindicada en la infiltración de partes acras para evitar la isquemia, así como en la enfermedad coronaria o cuando hay dificultades de irrigación sanguínea en el área afectada. Los anestésicos más frecuentemente utilizados son la bupivacaína, mepivacaína y lidocaína. La desventaja de esta técnica es que se necesitan cantidades relativamente altas de fármaco para anestesiar un área pequeña. Las dosis y la duración de la anestesia se recogen en la tabla 19-4. Variedades de esta técnica son las instilaciones intraarticulares e intraperitoneales para cirugía artroscópica y laparoscópica, respectivamente.

Tabla 19-4. Uso de anestésicos locales en las diversas técnicas de anestesia regional

Anestésico	Infiltración			Bloqueo de nervios			Bloqueo epidural			Bloqueo subaracnoideo		
	Concentración (%)	Dosis máxima[a] (mg)	Duración[a] (min)	Concentración (%)	Dosis máxima[a] (mg)	Duración[a] (min)	Concentración (%)	Dosis máxima[a] (mg)	Duración[a] (min)	Concentración[b] (%)	Dosis máxima (mg)	Duración (min)
Bupivacaína	0,25-0,5	225	180-240	0,25-0,5	225	360-720	0,25-0,75	37,5-225	120-240	0,5-0,75	22	150-240
L-bupivacaína	0,25	150	180-240	0,25-0,5	150	360-720	0,5-0,75	150-400	120-240			
Lidocaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	120-240	1-2	150-500	60-120	5	150	60-90
Mepivacaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	180-300	1-2	150-500	60-150	2-4	100	90-120
Procaína	1-2	1.000	30-90									
Ropivacaína	0,25-0,5	225	180-240	0,5-0,75	250	360-720	0,5-1	40-200	90-180[c]	0,2-1		150-240

[a] Con adrenalina al 1:200.000.
[b] Solución hiperbárica.
[c] La adrenalina no prolonga el efecto.

c) El bloqueo de nervios y troncos nerviosos es una variedad de la anestesia por infiltración, en la que el anestésico se inyecta en las inmediaciones de un tronco o un plexo nervioso periférico. Se consigue la anestesia de una región más amplia utilizando dosis más bajas que con infiltración. Tiene la desventaja de que la técnica exige gran precisión y sólo puede llevarla a cabo personal sanitario especializado. El ejemplo más sencillo es el uso de bloqueos nerviosos para realizar procedimientos quirúrgicos en las extremidades. Estas técnicas anestésicas proporcionan bloqueo motor y sensitivo, permitiendo disminuir el uso de anestesia general y, además, se asocian con analgesia residual postoperatoria prolongada. Para la realización de bloqueos perineurales, los anestésicos locales de elección son los de larga duración, administrados en dosis única pre o postoperatoria o en infusión continua postoperatoria mediante catéteres percutáneos. Los anestésicos más utilizados son la ropivacaína y la levobupivacaína por ser menos cardio y neurotóxicas y provocar menor bloqueo motor. En la tabla 19-4 se indican las dosis; los anestésicos suelen administrarse con soluciones de adrenalina.

d) En la anestesia regional intravenosa (técnica de Bier) el anestésico local, típicamente lidocaína al 0,5%, se inyecta a través de una vena canulada en un miembro cuyo retorno venoso es previamente ocluido por un torniquete. El torniquete no debe mantenerse más de 2 h para evitar la isquemia, ni menos de 15-30 min para prevenir el paso masivo del anestésico al torrente circulatorio tras desinflar el torniquete. Se utiliza para la anestesia quirúrgica de mano y muñeca y para la analgesia del dolor neuropático en miembros. No son recomendables para esta técnica los anestésicos más cardiotóxicos, como la bupivacaína, ni la levobupivacaína.

e) Por vía sistémica los anestésicos locales se utilizan como coadyuvantes para el tratamiento del *dolor crónico*. En el contexto del tratamiento del dolor, no se trata de aplicar los anestésicos localmente sino de administrarlos por vía sistémica: intravenosa en el caso de la lidocaína y oral en el de la mexiletina. Su utilidad terapéutica está contrastada en diversas formas de dolor neuropático.

La lidocaína intravenosa puede administrarse en forma de infusión a lo largo de 1 h (5 mg/kg), seguida de otra durante 15-30 min si es necesario, o en forma de bolo (1,5 mg/kg en 1 min), o en forma de infusión controlada por ordenador para mantener una concentración constante. Aliviado o suprimido el dolor, suele reaparecer varias horas después, aunque, a veces, la analgesia es persistente. A estas dosis las alteraciones cardiovasculares y efectos adversos son mínimos. En el dolor crónico su utilidad es cuestionable porque exige administrar la lidocaína diariamente para conseguir una analgesia durante un tiempo limitado. La mexiletina es un análogo de la lidocaína, tradicionalmente utilizado como antiarrítmico (v. cap. 38), cuya biodisponibilidad y semivida (10-12 h) permiten utilizarla por vía oral. La dosis inicial es de 150-200 mg una vez al día, que se va aumentando cada 3-7 días hasta llegar a un techo de 1.200 mg/día divididos en 3-4 dosis. En aquellos dolores que responden de forma positiva a la infusión de lidocaína no siempre se mantiene la eficacia al sustituirla por mexiletina oral.

f) La anestesia espinal (epidural e intratecal): consiste en la introducción de la solución, respectivamente, en el espacio epidural y en el espacio subaracnoideo del canal raquídeo, a nivel torácico, lumbar o caudal, con el fin de conseguir analgesia en una serie de dermatomas (fig. 19-3). También se puede realizar una técnica combinada de anestesia espinal y epidural. La técnica espinal es muy empleada tanto con anestésicos locales como con analgésicos opioides (v. cap. 26). En la figura 19-3 se aprecian la distribución y el movimiento de la solución introducida en el espacio epidural, que llega a bañar las raíces que salen por los agujeros de conjunción, pasa al espacio subaracnoideo y entra en contacto con estructuras de la médula espinal. En la tabla 19-4 se indican las características de la anestesia. A pesar de su acción eminentemente local, el anestésico local puede difundir hacia arriba o pasar a la circulación sistémica y afectar a las estructuras nerviosas superiores. En la inyección espinal en ocasiones se emplean soluciones hiperbáricas obtenidas con glucosa para asegurar la permanencia de la solución al nivel que se pretende. En la inyección epidural es frecuente añadir adrenalina al 1:200.000.

El bloqueo espinal incluye también el bloqueo de fibras simpáticas preganglionares, lo que produce con frecuencia hipotensión que puede ser de gran intensidad (v. apartado 4). Una complicación rara puede ser la parada respiratoria, más por perturbación del riego del centro respiratorio que por afectación de los frénicos.

Otras complicaciones tardías que pueden aparecer son: lumbago; cefalea pospunción, debida a la pérdida de LCR a través del orificio practicado en la duramadre; anestesia espinal alta con depresión respiratoria, náuseas y vómitos; lesiones neurológicas transitorias o permanentes; retención urinaria; producción de hematomas; infecciones, etcétera.

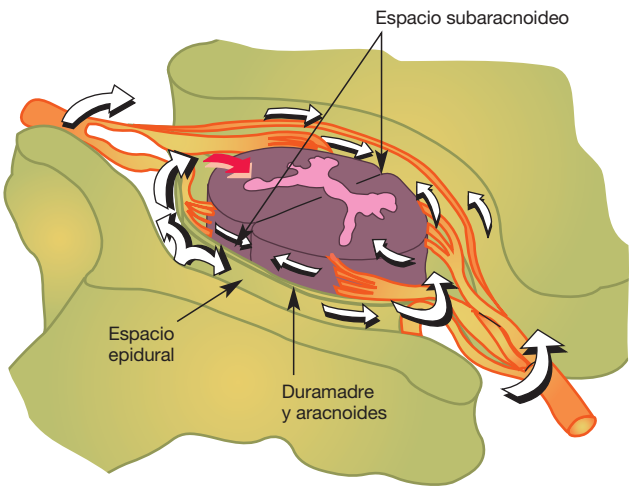


Figura 19-3. Esquema de una sección transversal de la médula espinal y de los espacios epidural y subaracnoideo (intratecal). La propagación de la solución de anestésico o de opioide en el espacio epidural sigue la dirección de las *flechas*. (De Cousins y Bridenbaugh, con autorización.)

Tabla 19-5. Principales diferencias en la acción de los anestésicos locales y de los fármacos opioides a nivel espinal

	Anestésicos locales	Opioides
Acción bloqueante		
Sitio de acción	Raíces nerviosas y tractos largos de la médula espinal	Sustancia gelatinosa y otras láminas del asta posterior
Tipo de bloqueo	Bloquea la conducción nerviosa en la membrana axónica	Inhibición a nivel postsináptico y presináptico
Modalidades bloqueadas	Fibras nociceptivas y simpáticas; a menudo, pérdida de otras sensaciones y de la función motora	Bloqueo selectivo de la conducción nociceptiva
Eficacia antiálgica		
Dolor quirúrgico	Es posible la supresión completa	Alivio parcial
Dolor de parto	Supresión completa	Supresión parcial
Dolor postoperatorio		
Primeras 24 h	Supresión completa	Supresión parcial (dosis altas)
Pasadas las 24 h	Supresión completa	Supresión buena (dosis bajas)
Dolor crónico	Generalmente impracticable	Buena supresión
Otros efectos		
Cardiovasculares	Bloqueo bajo: bloqueo simpático e hipotensión postural	Pequeños cambios en la frecuencia cardíaca Por lo general no hay hipotensión postural Persiste la respuesta vasoconstrictora
	Bloqueo alto: bloqueo simpático e hipotensión postural. Bloqueo de respuesta cardioaceleradora	
Respiratorios	No se modifica, a menos que haya colapso cardiovascular	Depresión inicial (1-2 h) por absorción sistémica Depresión tardía (6-24 h) por migración al cerebro a lo largo del líquido cefalorraquídeo
Sistema nervioso central		
Sedación	Ninguna o ligera	Puede ser intensa
Convulsiones	Por sobredosificación o absorción masiva	No aparecen
Náuseas o vómitos	Sí, baja incidencia	Sí
Retención urinaria	Sí	Sí
Prurito	No	Sí
Otras alteraciones	No se aprecian	A altas dosis: confusión, amnesia o catalepsia

Los anestésicos locales administrados por vía espinal, sobre todo intratecalmente, tienen una importante aplicación no quirúrgica para el tratamiento del *dolor rebelde* de cualquier etiología. Se utilizan sistemas implantables con un reservorio que permiten la administración continua del fármaco analgésico elegido. Hasta el momento, el único anestésico local que se administra por vía subaracnoidea utilizando sistemas implantables es la bupivacaína. Esto se debe a que es el anestésico local con mayor duración del efecto por esta vía, y a que tiene gran estabilidad química administrado mediante los sistemas de infusión.

g) Asociación de anestésicos locales y opioides para la anestesia espinal. El conocimiento de los mecanismos opioides que regulan de forma selectiva la transmisión de la sensibilidad dolorosa en las astas posteriores de la médula espinal promovió el uso de fármacos opioides en aplicación epidural e intratecal para conseguir insensibilidad dolorosa regional (v. cap. 26). Además, se ha demostrado que la administración de anestésicos locales junto con opioides ofrece ventajas adicionales para determinados procesos. La acción sinérgica y complementaria de ambos grupos farmacológicos (tabla 19-5) hace que se incrementen la eficacia y la duración de la analgesia. Además, el bloqueo sensitivo se establece con mayor rapidez. La posibilidad de utilizar dosis menores de los fármacos reduce el bloqueo simpático y la incidencia e intensidad de fenómenos cardiovasculares indeseables. También se reduce la intensidad del bloqueo motor. La incidencia de depresión respiratoria, náuseas, vómitos y parálisis gastrointestinal es similar a la que producen los fármacos por separado. La asociación de anestésicos locales y opioides se utiliza con frecuencia para el tratamiento del dolor intraoperatorio y postoperatorio, obstétrico, traumático, crónico y canceroso.

BIBLIOGRAFÍA

Berde CB, Strichartz GR. Anestésicos locales. En: Miller RD, editor. Miller Anestesia. 6.ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 475-505.

Breivik H. Local anaesthetic blocks and epidurals. En: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's textbook of pain. 5.ª ed. Amsterdam: Esevier Ltd.; 2006. p. 507-19.

Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs. 2000;59:551-79.

Gutierrez S, Moreno LA, Ornaque I. Aspectos farmacológicos de la anestesia regional. En: Aliaga L, Catalá E, García Muret A, Masdeu J, Tornero C, editores. Anestesia regional hoy. 3.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2006. p. 1-48.

Mather LE, Chang DHT. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics. Is there a safer choice? Drugs. 2001;61:333-42.
McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. Anaesthesia. 2001;56:331-41.
Mulroy MF, editor. Regional anesthesia. Illustrated procedural guide. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
Pérez J, Aliaga L. Los anestésicos locales en el tratamiento del dolor. En: Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Madrid: Ars Médica; 2007.
Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na channels by local anesthetics. Science. 1994;265:1724-8.
Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. Drugs. 2005;65:2675-717.
Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs. Br J Anaesth. 2001;87:27-35.

SECCIÓN III

Mediadores celulares, inflamación e inmunidad

20 Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña

21 Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas

22 Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos

23 Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos

24 Farmacología de la respuesta inmunitaria

20 Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña

A. Pazos

En los anteriores capítulos se han analizado los métodos de que se dispone para imitar, modificar o controlar con fármacos el gran sistema de la comunicación nerviosa periférica, tanto en su vertiente vegetativa como somática. De este modo es posible influir poderosamente sobre numerosas estructuras que poseen los receptores específicos de los correspondientes ligandos endógenos que actúan como neurotransmisores.

Pero el organismo dispone de muchas otras moléculas que se sintetizan en células tanto nerviosas como no nerviosas y que ejercen su influencia sobre otras células, próximas o distantes, por mecanismos no estrictamente neurogénicos. Muchas de estas moléculas influyen, a través de sus correspondientes receptores, sobre un ambiente cercano y restringido al lugar en que son sintetizadas y liberadas. Así pues, son moléculas que comunican información o que regulan funciones localmente; de ahí que se suelan denominar *mediadores* celulares. Su función fisiológica es con frecuencia oscura y nuestro mayor conocimiento sobre ellos deriva en general del hecho de que su concentración aumenta notablemente en el curso de procesos patológicos. Por esto actuamos a menudo con los mediadores como sustancias que deben ser contrarrestadas inhibiendo su síntesis o bloqueando la interacción con sus correspondientes receptores, pero también estamos empezando a utilizar sus acciones favorables.

La ubicuidad de los mediadores es grande y ampliamente extendida por el organismo. Su naturaleza química es diversa y no siempre se halla bien identificada. En ocasiones pueden encontrarse juntos y ser producidos y liberados de forma conjunta, originando respuestas complejas en los órganos sobre los que actúan. Su liberación puede ser estable, pero a veces es «explosiva». A medida que aumenta la capacidad de análisis e identificación química, aumentan también el número de mediadores y se conocen mejor los procesos fisiológicos y patológicos en los que actúan. A este grupo de mediadores pertenecen, entre otros, los siguientes: *histamina; 5-hidroxitriptamina* o serotonina; *prostanoides*, que comprenden las *prostaglandinas*, los *tromboxanos* y los *leucotrienos;* polipéptidos como la *angiotensina* y ciertas *cininas;* pueden ser también incluidas las *linfocinas,* cuyo papel en la inmunidad celular o diferida cada vez se conoce mejor y otros elementos, como el *factor activador de plaquetas,* el *óxido nítrico,* etc.

I. FARMACOLOGÍA DE LA HISTAMINA Y DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

A. HISTAMINA

1. Localización, biosíntesis y metabolismo

La histamina es una amina sintetizada en 1907, que posteriormente fue aislada en los tejidos. Está compuesta por un anillo imidazólico y una cadena lateral etilamino (fig. 20-1). Se encuentra almacenada principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo y en las células basófilas de la sangre.

Estas células son eminentemente secretoras y constituyen un sistema que responde a una gran variedad de estímulos endógenos y exógenos a través de múltiples mecanismos celulares. En los mastocitos se encuentran, además de la histamina, heparina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, proteasas neutras y glucosidasas, pero ciertos estímulos además son capaces de generar de forma inmediata mediadores del tipo de los prostanoides y el factor activante plaquetario.

En condiciones normales, toda la histamina de los mastocitos se encuentra almacenada en 500-1.000 gránulos secretores por célula. Los gránulos contienen una matriz de heparina y de diversas proteínas. La histamina, junto con varias hidrolasas, se halla asociada débilmente en su mayor parte a la matriz por enlaces iónicos, pero una pequeña parte puede estar en forma libre.

Fuera de estos grupos celulares se encuentra una pequeña fracción de histamina. El ejemplo más significativo es el del cerebro, donde la histamina se encuentra irregularmente distribuida por diversos grupos neuronales, en particular en el hipotálamo posterior, desde donde proyectan terminaciones a la corteza cerebral y a otros territorios; se tiende a considerarla un neurotransmisor central (v. cap. 25).

Es sintetizada intracelularmente a partir del aminoácido L-histidina, mediante la L-histidina descarboxilasa, enzima que tiene mayor afinidad por la L-histidina que la L-dopa descarboxilasa (v. cap. 16), aunque ésta también puede sintetizar histamina. La velocidad de síntesis en ciertos tejidos aumenta en función de la velocidad con que es liberada y utilizada (p. ej., en el estómago cuando está en fase secretora o en el tejido cicatrizal). La histidina descarboxilasa es inhibida por la *α-metilhistidina* (recuérdese la acción de la α-metildopa en relación con la dopa descarboxilasa) y la *brocresina.* Pero su acción inhibidora sólo se consigue a dosis tóxicas para el organismo.

La histamina es metabolizada por dos vías:

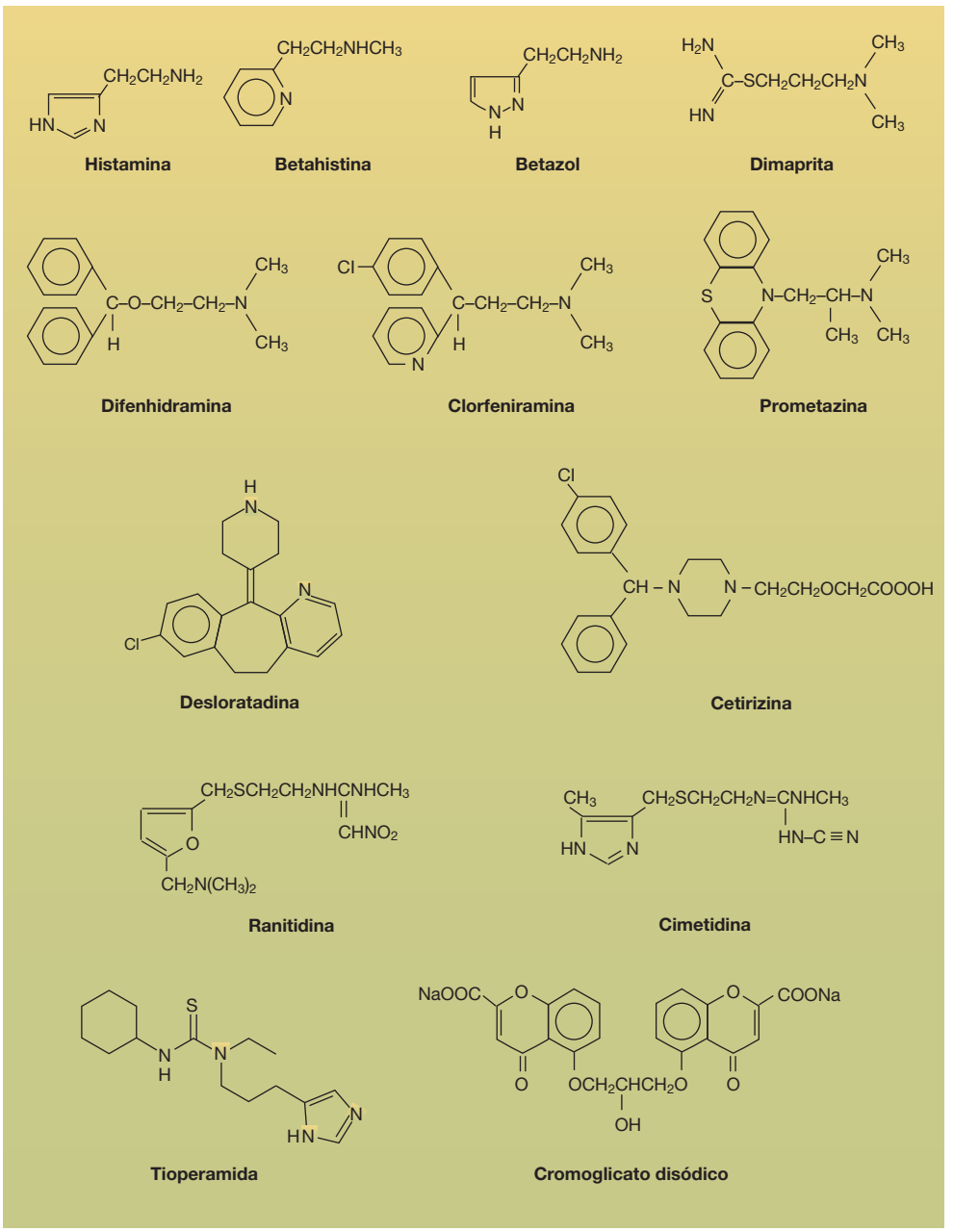


Figura 20-1. Estructura de la histamina, de algunos fármacos agonistas y antagonistas histamínicos, y del cromoglicato.

a) Metilación: actúa la histamina-*N*-metiltransferasa; va seguida de la monoaminooxidación para formar el ácido metilimidazolacético.

b) Desaminación: actúa una diaminooxidasa o histaminasa; va seguida de conjugación con ribosa para formar el ribósido del ácido imidazolacético.

El organismo metaboliza la histamina liberada o la exógena a gran velocidad. Aunque diversas sustancias pueden inhibir estos procesos metabólicos, no se ha demostrado que de ello derive una utilidad especial.

2. Mecanismos de liberación

Para que la histamina pueda ser liberada, debe cruzar la membrana granular y la celular. La liberación puede ser *citotóxica,* en cuyo caso la histamina saldrá cuando ambas membranas se rompan; pero si la liberación es de carácter secretor o *exocitótico,* habrá una fusión previa de las dos membranas, de manera que el contenido granular saldrá sin que la célula sufra deterioro alguno. La histamina es liberada en el curso de procesos fisiológicos, como la secreción de jugo gástrico, pero se conoce mucho mejor su participación en procesos patológicos

en los que la histamina es liberada de forma más o menos explosiva, como sucede en las reacciones inflamatorias y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. En estos casos, con frecuencia la histamina es uno más de los mediadores que son liberados de forma simultánea.

Son múltiples los agentes físicos y químicos que provocan la liberación de histamina. Entre los primeros se encuentran el calor, las radiaciones, el frío, los traumatismos. Los segundos, cuyo número y variedad son extraordinarios (tabla 20-1), han de encontrar en la membrana moléculas receptoras, con las que interactúen; dependiendo del tipo de interacción, se desencadenarán secuencias de pasos diferentes que terminarán invariablemente por elevar la concentración intracelular de Ca^{2+}, que es el mensajero común necesario para provocar el fenómeno de la exocitosis. Mediante diferentes mecanismos los agentes liberadores provocan la liberación de histamina con una cinética diferente, y pueden originarse fenómenos de sumación o potenciación entre dos o más liberadores.

Los diversos agentes que canalizan el Ca^{2+} hacia el proceso de liberación de histamina en el mastocito lo hacen por dos mecanismos fundamentales: *a)* facilitando su penetración desde el espacio extracelular y *b)* promoviendo su movilización de los depósitos intracelulares. En el primer caso, la concentración de Ca^{2+} extracelular es determinante de la intensidad de la respuesta liberadora y el papel del agente liberador consiste en modificar la membrana para hacerla permeable al ion. Este mecanismo participa en la liberación inducida por antígenos o por las fracciones del complemento. En el segundo caso, la liberación se realiza con independencia del calcio extracelular y es el mecanismo utilizado por secretagogos, como el compuesto 48/80 y otras sustancias polibásicas. Por su amplia repercusión patológica conviene analizar el mecanismo de liberación de histamina provocada en *mastocitos* y *basófilos* en el curso de la respuesta inmunitaria inmediata (fig. 20-2). El antígeno interactúa con las IgE situadas sobre sus receptores específicos de membrana del tipo Fc, una vez que el mastocito se ha sensibilizado. Existen dos sitios de unión de antígeno por cada IgE. La interacción con el antígeno desencadena un complejo proceso que implica no sólo a la histamina almacenada sino a otros mediadores, algunos de los cuales se forman en el curso mismo de la cadena de activación.

La unión de receptores IgE de membrana genera la activación de diversas enzimas, entre ellas proteasas y fosfolípido-metiltransferasas. La metilación sucesiva de fosfolípidos implica la transferencia de grupos metilo desde la S-adenosilmetionina a la fosfatidiletanolamina, hasta formar la fosfatidilcolina. La modificación fisicoquímica de la membrana provocada por el enriquecimiento en fosfatidilcolina puede ser uno de los agentes que ocasionen la apertura de canales de Ca^{2+}. Además, en este proceso se produce hidrólisis del fosfatidilinositol por fosfolipasa C, originándose diacilglicerol y ácido fosfatídico y, por lo tanto, entrada o movilización de Ca^{2+}. La entrada de Ca^{2+} es la señal imprescindible que inicia el proceso de exocitosis; se desconoce la naturaleza de los mecanismos implicados, pero es posible que actúe regulando procesos de fosforilación proteica que determinen la movilización de los gránulos y la modificación de su membrana hasta conseguir la ulterior apertura y expulsión de su contenido. La proteincinasa C parece que está implicada en dichos procesos. El Ca^{2+}, al mismo tiempo, activa la fosfolipasa A_2, que hidroliza la fosfatidilcolina, originando ácido araquidónico y sus correspondientes prostanoides (v. cap. 21).

Desde el punto de vista de la regulación, es bien conocido que diversas señales inductoras de AMPc son capaces de inhibir la secreción de histamina y que el aumento de AMPc por inhibidores de la fosfodiesterasa (tipo teofilina) inhibe la metilación de fosfolípidos. Pero, además, el estímulo antigénico puede provocar un incremento de AMPc con la correspondiente activación de la proteincinasa A: la fosforilación de unas u otras proteínas influirá de manera diferente en el proceso de liberación. Por lo tanto, el AMPc desempeña un papel modulador complejo en la liberación de histamina, variable según el tipo de estímulo y según la convergencia temporal con otros factores que intervienen en el proceso de la secreción.

Tabla 20-1. Sustancias liberadoras de histamina

Agentes sensibilizantes: antígenos cuya actividad depende del receptor para IgE
Agentes citotóxicos
Enzimas proteolíticas: tripsina y fosfolipasa A_2
Agentes tensioactivos
Moléculas grandes
Polisacáridos (dextrano)
Lectinas: concanovalina A y fitohemaglutininas
Anafilotoxinas: fragmentos peptídicos derivados de componentes del complemento, C3a y C5a
Compuestos polibásicos: compuesto 48/80, polipéptidos (polimixina B, protamina, bradiquinina, sustancia P, etc.)
Compuestos oligobásicos: fármacos diversos (curare, morfina, etc.)
Calcio y sustancias ionóforas de calcio

3. Receptores histamínicos y mecanismos de acción

La histamina produce una variedad enorme de acciones en distintas células y órganos. Al igual que ha ocurrido con otros ligandos endógenos, la aparición de sustancias análogas de la histamina que mostraban preferencia por unos u otros efectos ha permitido reconocer la existencia de cuatro tipos de receptores histamínicos (H_1, H_2, H_3 y H_4). Los tipos H_1 y H_2 son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, que son manipulables desde el punto de vista farmacológico.

Los receptores H_1 se encuentran en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos. Los receptores H_2 se hallan principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de vasos, en células miocárdicas y del nodo sinusal, en diversos leucocitos y en los propios mastocitos y células basófilas, donde se comportan como autorreceptores. Las densidades de receptores H_3 en la periferia son, en general, bajas, aunque se ha podido detectar la existencia de este tipo en diversos tejidos, entre ellos pulmón, estómago, intestino y páncreas. En el sistema nervioso central (SNC) hay receptores de los tres tipos. El receptor H_3 tiene en el SNC una localización presináptica, actuando como autorreceptor y ejerciendo un papel modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores. El receptor H_4, recientemente identificado, presenta una fuerte homología estructural con el H_3; se encuentra localizado fundamentalmente en la médula ósea y en

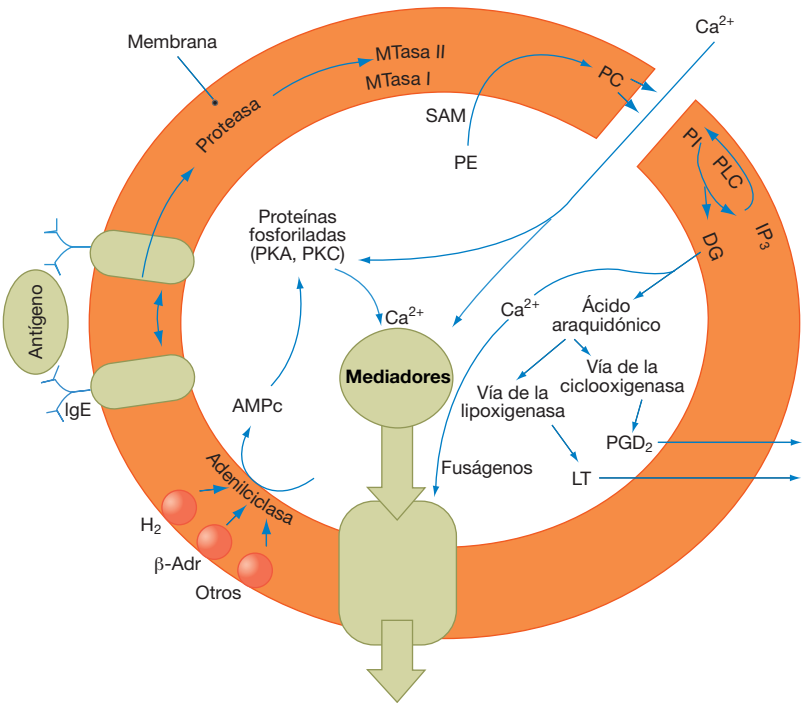


Figura 20-2. Mecanismos de liberación de mediadores (histamina) y de producción de eicosanoides como consecuencia de la interacción antígeno-anticuerpo en una célula basófila. AMPc: AMP cíclico; DG: diacilglicerol; IP_3: inositol-1,4,5-trifosfato; LT: leucotrienos; MTasa: metiltransferasa; PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PI: fosfatidilinositol; PLC: fosfolipasa C; SAM: S-adenosilmetionina.

células de origen hematopoyético (eosinófilos, mastocitos), y en menor medida en el aparato digestivo.

La activación de los receptores histamínicos origina cambios moleculares dependientes de proteína G (v. cap. 3). Por lo tanto, su patrón estructural se corresponde con el de siete dominios transmembrana (fig. 20-3). La estimulación de receptores H_1 produce liberación de Ca^{2+} mediada por la activación del metabolismo de los fosfoinosítidos (v. cap. 3). Las consecuencias de esta liberación de Ca^{2+} dependerán del sistema en que se encuentren dichos receptores. Así, en los territorios de músculo liso, la liberación de Ca^{2+} genera la activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina. En el endotelio vascular, la activación de receptores H_1 origina, junto al incremento intracelular de calcio, la producción local de óxido nítrico que activa la guanilil ciclasa con posterior formación de GMPc. En las vías aéreas y el tejido cardíaco, la activación de H_1 incrementa la producción de GMPc. La estimulación de receptores H_2 está íntimamente relacionada con la activación de la adenilil ciclasa y la formación de AMPc. En función del papel que desempeñe el AMPc en los diversos tejidos se produce la activación de las proteincinasas dependientes de AMPc. El mecanismo de transducción que media las respuestas ligadas a los receptores H_3 y H_4 también está asociado a actividad de proteínas G, pero en este caso de tipo inhibidor Gi/o, siendo las respuestas transductoras más importantes la inhibición de la formación de AMPc y la acumulación de Ca^{2+}.

4. Efectos farmacológicos

4.1. Aparato cardiovascular

Varían según la especie animal considerada. En la especie humana predomina la acción dilatadora de los vasos más pequeños: arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares; esta acción es sobre todo H_1 y parcialmente H_2. Como consecuencia, disminuyen la resistencia periférica y la presión arterial. También se dilatan las vénulas poscapilares, pero este efecto es más bien pasivo, secundario al aumento de flujo provocado por la dilatación de la porción arteriolar y a la constricción de las venas mayores.

Provoca la extravasación de líquido y proteínas plasmáticas, con formación de edema. Este efecto es consecuencia de dos acciones: el efecto sobre la presión capilar, antes comentado, y la acción directa de la histamina sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares, a las que encoge de manera que se separen unas de otras y aumenten los espacios intercelulares; así, se incrementa la permeabilidad vascular al quedar sola la membrana basal en amplias superficies y se facilita el paso de leucocitos circulantes. Este efecto es preferentemente H_1.

La hipotensión produce taquicardia refleja, pero la histamina aumenta directamente la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (efecto H_2), y reduce la conducción AV (efecto H_1).

En aplicación intradérmica produce la *triple respuesta: a)* mancha central inicialmente roja y después azul, por la acción directa vascular; *b)* enrojecimiento progresivo periférico por vasodilatación arteriolar debido a un reflejo axónico, y *c)* blanqueamiento de la zona central con hinchazón por el edema.

En diversos territorios puede producir fenómenos de vasodilatación (vasos cerebrales, músculo esquelético, coronarias, mesentéri-

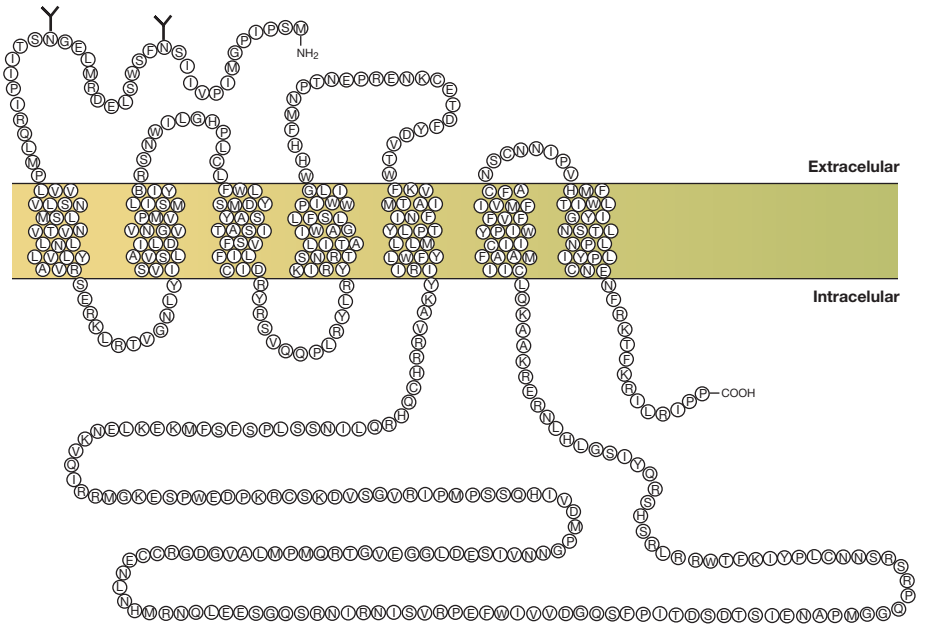


Figura 20-3. Modelo estructural del receptor histamínico H_1. (De Leurs et al., 1995.)

cos y renales) o de vasoconstricción (hígado y bazo) o mixtos (pulmonares).

4.2. Músculo liso no vascular

En el árbol bronquial existen receptores H_1, cuya activación provoca broncoconstricción, pero su participación en la enfermedad broncoespástica es muy variada, de ahí el nulo o mínimo efecto broncodilatador que consiguen los antihistamínicos H_1. Si la luz bronquial es ya pequeña por acción de otros factores broncoconstrictores, el aumento o la disminución de la actividad H_1 puede tener mayor repercusión; por esta razón, las personas asmáticas son muy sensibles a la acción de la histamina. Aumenta la contracción de la fibra lisa intestinal. Su acción es prácticamente nula en el útero y la vejiga humanos.

4.3. Glándulas

Destaca la gran sensibilidad de las células de la mucosa gástrica, que responden a la acción de la histamina con aumento de la secreción de pepsina y ácido clorhídrico. Esta acción es H_2 e independiente de la que producen la gastrina o la actividad parasimpática; sin embargo, los tres estímulos actúan en forma sinérgica porque el bloqueo específico de la acción de la histamina con antagonistas H_2 reduce notablemente la capacidad activadora de los otros dos factores. Parece que los receptores H_2 están situados en células del sistema inmunitario localizadas en la lámina propia, justo debajo de las células parietales. A dosis altas puede estimular la secreción de otras glándulas, como la *médula suprarrenal.*

4.4. Terminaciones nerviosas sensitivas

Mediante receptores H_1, la histamina estimula intensamente terminaciones sensoriales provocando sensaciones de picor y de dolor. Este efecto se aprecia de modo preferente en las reacciones de urticaria y de picaduras de insectos, pero la histamina puede ser uno de los mediadores químicos naturales que participan en la respuesta dolorosa a estímulos lesivos tisulares. En la descripción de la triple respuesta se ha expuesto la capacidad de la histamina para iniciar reflejos axónicos.

4.5. Respuesta general

Cuando la histamina se inyecta en la circulación general, produce síntomas cuya intensidad depende de la dosis. Destacan el enrojecimiento de la piel, la taquicardia, la cefalea pulsátil y la hipotensión. Cuando la histamina es liberada localmente, en el curso de una reacción inmunitaria, producirá síntomas que dependerán de la localización, entre los que destacan el edema, el prurito y la urticaria, o la broncoconstricción, pero debe recordarse que en estos casos, así como en las reacciones inmunitarias generalizadas, la histamina es sólo uno más de los mediadores liberados. En las reacciones inmunitarias generalizadas, los efectos de la histamina y demás mediadores contribuyen a la sintomatología del *shock* anafiláctico.

5. Significado fisiopatológico de la histamina

Es evidente su papel en la respuesta inmunitaria y también en la inflamación, a través de la activación de los diversos tipos de receptor, pero no se conoce bien la función que pueda cumplir en el funcionamiento normal de los tejidos. Parece clara su participación en los mecanismos fisiológicos que regulan la secreción de ácido clorhídrico en el jugo gástrico; es posible también que desempeñe algún papel en la regulación circulatoria local, tanto en tejidos periféricos como en la circulación cerebral y en los procesos de cicatrización y reparación ti-

sular. La amplia presencia de la histamina y de sus receptores en el SNC sugiere su participación en la regulación de diversas funciones cerebrales, entre ellas la memoria y la actividad cognitiva, el ciclo sueño-vigilia y el control central de las secreciones endocrinas y de la circulación sanguínea.

6. Posibilidades de intervención farmacológica en la actividad histamínica

Aunque se han desarrollado varios agonistas, selectivos en mayor o menor grado por los receptores histamínicos, el interés terapéutico fundamental se centra en el uso de antagonistas de dichos receptores, ya sean del tipo H_1, con especial relevancia en el tratamiento de ciertos procesos alérgicos, o del tipo H_2, con una importante capacidad terapéutica en la úlcera digestiva (v. I, B y I, C). La utilidad terapéutica de los antagonistas de receptores H_3, de desarrollo reciente, aún está en estudio.

7. Fármacos agonistas histamínicos

Se han desarrollado varios agonistas histamínicos con actividad preferente por uno u otro tipo de receptor. Son agonistas H_1: *2-metilhistamina, betahistina, 2-(2-piridil)-etilamina* y *2-(2-tiazolil)-etilamina*. Son agonistas H_2: *4-(5)-metilhistamina, impromidina, dimaprita* y *betazol,* pero éste tiene también cierta actividad H_1. La *(R) α-metilhistamina* y el *imetita* son agonistas de los receptores H_3 y H_4.

7.1. Aplicaciones clínicas

En la práctica, sólo se emplean en la *prueba de la secreción gástrica*. Ésta sirve para valorar la capacidad de la mucosa para segregar jugo gástrico ácido; si no hay respuesta, se establece el diagnóstico de aclorhidria. El fosfato de histamina es inyectado por vía subcutánea a la dosis de 0,01-0,03 mg/kg. Para evitar los efectos H_1 que son molestos, la histamina se ha sustituido por el betazol, cuyas acciones preferentes son H_2, a la dosis de 0,5 mg/kg por vía subcutánea o intramuscular, o por la pentagastrina. Por lo que respecta a los agonistas H_3, aunque se ha sugerido su posible utilidad en trastornos como la obesidad o el asma, aún no se ha podido demostrar su eficacia clínica.

La betahistina se utiliza en la enfermedad de Ménière (v. cap. 43).

B. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1

1. Concepto, estructura y mecanismo de acción

Son sustancias que antagonizan los efectos H_1 de la histamina por inhibir competitivamente dichos receptores; sin embargo, con frecuencia su acción no es del todo selectiva, porque inhiben también receptores colinérgicos periféricos y centrales, receptores serotonérgicos y otros, y ejercen otras acciones farmacológicas con utilización terapéutica o con consecuencias adversas.

Muchos de estos fármacos conservan el grupo etilamino ($X\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N$) de la cadena lateral de la histamina, asociado a diversos radicales cíclicos, donde X puede ser O: etanolaminas, N: etilendiaminas y C: alquilaminas (tabla 20-2 y fig. 20-1). Otras moléculas presentan estructuras químicas muy diversas.

2. Acciones farmacológicas

Los antihistamínicos surgieron en la actividad terapéutica como respuesta al descubrimiento de la participación de la histamina en algunos cuadros patológicos; pero inicialmente la histamina se relacionó con más patología de la real, por lo que se incorporaron a fórmulas antigripales y anticatarrales. Este uso terapéutico, carente de fundamento, ha in-

Tabla 20-2. Fármacos antihistamínicos H_1*

Grupo químico	Productos y dosis diarias (adultos)	
Etanolaminas (X = O)	Carbinoxamina: 4-8 mg,	3-4/día
	Clemastina: 1 mg,	2/día
	Difenhidramina: 25-50 mg,	3-4/día
	Dimenhidrinato: 50-100 mg,	3/día
Etilendiaminas (X = N)	Clemizol: 20-40 mg,	2-4/día
	Mepiramina: 50-100 mg,	3/día
	Oxatomida: 30 mg,	2/día
	Tenelidina: 100-150 mg/día	
	Tripelenamina: 25-50 mg,	3-4/día
Alquilaminas (X = C)	Bromfeniramina: 4-8 mg,	3-4/día
	Clorfeniramina: 4 mg,	3-4/día
	Dexclorfeniramina: 2 mg,	3-4/día
	Dimetindeno: tópico	
	Doxilamina: 25 mg,	4/día
	Tripolidina; 2,5-5 mg,	3/día
Piperazinas	*Cetirizina:* 10 mg/día	
	Clorciclizina: 100-200 mg,	1-2/día
	Hidroxizina: 25 mg,	3-4/día
	Levocetirizina: 5 mg/día	
	Meclozina: 25-50 mg,	1-2/día
Fenotiazinas	Dimetotiazina: 20-40 mg,	3/día
	Mequitazina: 5 mg,	2/día
	Prometazina: 10-50 mg,	2-3/día
	Tietilperazina: 6,5 mg,	2-3/día
	Trimeprazina: 2,5-10 mg,	4/día
Piperidinas	*Azatadina:* 1-2 mg,	2/día
	Ciproheptadina: 4 mg,	3-4/día
	Desloratadina: 5 mg/día	
	Ebastina: 10 mg/día	
	Fexofenadina: 120 mg/día	
	Loratadina: 10 mg/día	
	Mizolastina: 10 mg/día	
	Terfenadina: 60 mg/día	
Varios	*Azelastina:* oftálmica	
	Cinarizina: 15-30 mg,	3/día
	Fenindamina: 25-50 mg,	3/día
	Levocabastina: tópica	
	Pizotifeno: 0,5 mg,	1-2/día
	Rupatadina: 10 mg/día	

* Los antihistamínicos de segunda generación figuran en *cursiva*.

fluido en el desarrollo, con frecuencia injustificado, de un elevado número de productos antihistamínicos (tabla 20-2).

La mejoría, fundamentalmente paliativa, de muchos de los síntomas de los procesos alérgicos, como la rinorrea o el picor (v. apartado 7.1) constituye su principal interés terapéutico. Por otro lado, se han ido describiendo nuevas acciones farmacológicas que no pueden relacionarse con la acción antihistamínica, con evidente aplicabilidad terapéutica.

Todos los antihistamínicos desarrollados inicialmente o *de primera generación* producen, en mayor o menor grado, sedación y somnolencia. Este hecho ha constituido un factor limitante para su utilización continuada. Posteriormente se desarrolló una serie de fármacos que, aunque comparten el abanico de acciones antihistamínicas, prácticamente carecen de acción depresora central, debido fundamentalmente a su escasa capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y a la ausencia de efectos anticolinérgicos: estos antihistamínicos, que suelen denominarse *de segunda generación*, abren una nueva perspectiva terapéutica, sobre todo en el área de la patología alérgica.

A continuación se describen los diversos efectos farmacológicos inducidos por los antihistamínicos H_1. Las diferencias existentes entre las diversas familias se discuten más adelante (v. apartado 3).

2.1. Relacionadas con el antagonismo H_1 periférico

Antagonizan bien el aumento de la permeabilidad capilar, el prurito, la broncoconstricción y la contracción intestinal cuando son producidos estrictamente por la histamina, la liberación de adrenalina en la célula cromafín y la médula suprarrenal, y el reflejo axónico de la triple respuesta. Sólo parcialmente antagonizan la hipotensión y el edema secundarios a la vasodilatación, ya que en ésta existe también un componente H_2.

2.2. Sistema nervioso central

Predomina la acción *sedante* e *hipnótica,* que varía según el grupo de fármacos (v. apartado 3) y las personas y que, como se ha mencionado, caracteriza principalmente a los de la primera generación; este efecto puede ser molesto para el trabajo diario pero beneficioso para el sueño nocturno, hasta el punto de que en ocasiones se utilizan como hipnóticos (v. cap. 27). Aunque suele desarrollarse cierta tolerancia a este efecto, el grado de variabilidad interindividual es muy elevado.

El efecto sedante que caracteriza a los antihistamínicos de primera generación depende de su capacidad de atravesar la BHE. Además, existe cierta relación entre el efecto depresor del SNC y el componente de bloqueo colinérgico que la mayoría de estos fármacos presenta. Por otra parte, se ha llegado a proponer la existencia de ciertas diferencias entre los receptores H_1 centrales y periféricos, lo que explicaría la diversidad entre unos y otros antihistamínicos.

En niños y a veces en adultos, dosis incluso terapéuticas pueden producir un cuadro de *excitación* y agitación. A dosis tóxicas suelen producir una intensa estimulación, que puede llegar a convulsiones y activación de focos epilépticos.

Es importante por su eficacia y utilidad su acción *anticinetósica* (v. cap. 43).

2.3. Acción anticolinérgica

Varía de unos productos a otros, origina sequedad de boca y mucosas, dificultades de micción y otros efectos dependiendo de la dosis. Algunos de los antihistamínicos de segunda generación no presentan este efecto.

2.4. Acción anestésica local

Algunos antihistamínicos H_1 bloquean los canales de Na^+ en las membranas excitables del modo en que lo hacen los anestésicos locales (v. cap. 19).

2.5. Inhibición de la liberación de histamina

Algunos antihistamínicos H_1, como el ketotifeno, la cetirizina y la azatadina, poseen además la propiedad de *inhibir la actividad histaminopéxica* de ciertos agentes liberadores de histamina, al menos parcialmente. Su mecanismo no es idéntico al del cromoglicato sódico (v. apartado I, E), pero parece que depende de su capacidad para proteger la membrana de la célula frente al estímulo desencadenante de la liberación. Por esta razón, estos productos también pueden ser útiles en el tratamiento del asma bronquial y las rinitis alérgicas con una eficacia superior a la del resto de los antihistamínicos.

2.6. Acción antiinflamatoria

Está aceptado que la eficacia terapéutica de los antihistamínicos en la inflamación de tipo alérgico se debe exclusivamente a la supresión de los efectos de la histamina liberada, sin actuar *per se* sobre la reacción inflamatoria. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que algunos de los antihistamínicos de segunda generación podrían ejercer también efectos relacionados con la inhibición de la actividad inflamatoria. Entre estas acciones, cuya relevancia real es todavía objeto de debate, se encuentran, *in vitro,* la inhibición de la quimiotaxis dependiente de PAF (factor activador de plaquetas), la reducción de concentraciones de leucotrienos y la inhibición de la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α); por lo que respecta a modelos *in vivo,* se ha sugerido que podrían inhibir la acumulación de eosinófilos en piel atópica y en secreciones nasales.

2.7. Otras acciones

Algunos derivados, sobre todo los fenotiazínicos, ejercen un débil antagonismo de los α-adrenoceptores. La difenhi-

dramina y la trimeptazina presentan una actividad *antitusígena* moderada.

3. Características específicas de los diversos antihistamínicos H_1

El ingente e innecesario número de productos antihistamínicos (recogidos, de forma no exhaustiva, en la tabla 20-2) obliga a señalar las características que son peculiares de algunos grupos o de algunos productos. Dada la similitud entre ellos en cuanto a eficacia antihistamínica, se tiende a utilizar con mayor frecuencia antihistamínicos de segunda generación, que producen una menor afectación del SNC.

Dentro de los de *primera generación,* las *etanolaminas* tienden a producir intensa sedación y poseen bastante actividad anticolinérgica; presentan, en cambio, baja incidencia de problemas gastrointestinales. Dentro de este grupo, la **difenhidramina** y el **dimenhidrinato** se utilizan como anticinetósicos. Las *etilendiaminas* suelen provocar algo menos de sedación, en especial la **oxatomida.** Presentan, en cambio, una mayor incidencia de molestias gastrointestinales. Las *alquilaminas*, menos sedantes, como la **clorfeniramina** y la **tripolidina,** pueden provocar con cierta frecuencia efectos estimulantes centrales. Las *piperazinas* presentan, en conjunto, una duración de acción algo más prolongada que la de los grupos anteriores, con una capacidad sedante algo menor que la de las etilendiaminas, aunque este aspecto varía en función de cada producto.

Los derivados *fenotiazínicos* unen a su accción anti-H_1 la actividad anticolinérgica, antiserotonérgica e, incluso, antidopaminérgica. Su parentesco con los neurolépticos es evidente, por lo que pueden producir cuadros graves de depresión central (hipotensión, hipotermia y depresión respiratoria) en personas sensibles, por sobredosificación o cuando se asocian con otros fármacos depresores. La **prometazina,** con actividad anticinetósica, y la **trimeprazina** (alimemazina) se utilizan con bastante frecuencia, incluso para usos que nada tienen que ver con la acción H_1, como estados infantiles de irritación, tos e insomnio.

Por lo que respecta a los *antihistamínicos de segunda generación,* la mayoría pertenece a la familia de las *piperidinas*. La molécula que inició este nuevo tipo de antihistamínicos no sedantes fue la **terfenadina,** cuyo uso está muy restringido en la actualidad debido a sus reacciones adversas cardiovasculares (v. apartado 5). Tras ella han ido apareciendo otros productos con perfil farmacológico similar, como la **loratadina,** la **ebastina** la **mizolastina** y la **azatadina.** Más recientemente se desarrolló la estrategia de utilizar como fármacos algunos de sus metabolitos activos, como es el caso de la **fexofenadina** y la **desloratadina,** metabolitos de la terfenadina y la loratadina, respectivamente. Por otra parte, también existen antihistamínicos de segunda generación pertenecientes a otras familias químicas, como la **cetirizina,** metabolito de la piperazina hidroxizina, su enantiómero R **levocetirizina,** la **mequitazina** (fenotiazina) o la **rupatadina** (que presenta, además, capacidad antagonista del PAF). Como ya se ha comentado, la capacidad sedante o anticolinérgica de todos estos fármacos es mínima, por lo que suelen ser de elección en tratamientos prolongados. Sin embargo, a dosis altas y en algunos pacientes no puede descartarse la aparición de un mínimo grado de sedación.

La **cinarizina** y la **flunarizina** tienen, además, acción vasodilatadora en algunos territorios porque bloquean el canal de Ca^{2+} y reducen la respuesta vasoconstrictora a la despolarización y a la acción de ciertas sustancias vasoconstrictoras (v. cap. 37). La **ciproheptadina** y el **pizotifeno** son fármacos activos sobre los receptores serotonérgicos, empleados fundamentalmente en el tratamiento de la migraña (v. apartados II, E y III).

4. Características farmacocinéticas

Todos se absorben bien por vía oral, pero la biodisponibilidad suele ser inferior al 50% porque la mayoría están sometidos a un elevado fenómeno de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan habitualmente a las 2-3 h. En la tabla 20-3 se resumen las características de los principales preparados, cuyos niveles se han medido con métodos suficientemente sensibles. El metabolismo hepático es abundante para la mayor parte de los antihistamínicos, a través del citocromo P450, fundamentalmente de la subfamilia CYP3A4. Este aspecto es de especial interés, dado que puede condicionar la aparición de trastornos del ritmo cardíaco, muy infrecuentes pero graves, tras la administración de diversos antihistamínicos, fundamentalmente pertenecientes a la segunda generación (v. apartado 5). En este sentido, el hecho de que muchos de los metabolitos producidos por estos fármacos sean activos desde el punto de vista farmacológico y tengan un grado de metabolismo hepático mucho menor, está abriendo nuevas perspectivas terapéuticas con un mejor perfil de seguridad: ya se han mencionado los casos de cetirizina, fexofenadina y desloratadina; en la tabla 20-3 se incluyen otros metabolitos con actividad terapéutica identificada.

Los antihistamínicos de segunda generación se caracterizan por no atravesar la BHE y presentar una duración de acción entre 12 y 24 h, lo que permite, en la mayoría de los casos, una sola administración diaria. Los antihistamínicos H_1 atraviesan la barrera placentaria, lo que obliga a utilizarlos con precaución en caso de embarazo o sospecha de éste.

5. Reacciones adversas

Son abundantes y relativamente frecuentes, si bien dependen del grupo al que cada antihistamínico pertenece y de la sensibilidad individual. En el caso de los antihistamínicos de primera generación, las más frecuentes corresponden a la acción en el SNC y al bloqueo colinérgico, si bien con el uso continuado se desarrolla cierto grado de tolerancia a la acción sedante.

Tabla 20-3. Características farmacocinéticas de antihistamínicos H_1

	$t_{máx}$(h)	Duración de acción (h)	$t_{1/2}$(h)	V_d(L/kg)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo activo
Primera generación						
Difenhidramina	2-4	3-6	3-5	3-7	85-98	
Dimenhidrinato	2	4-6	5-10			
Clorfeniramina	2-3	4-6	13-20	3-10	69-72	
Tripolidina	1-3	4-6	3-6	9	90	Acrivastina
Prometazina	2-3	4-6	7-13	13	76-93	
Segunda generación						
Cetirizina	1	12-24	7-10	0,5	88	
Levocetirizina	1	15-24	7	0,4	93	
Ebastina	2-3	12-24	13-15*	3-4	>95	Carebastina
Loratadina	1-2	24	8-15	120	97	Desloratadina
Desloratadina	2-3	24	27	49	83-87	
Terfenadina	1-2	12-24	16-20*	3	98	Fexofenadina
Fexofenadina	2-3	12	5-10	6	60-70	

* Incluido su metabolito activo.

a) En el sistema nervioso puede aparecer:

α) Somnolencia, sedación, cansancio, debilidad, ataxia, hiporreflexia, conducta delirante (en particular en ancianos) y coma.

β) Acúfeno, vértigo, diplopía, visión borrosa y dilatación de pupilas.

γ) Insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores y parestesias; no son infrecuentes en los niños los síntomas excitadores.

δ) *Convulsiones*.

b) En el aparato digestivo: náuseas, molestias epigástricas (en especial las alquilaminas), vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea.

c) La acción anticolinérgica provoca sequedad de boca, nariz y garganta, disuria, polaquiuria y retención urinaria.

d) En el aparato cardiovascular: taquicardia, hipertensión o hipotensión (sobre todo las fenotiazinas que produzcan bloqueo α-adrenérgico). En la última década se han acumulado pruebas sobre la relación entre la administración de antihistamínicos, sobre todo del tipo no sedante, y la aparición, muy poco frecuente, de una arritmia taquicardizante ventricular caracterizada por una prolongación del intervalo electrocardiográfico QT *(torsade des pointes)*. Aunque inicialmente la presencia de esta arritmia se describió en casos de sobredosis de astemizol (ya retirado) y terfenadina, posteriormente se identificó su aparición en algunos pacientes que tomaban conjuntamente terfenadina y ciertos antibióticos macrólidos. En el momento actual se acepta que, en determinadas circunstancias, esta reacción adversa podría asociarse al consumo de otros antihistamínicos, fundamentalmente de segunda generación. El mecanismo molecular más claramente implicado en esta alteración de la repolarización ventricular parece ser el bloqueo del canal rectificador tardío de K^+ IKr, cuya subunidad α es codificada por el gen *HERG*.

Teniendo en cuenta la afinidad de los diversos antihistamínicos por este canal, podría sugerirse un mayor riesgo de inducción de *torsade des pointes* para terfenadina, en tanto que la probabilidad de producir esta arritmia sería más baja con otros antihistamínicos de segunda generación, como ebastina, y algo menor todavía con los metabolitos activos recientemente introducidos (levocetirizina, fexofenadina, desloratadina). Sin embargo, la relevancia de este hecho es sólo relativa, dado que la concentración plasmática es un factor determinante en este caso —cualquier incremento podría conducir a un aumento de la fijación al canal— y que la incidencia descrita para esta reacción adversa con cualquier antihistamínico, realmente baja, dificulta realizar un análisis comparativo fiable. Por todo ello resulta conveniente, al utilizar cualquiera de estos antihistamínicos, considerar con rigor las circunstancias que pueden facilitar la aparición de la arritmia. La más importante es, sin duda, la reducción del metabolismo hepático de estos fármacos llevado a cabo por CYP3A4, con la consiguiente acumulación de la molécula. Además de la existencia de un fracaso hepático, es especialmente importante evitar la asociación del antihistamínico con fármacos que bloquean este sistema enzimático (v. cap. 5) como los macrólidos eritromicina o claritromicina o el antimicótico ketoconazol. La presencia de hipopotasemia (especialmente en el caso de tratamiento con diuréticos), arritmias ventriculares previas o insuficiencia cardíaca son también factores predisponentes. La cuidadosa consideración de estas circunstancias debe permitir minimizar los riesgos arritmógenos, de baja incidencia, pero de potencial gravedad, de estos fármacos.

e) En ocasiones muy infrecuentes han aparecido leucocitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. En aplicación *tópica* a menudo producen reacciones de hipersensibilidad y de fotosensibilidad dérmica.

6. Antihistamínicos en asociación con otros fármacos

Con mucha frecuencia los antihistamínicos se asocian con gran variedad de otros productos en preparados antigripa-

les y anticatarrales, en los que no falta un analgésico menor, a veces un sedante o un opioide menor (codeína) y un simpaticomimético (fenilefrina, seudoefedrina o fenilpropanolamina). De hecho, varios antihistamínicos (de primera generación) sólo están comercializados en productos que contienen estas asociaciones.

El antihistamínico carece de eficacia como tal, pero sus acciones sedante y secante pueden ser sintomáticamente beneficiosas. La ingestión no controlada de estos productos de alto consumo es peligrosa porque: *a)* suele desconocerse su composición completa; *b)* favorecen la sedación, el sopor y el aturdimiento; *c)* asociados con alcohol potencian esta acción depresora; *d)* en niños, la asociación de antihistamínico y simpaticomimético puede ser excitante, y *e)* la necesidad de mantener controlado un síntoma (p. ej., el malestar o la fiebre) obliga a ingerir el resto de los productos.

7. Aplicaciones terapéuticas

En la tabla 20-2 se indican las dosis y el ritmo de administración, referidos sólo a la forma habitual oral *en el adulto;* en ocasiones existen preparados de liberación lenta cuya eficacia se prolonga. Muchos de los productos presentan formas parenterales para situaciones urgentes.

7.1. Procesos de carácter alérgico

Los antihistamínicos H_1 se utilizan con gran frecuencia en procesos de tipo alérgico exudativo. Su efecto es fundamentalmente paliativo, restringido a la supresión de los síntomas derivados de la acción de la histamina liberada, sin actuar sobre la reacción antígeno-anticuerpo. Por lo tanto, su eficacia depende del grado en que la histamina contribuya a la patogenia y la sintomatología de la afección. En términos generales se prefiere utilizar fármacos de segunda generación, debido a su menor efecto sedante; desde el punto de vista de eficacia, no hay diferencias claras entre los diversos fármacos cuando se usan a dosis equipotentes.

En la *rinitis* y la *conjuntivitis* alérgicas, de carácter estacional, los antihistamínicos H_1 siguen siendo el grupo farmacológico de administración oral con una mejor relación entre beneficio y riesgo. Alivian la rinorrea, el estornudo y el picor de ojos, nariz y garganta; no mejoran, en cambio, la congestión nasal. Como los síntomas son más intensos a primera hora de la mañana, se recomienda tomar un preparado de acción prolongada al acostarse. Aunque la vía oral es la más usada, algunos antihistamínicos (v. tabla 20-2) muestran eficacia en aplicación tópica. Son menos útiles en las *rinitis perennes*, dado que en estos cuadros predomina el componente congestivo. En las *rinitis catarrales y gripales*, su pretendida eficacia se debe sólo a la acción anticolinérgica que reduce la rinorrea.

En la *urticaria aguda* actúan particularmente sobre el picor y menos sobre el edema. En la *urticaria crónica idiopática*, la utilidad de los antagonistas H_1 es algo menor, debiendo utilizarse preparados exentos de acción sedante. No deben administrarse en las *urticarias físicas.*

En las *dermatitis atópicas*, así como en ciertos tipos de *dermatitis de contacto,* su utilidad radica en el alivio del prurito intenso. Este efecto parece que se debe fundamentalmente a la acción sedante, por lo que deben emplearse antihistamínicos «clásicos» con marcado componente de sedación. La aplicación dérmica repetida suele provocar reacciones locales de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

En el *angioedema* su eficacia es variable. Si es grave por afectar a la laringe, es necesario recurrir inicialmente a adrenalina subcutánea, seguida de hidrocortisona, en infusión intravenosa, y un antihistamínico por vía intramuscular a dosis en el límite superior de su intervalo.

En las *reacciones anafilácticas*, si son graves y amenazan la vida del paciente, es necesario recurrir de entrada a la adrenalina y el cortisol; en las menos graves, los antihistamínicos H_1 sirven para controlar la urticaria, el edema y el picor; pueden prevenir la hipotensión, pero una vez que ésta se ha desarrollado, su efecto es escaso. Su eficacia es también escasa en el broncoespasmo, porque en la reacción pulmonar intervienen otros muchos mediadores. Solos, o asociados a corticoides, sirven para prevenir las reacciones a inyecciones de medios de contraste, reacciones alérgicas a fármacos diversos o a transfusiones sanguíneas. También alivian los síntomas agudos de las picaduras de insectos.

En la *enfermedad del suero* mejoran las lesiones urticariales y edematosas, pero no influyen sobre la artralgia o la fiebre. Son poco eficaces en las alergias alimentarias.

La utilidad de los antihistamínicos H_1 en el asma bronquial es, en general, limitada. Sin embargo, algunos de ellos han mostrado cierta eficacia, sobre todo en combinación con otros fármacos antiasmáticos. Los antihistamínicos que presentan actividad inhibidora de la liberación de histamina, como el ketotifeno, deben considerarse de forma algo diferente (v. cap. 41).

7.2. Procesos de carácter no alérgico

Se utilizan en el tratamiento de las *cinetosis,* el *vértigo* y los *vómitos* de otro origen (v. cap. 43) y como *hipnóticos (*v. capítulo 27). Se encuentran incluidos en múltiples preparaciones anticatarrales y fórmulas de antitusígenos (v. apartado 7).

C. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2

1. Concepto, estructura y mecanismo de acción

Son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la histamina sobre los receptores H_2. Los primeros mantenían el anillo imidazólico de la histamina, pues se creía que era esencial para mantener la afinidad por el receptor H_2; a este grupo pertenecen el primero que fue utilizado de forma generalizada, la **cimetidina,** y la **oxmetidina.** Poste-

riormente aparecieron nuevos fármacos en los que este anillo no se mantiene, como la **ranitidina,** la **famotidina,** la **nizatidina** y la **roxatidina** (fig. 20-1).

2. Acciones farmacológicas

2.1. Relacionadas con el antagonismo H_2

Por su capacidad de bloquear específicamente los receptores H_2 de la mucosa gástrica, su principal acción es controlar la secreción gástrica. Todos ellos muestran igual eficacia, si bien la ranitidina, la nizatidina y la oxmetidina son 4-10 veces más potentes que la cimetidina para inhibir la secreción gástrica en la especie humana, y la famotidina es 7,5 veces más potente que la ranitidina: la CI_{50} de la famotidina es de 13 ng/mL, frente a los 165 ng/mL de la ranitidina y los 780 ng/mL de la cimetidina. Inhiben la secreción de jugo gástrico, tanto la estimulada por histamina como por gastrina y pentagastrina, y por estimulación colinérgica de carácter endógeno o exógeno.

Este bloqueo de tan amplia gama de estímulos indica que o bien la histamina es la vía final común por la que las diversas influencias químicas o neurógenas estimulan la célula parietal para que segregue hidrogeniones, o bien existe una influencia sinérgica mutua entre receptores histamínicos, colinérgicos y gastrínicos, de forma que la inhibición sobre uno de ellos repercute en una reducción de la actividad derivada de la activación de los demás.

Los antihistamínicos H_2 reducen la actividad secretora gástrica, tanto en condiciones basales como la estimulada durante las fases neurogénica, mecánica y química de la digestión. Inhiben igualmente la secreción estimulada durante situaciones de *shock*, períodos de estrés o por administración de insulina, cafeína y antiinflamatorios no esteroideos. Esta inhibición se manifiesta por una reducción del volumen y de la concentración de hidrogeniones y por una disminución correlativa de pepsina. La reducción de la concentración de hidrogeniones puede provocar un aumento de secreción y concentración de gastrina, lo que explicaría los fenómenos de rebote que a veces se observan al suspender la administración del antihistamínico H_2.

Inhiben también los demás efectos debidos a estimulación de receptores H_2: la parte de vasodilatación e hipotensión que corresponde al componente H_2, así como la estimulación inotrópica y cronotrópica del corazón.

2.2. Otras acciones farmacológicas

La cimetidina ocupa los receptores androgénicos, desplazando de ellos a la dihidrotestosterona. En tratamientos prolongados puede producir impotencia y ginecomastia (varones) o galactorrea (mujeres). Otros antihistamínicos H_2 carecen de estas acciones.

En el capítulo 44 se exponen las características farmacocinéticas y las aplicaciones terapéuticas de los antihistamínicos H_2.

D. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_3 Y H_4

En los últimos años se han desarrollado diversos fármacos con capacidad de antagonizar selectivamente el receptor H_3. El primero de ellos fue el derivado imidazólico **tioperamida** (fig. 20-1). Más recientemente se han obtenido otros compuestos imidazólicos, como la **clobenpropita,** el **ciproxifano** y el **proxifano.** La búsqueda de una mayor selectividad ha llevado a desarrollar estructuras no imidazólicas, como el *A304121* y el *GT2331.* Aunque existen abundantes datos experimentales que sugieren que el antagonismo de estos receptores podría resultar de interés terapéutico en los trastornos cognitivos, ninguna de estas moléculas ha mostrado eficacia clínica contrastada. Es importante resaltar que los receptores H_3 presentan una actividad constitutiva elevada, lo que se traduce en que algunos de estos antagonistas se comportan, en función de la respuesta estudiada, como agonistas inversos o incluso como ligandos proteánicos, como es el caso del proxifano (v. cap. 2).

Por lo que se refiere al subtipo H_4, su alta homología estructural con el receptor H_3 dificulta el desarrollo de ligandos totalmente específicos. Dada la localización de este subtipo en células de estirpe hematopoyética y su demostrada participación en la mediación de algunos fenómenos implicados en la reacción inflamatoria, se ha propuesto que el antagonismo de este receptor podría ser de interés en el tratamiento de algunos procesos inflamatorios y alérgicos, incluyendo el asma. El desarrollo y la ulterior evaluación de antagonistas selectivos, como el *JNJ7777120,* permitirá comprobar esta hipótesis.

E. INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA

1. Derivados de la khellina

El **cromoglicato disódico** es una bis-cromona (fig. 20-1), derivado sintético de una cromona presente en la *khellina,* principio activo de la planta *Ammi visnaga* que posee propiedades broncodilatadoras. El **nedocromilo** es un compuesto con propiedades químicas y biológicas similares a las del cromoglicato.

1.1. Acciones farmacológicas

Estos fármacos no poseen acciones broncodilatadoras por sí mismos, ni antagonizan la broncoconstricción producida por la histamina u otros mediadores, pero profilácticamente impiden el broncoespasmo provocado por agentes alergénicos; para ello es necesario que actúen antes de que lo haga el alergeno. Impiden la desgranulación y la liberación de mediadores formados en los mastocitos, provocadas por los antígenos y otros estímulos liberadores; así se impide la liberación de histamina, leucotrienos y 5-HT. Esta acción protectora, sin embargo, no es común a todos los tejidos ni a todas las especies. En seres humanos muestra buena actividad en el tejido pulmonar, pero no en la piel.

La capacidad del cromoglicato disódico para impedir la liberación de histamina en el mastocito pulmonar humano parece que se debe a la interferencia con el papel del Ca^{2+} en este proceso. Por una parte,

facilita la fosforilación de una proteína de membrana que podría originar la inhibición de la entrada de Ca^{2+}; por la otra, el cromoglicato podría formar complejos con los iones calcio, bloqueando el canal. Sin embargo, estos efectos se producen a concentraciones elevadas, superiores a las que generan broncodilatación. El nedocromilo ejerce acciones similares a concentraciones más bajas, y, además, presenta ciertos efectos antiinflamatorios directos.

1.2. Características farmacocinéticas

El cromoglicato apenas se absorbe por vía oral; como es muy poco soluble, hay que aplicarlo por inhalación para que actúe en la zona bronquial. Su penetración a lo largo del árbol traqueobronquial mejora si previamente se administra un broncodilatador. La semivida del producto en el pulmón es de 35-50 min. La fracción que pasa a la circulación sistémica a partir de lo depositado en el epitelio bronquial y de lo deglutido (el 50-80% de lo inhalado puede quedarse en la boca y la faringe) se elimina por la orina y la bilis sin metabolizar. El nedocromilo, de acción más rápida, también se aplica por inhalación.

1.3. Reacciones adversas

En general son bien tolerados, aunque una dosis alta puede resultar irritante y producir *per se* broncoconstricción. Se han descrito algunas reacciones alérgicas. Pueden provocar sequedad de garganta y tos irritativa.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En el *asma bronquial* de tipo alérgico y en el provocado por ejercicio físico tienen valor profiláctico cuando se administran en inhalación (v. cap. 41). En las *rinitis alérgicas* se utiliza una solución al 2%, cuatro veces al día. En las *alergias alimentarias* muestra cierto valor profiláctico cuando se administra por vía oral 30-60 min antes de la ingestión de la comida.

2. Otros productos

El **ketotifeno** es un potente antihistamínico H_1 que muestra cierta capacidad para inhibir la liberación de histamina y otros mediadores en mastocitos. Se ha sugerido que actuaría por inhibición de la fosfodiesterasa, por impedir la entrada de Ca^{2+} o por interferir en la liberación de leucotrienos, pero su mecanismo exacto no se conoce bien.

Diversos estudios en la especie humana muestran la dificultad para definir en qué grado la actividad antialérgica clínica es consecuencia de la inhibición de la liberación de mediadores o la expresión de su poderosa acción antihistamínica. Su principal ventaja es la aplicabilidad por vía oral y su principal inconveniente la frecuente sedación que produce. Se utiliza en el asma bronquial de carácter alérgico (v. cap. 41), en las rinitis y conjuntivitis, y en las alergias alimentarias sobre todo cuando las manifestaciones son dérmicas o bronquiales. La dosis recomendada es 1-2 mg dos veces al día.

Otros antihistamínicos a los que también se ha atribuido cierta capacidad de inhibir la liberación de histamina son **azatadina, mequitazina, cetirizina** y **azelastina.**

II. FARMACOLOGÍA DE LA 5-HIDROXITRIPTAMINA Y DE LOS ANTISEROTONÍNICOS

A. 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA)

1. Localización, biosíntesis y metabolismo

La 5-hidroxitriptamina (también conocida como 5-HT o serotonina) es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamino (fig. 20-4), que fue aislada e identificada en el plasma en 1948 y en el tejido enterocromafín del intestino en 1952. Se localiza y es sintetizada en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y en las neuronas serotonérgicas del SNC, mientras que en las plaquetas sólo se almacena por un mecanismo de transporte activo.

La síntesis se produce a partir del aminoácido L-triptófano que proviene de la dieta y es captado por la célula (fig. 20-4); sufre un primer proceso de oxidación en el C5 del anillo indólico mediante la *triptófano hidroxilasa,* que lo convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP); éste es el paso limitante de la cadena de síntesis. Posteriormente, el 5-HTP es descarboxilado en la cadena lateral mediante la *L-aminoácido descarboxilasa* y convertido en 5-hidroxitriptamina. La serotonina es almacenada en estructuras vesiculares que la protegen de enzimas intracelulares, como la monoaminooxidasa (MAO). La 5-HT se encuentra unida a trifosfato de adenosina (ATP) y cationes divalentes.

De las *células enterocromafines,* la 5-hidroxitriptamina puede ser liberada por diversos estímulos: nerviosos, químicos (p. ej., la gastrina) y mecánicos (compresión). La 5-HT pasa así a la sangre, donde es captada por el hígado y el endotelio vascular, en especial el pulmonar; allí es transformada por la MAO y la aldehído-deshidrogenasa en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La fracción que escapa de esta captación es incorporada activamente en las plaquetas, de las que es liberada cuando éstas sufren el proceso de agregación, que puede ser provocado por muy diversos agentes (v. cap. 45).

En el SNC, las neuronas serotonérgicas sintetizan también su propia 5-HT a partir del L-triptófano (fig. 20-5); precisamente la enzima triptófano hidroxilasa constituye el marcador específico de dichas neuronas con la técnica inmunohistoquímica. La 5-HT queda almacenada en vesículas que la protegen de la acción de la MAO intraneuronal.

La amina es liberada en la terminación nerviosa por despolarización y entrada de Ca^{2+} en el terminal sináptico; una vez liberada, parte actúa sobre receptores, parte difunde al espacio extracelular y parte es recaptada por la propia terminación nerviosa; esta recaptación puede ser inhibida por diversos fármacos (v. apartado II, H). La 5-HT es metabolizada sucesivamente por la MAO sobre todo del subtipo A y por la aldehído deshidrogenasa para convertirse en 5-HIAA que difunde al espacio extracelular y al líquido cefalorraquídeo. El sistema serotonérgico dentro del SNC está constituido por los somas neuronales alineados de forma bilateral en varios núcleos en la línea media del tronco cerebral, los cuales son denominados núcleos del rafe, y por sus proyecciones (v. cap. 25).

Es frecuente el hallazgo de células que contienen simultáneamente 5-HT junto con sustancias peptídicas con potencial función transmisora. Se han localizado neuronas que contienen 5-HT junto con sustancia P, con TRH o con alguna encefalina; también las células enterocromafines contienen 5-HT junto con sustancia P y motilina (v. tabla 13-1).

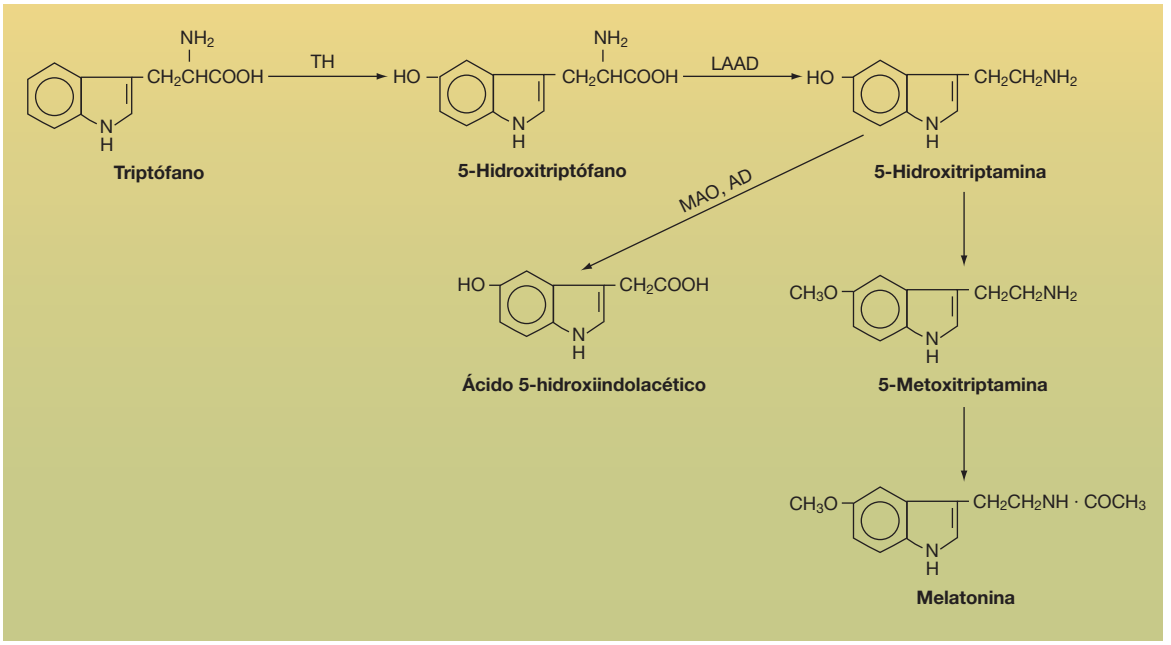


Figura 20-4. Síntesis y metabolismo de la 5-hidroxitriptamina. AD: aldehído deshidrogenasa; LAAD: L-aminoácido aromático descarboxilasa; TH: triptófano hidroxilasa.

En la *glándula pineal,* la 5-HT es sintetizada localmente para servir como precursor de la *melatonina,* hormona con una amplia actividad endocrina por su capacidad de actuar de modo especial sobre el hipotálamo (fig. 20-4; v. caps. 25 y 27).

2. Receptores serotonérgicos y mecanismos de acción

2.1. Subtipos de receptores

En los primeros ensayos farmacológicos realizados con órganos periféricos aislados, en especial el intestino, se diferenciaron dos tipos de respuestas a la 5-HT: la bloqueada por morfina y la bloqueada por dibenamina; así se introdujo la primera clasificación de receptores serotonérgicos M y D.

La aplicación de técnicas bioquímicas y funcionales, así como los estudios de clonación molecular identificaron hasta siete tipos de receptor 5-HT, aunque para alguno de ellos el perfil farmacológico y funcional no está aún bien caracterizado: son los denominados 5-HT_1 a 5-HT_7. Además, la existencia de diferentes perfiles farmacológicos de afinidad ha permitido identificar cinco subtipos de 5-HT_1 (de 5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}) y tres de 5-HT_2 (tabla 20-4).

La caracterización de los diversos miembros de esta familia de receptores 5-HT se complementa, en la mayoría de los casos, con la identificación de fármacos agonistas y antagonistas relativamente selectivos para cada uno de los tipos y subtipos (tabla 20-4).

Junto a la 5-HT, algunas aminotetralinas, como la 8-OH-DPAT y las azaspirodecandionas, como la buspirona, son agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1A}, mientras que los triptanos son un ejemplo de agonista específico de los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. También se dispone de antagonistas totalmente selectivos para estos subtipos de receptores 5-HT_1. En la especie humana, los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} presentan una fuerte homología tanto por lo que se refiere a su secuencia de aminoácidos como a su perfil farmacológico y localización. Sin embargo, existen diversos datos que indican que la presencia del subtipo 5-HT_{1D} es relativamente escasa, y que con frecuencia se coexpresa en forma de dímero con el subtipo 5-HT_{1B}.

El DOI y la α-4-metil-5-HT son agonistas de los subtipos 5-HT_2 (el antiguo D), mientras que la ketanserina es un antagonista selectivo de esta familia, en especial del subtipo 5-HT_{2A}. Los derivados ergóticos metisergida y metergolina se comportan como antagonistas 5-HT_1 y 5-HT_2. En cuanto a los receptores 5-HT_3, que parecen corresponderse con el antiguo subtipo M, su agonista específico es la 2-metil-5-HT y entre sus antagonistas se encuentra el ondansetrón. Diversas benzamidas, como la cisaprida (v. cap. 43) y benzimidazolonas, como el BIMU8 parece que actúan como agonistas sobre el receptor 5-HT_4. Por último, muy recientemente han comenzado a desarrollarse ligandos selectivos para los subtipos 5-HT_6, como es el caso del antagonista SB399885, y 5-HT_7 con el desarrollo del antagonista SB269970 (tabla 20-4).

En cuanto a la localización de los diversos receptores serotonérgicos, los 5-HT_1 se encuentran preferentemente en diversas áreas del SNC. Los subtipos 5-HT_{1A} (hipocampo, núcleos del rafe, septo y corteza) y 5-HT_{1B} (ganglios de la base, sustancia negra y corteza) son predominantes en la especie humana (v. cap. 25). Fuera del SNC se encuentran receptores 5-HT_1 en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y en la pared de ciertos vasos.

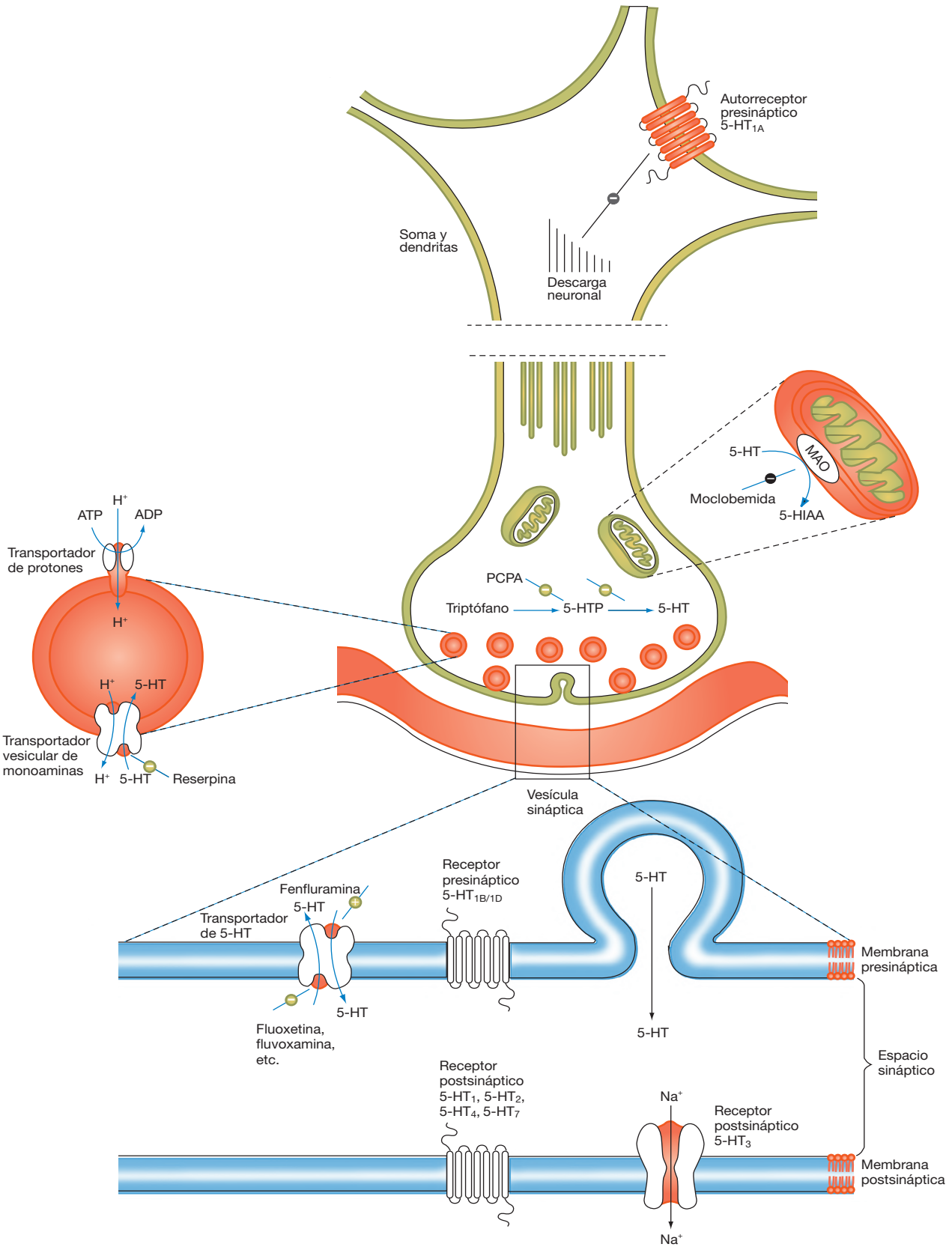


Figura 20-5. Neurona y sinapsis serotonérgica con los principales mecanismos de síntesis, liberación, captación y activación de receptores. Véase el texto. 5-HT: 5-hidroxitriptamina; 5-HTP: 5-hidroxitriptófano; PCPA: paraclorofenilalanina. (Modificado de Feldman et al., 1997.)

Tabla 20-4. Características farmacológicas y localización de los diversos tipos de receptores serotonérgicos

Tipo[a]	Agonistas	Antagonistas	Localización	Proteína G acoplada
5-HT_1				$G_{i/o}$
5-HT_{1A}	8-OH-DPAT Buspirona	WAY100635	SNC (hipocampo, corteza y rafe) Vasos	
5-HT_{1B}	Sumatriptán L694247	SB224289[d]	SNC (ganglios basales, sustancia negra y corteza) Vasos	
5-HT_{1D}	Sumatriptán	BRL15572[e]	SNC	
5-ht_{1E}	5-HT[b]	—	SNC	
5-HT_{1F}	LY334370	—	SNC	
5-HT_2				
5-HT_{2A}	DOI α-metil-5-HT	Ketanserina MDL 100907	SNC (corteza, ganglios basales) Vasos Músculo liso Plaquetas	$G_{q/11}$
5-HT_{2B}	BW723C86	RS127445	Tubo digestivo (fundus gástrico) Vasos	
5-HT_{2C}	DOI mCPP	Mesulergina[d] RS102221	SNC Plexos coroideos	
5-HT_3	SR57227 2-Metil-5-HT	Ondansetrón Zacoprida	SNC (área postrema) Plexos entéricos Terminaciones vegetativas y sensitivas	No acoplado a proteína G (canal para cationes)
5-HT_4	Benzamidas BIMU8	GR113808	SNC Aparato digestivo	G_s
5-ht_5				
5-ht_{5A}	5-CT	—	SNC?	$G_{i/o}$
5-ht_{5B}[c]	—	—	?	?
5-ht_6[b]	5-CT	SB399885	SNC	G_s
5-HT_7[b]	5-CT	SB269970[d]	SNC (tálamo, hipotálamo) Tubo digestivo Vasos	G_s

[a] Los subtipos de receptor identificados molecularmente para los que aún no se ha establecido con claridad un significado funcional se denominan con letra minúscula (recomendación de la IUPHAR).
[b] No existen agonistas específicos para este subtipo.
[c] No existen agonistas ni antagonistas selectivos para estos subtipos.
[d] En ciertas circunstancias se comporta como agonista inverso.
[e] Agonista parcial.

Los receptores 5-HT_{2A} se hallan tanto en el SNC (sobre todo en corteza y ganglios basales), como en tejidos periféricos, especialmente en fibras musculares lisas (vasculares, traqueales, gastrointestinales y uterinas) y en las plaquetas. El subtipo 5-HT_{2B} se encuentra en el tubo digestivo, mientras que los plexos coroideos son extraordinariamente ricos en receptores 5-HT_{2C}. Los receptores 5-HT_3 se localizan periféricamente en los plexos nerviosos entéricos, en las terminaciones nerviosas vegetativas y en terminaciones nerviosas sensitivas; también están presentes en el SNC, sobre todo en ciertas áreas del tronco encefálico. En cuanto a los receptores 5-HT_4, se ha descrito su existencia tanto en el cerebro como en el tracto gastrointestinal, donde desempeñan un importante papel regulatorio. Los receptores 5-HT_6 se distribuyen preferentemente en el cerebro, en tanto que el subtipo 5-HT_7 se encuentra distribuido, además de en el SNC (fundamentalmente tálamo e hipotálamo), en el tubo digestivo y en la pared vascular (tabla 20-4). La información disponible sobre el subtipo 5-ht_5, tanto farmacológica como de localización, es muy escasa.

Debe señalarse que para varios de los subtipos de receptor 5-HT identificados, se ha descrito la existencia de diversas isoformas moleculares, ya sea por fenómenos de edición alternativa de ARN o de *splicing* diferencial.

2.2. Consecuencias de la activación

Con la excepción del subtipo 5-HT_3, todos los demás receptores 5-HT están acoplados a proteínas G, compartiendo el patrón en torno a siete dominios transmembrana. La estimulación de los subtipos de receptor 5-HT_1, así como la del 5-ht_{5A}, está asociada a la inhibición de la adenilil ciclasa, con la correspondiente reducción de AMPc. Además, la activación de los autorreceptores 5-ht_{1A} genera hiperpolarización neuronal, a través del incremento de la permeabilidad al K^+. La activación de los subtipos 5-HT_2, produce estimulación del metabolismo de los fosfoinosítidos, y existe una relación directa entre su activación y la movilización de Ca^{2+} intracelular, tanto en las células musculares lisas como en las plaquetas (tabla 20-4). Los subtipos 5-HT_4, 5-HT_6 y 5-HT_7 están ligados positivamente a la adenilil ciclasa. El receptor 5-HT_3 está asociado a un canal para cationes, entre ellos Na^+. Su activación produce una rápida despolarización (véase cap. 3).

A nivel sináptico se pueden distinguir receptores 5-HT presinápticos y postsinápticos. La activación de receptores presinápticos en el rafe, fundamentalmente del tipo 5-HT_{1A}, inhibe la actividad neuronal tanto bioeléctrica como neuroquímica (reducción de la velocidad de recambio). Además, en la especie humana los receptores 5-HT_{1B} cerebrales se comportan como autorreceptores en diversas regiones terminales (fig. 20-5).

Los receptores serotonérgicos pueden sufrir procesos de *desensibilización:* la aplicación crónica de fármacos antidepresivos, tanto los de naturaleza tricíclica como los llamados atípicos y los inhibidores de la MAO (v. cap. 32), provoca una reducción en el número de receptores, más evidente en los del tipo 5-HT_2.

3. Efectos farmacológicos y significado funcional

Las posibles implicaciones funcionales de los subtipos 5-ht_{1E}, 5-ht_{5A} y 5-ht_{5B} no se conocen, por lo que no se incluyen en la descripción de los efectos farmacológicos de la 5-HT.

3.1. Sistema cardiovascular

Las acciones de la 5-HT sobre los vasos son extraordinariamente complejas debido a los múltiples sitios en que puede actuar. En la gran mayoría de los territorios produce vasoconstricción, tanto arteriolar como venosa: en territorios cerebrales, viscerales y cutáneos; no obstante, también produce vasodilatación arteriolar, por ejemplo en la circulación muscular y en la cutánea. El efecto neto de la 5-HT en un lecho vascular concreto estará, pues, determinado por el equilibrio entre sus acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Cuando se estudia la acción de la 5-HT sobre tejido vascular aislado, predomina la respuesta contráctil, lo que indicaría que la acción de la 5-HT sería vasoconstrictora.

En gran medida, la acción vasoconstrictora es de naturaleza 5-HT_{2A}, puesto que es específicamente bloqueada por los antagonistas de estos receptores, como la ketanserina, pero en algunos territorios, entre ellos ciertos vasos craneales, este efecto vasconstrictor no está ligado a la activación de receptores 5-HT_2, sino que depende de la unión de la 5-HT a sitios 5-HT_1. Además, en ciertas condiciones es posible observar una acción vasodilatadora, que la 5-HT puede ejercer en algunos territorios, ya sea por activación de receptores 5-HT_{1A} que median la liberación de factores relajantes endoteliales, receptores 5-HT_7 extensamente distribuidos por el territorio vascular, o bien por inhibición de la liberación de noradrenalina, lo que genera una respuesta dilatadora.

Además, la 5-HT tiene la capacidad de potenciar la acción vasoconstrictora tanto de noradrenalina como de otros agentes que contraen la fibra vascular, como la angiotensina II o la PGF_2. Este mecanismo contribuye igualmente a facilitar la acción vasoconstrictora de la amina.

Por último, tiene cierta capacidad de activar directamente los α-adrenoceptores.

En el corazón, la 5-HT ejerce cierta acción inotrópica y cronotrópica positivas secundaria a la liberación de noradrenalina por estímulo 5-HT_{1A}. Además, puede producirse una bradicardia acompañada de hipotensión por respuesta refleja vagal (5-HT_3) (v. apartado 3.5).

Por todo este conjunto de acciones cardiovasculares, se ha propuesto que la 5-HT puede actuar como mediador en: *a)* la regulación del flujo sanguíneo en determinados territorios; *b)* la hemostasia (v. también apartado 3.3); *c)* diversos fenómenos patológicos con componente vasoespástico, como el espasmo coronario de la angina variante, el vasoespasmo cerebral consecutivo a la hemorragia subaracnoidea o la enfermedad vascular periférica; *d)* los cambios vasculares que acompañan a la migraña, fundamentalmente la vasodilatación de arterias craneales, y *e)* la hipertensión arterial.

El posible papel de la 5-HT en la hipertensión arterial es de especial interés. El tono serotonérgico presor al parecer está incrementado en la hipertensión. Entre los mecanismos propuestos para producir dicho incremento se encuentran la potenciación del efecto vasoconstrictor 5-HT_2, la reducción de la capacidad vasodilatadora directa o indirecta de la 5-HT, la mayor disponibilidad de 5-HT circulante e, incluso, un efecto de tipo central, dependiente de la activación de receptores en el tronco encefálico.

3.2. Órganos con fibra muscular lisa no vascular

En la pared *gastrointestinal* produce fenómenos de contracción y de relajación; la contracción se debe a la estimulación directa de receptores 5-HT_2 en fibras musculares (5-HT_{2A} en el intestino y 5-HT_{2B} en el fundus) y a la estimulación de terminaciones nerviosas en el músculo intestinal y esofágico muy ricos en receptores 5-HT_4 y en neuronas ganglionares a través de receptores 5-HT_3 (v. cap. 43). Este efecto se aprecia de manera especial en el cuadro intestinal del síndrome carcinoide. En músculo liso *bronquial,* la 5-HT también produce contracción por activación de receptores 5-HT_2.

3.3. Agregación plaquetaria

En la especie humana, la serotonina provoca agregación plaquetaria primaria, reversible, mediada por la activación preferente de receptores 5-HT_{2A}. Estas zonas de interacción son diferentes de las responsables de la captación de 5-HT por parte de las plaquetas. Pero, además, la serotonina es capaz de aumentar de manera notable su capacidad agregante plaquetaria en la especie humana si las plaquetas han sido sensibilizadas previamente con concentraciones umbrales de otros factores proagregantes: adenosín difosfato, noradrenalina, colágeno, etc.; la agregación así producida es irreversible.

3.4. Sistema nervioso central

La 5-HT actúa como neurorregulador de diversas funciones. Su actividad puede ser inmediata, de carácter fásico, en cuyo caso se comportaría como neurotransmisor clásico, pero también puede ejercer una acción moduladora, más mantenida, modificando la acción de otros transmisores. El sistema serotonérgico, ampliamente distribuido por todo el SNC (v. cap. 25), parece que está implicado en las siguientes funciones: control eferente de la sensibilidad dolorosa (5-HT_1); regulación del sueño, la posición y el tono postural (5-HT_1 y 5-HT_2); actividad de los ganglios basales (5-HT_1 y 5-HT_2); regulación de funciones vegetativas, como la presión arterial y la actividad respiratoria (5-HT_1); regulación endocrina, que comprende la secreción de ACTH, hormonas gonadotropas, hormona del crecimiento y prolactina (5-HT_1 y 5-HT_2), y control del apetito (5-HT_{2C}) y control central de la actividad emética (5-HT_3).

Reviste especial interés, por su trascendencia patógena, la implicación de la neurotransmisión serotonérgica en la esfera psíquica. Está bien demostrada la participación de la 5-HT en el control de la ansiedad, especialmente mediante los receptores 5-HT_{1A} situados en di-

versas áreas de carácter límbico y, en mucha menor medida, los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_3 y 5-HT_6. Asimismo, la implicación de la 5-HT cerebral en la patogenia de la depresión es un elemento indiscutible al analizar esta enfermedad (v. cap. 32). Por último, existen ciertos datos que sugieren la participación del sistema serotonérgico, a través de diversos tipos de receptores (5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_6 y 5-HT_7) en la regulación de la actividad cognitiva y en la fisiopatología de ciertos estados psicóticos. De hecho, la mayoría de los antipsicóticos atípicos combinan la capacidad de bloqueo de receptores dopaminérgicos con el antagonismo de alguno de estos receptores 5-HT (v. cap. 31).

3.5. Sistema nervioso periférico

Estimula terminaciones sensitivas de diversos tipos. En las sensoriales puede originar sensación dolorosa; en las vegetativas provoca reflejos respiratorios y cardiovasculares del tipo de Bezold-Jarish, con hipotensión por vasodilatación, bradicardia y apnea. Estas acciones están mediadas por receptores 5-HT_3.

B. AGONISTAS 5-HT_1

1. Agonistas parciales 5-HT_{1A}

Estos fármacos presentan, por una parte, una acción activadora sobre los receptores 5-HT_{1A} presinápticos en el soma de las neuronas serotonérgicas del rafe, que determina una reducción de la actividad serotonérgica central, y, por la otra, una acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en diversas áreas del cerebro. La acción ansiolítica característica de estos fármacos parece que guarda una estrecha relación con el efecto inhibidor de la transmisión 5-HT.

La **8-OH-dipropilaminotetralina** (8-OH-DPAT) fue la primera molécula identificada como agonista específico de los receptores 5-HT_{1A}. Pero la relevancia clínica de este grupo radica en la actividad ansiolítica de las azaspirodecanadionas, como la **buspirona**, la **ipsapirona** y la **gepirona**.

Las propiedades específicas relacionadas con la acción ansiolítica de estos fármacos, en especial de la buspirona, así como sus aplicaciones terapéuticas se exponen en el capítulo 27.

2. Agonistas 5-HT_{1B}/$_{1D}$/$_{1F}$: triptanos

El fármaco prototipo inicial de este grupo es el **sumatriptán**. Más recientemente se han incorporado a la actividad terapéutica compuestos como el **zolmitriptán, naratriptán, almotriptán, rizatriptán, eletriptán** y **frovatriptán.**

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Los triptanos son fármacos que presentan un importante efecto antimigrañoso. Están relacionados estructuralmente con la 5-HT (fig. 20-6) y muestran una clara actividad agonista sobre diversos subtipos de receptor 5-HT_1. La acción fundamental de estos fármacos consiste en un efecto vasoconstrictor del territorio arterial carotídeo que afecta, entre otros vasos, al árbol arterial meníngeo, la arteria cerebral media y la arteria basilar. Esta respuesta vascular, mediada por los receptores 5-HT_{1B}, es la máxima responsable de la reversión de la vasodilatación leptomeníngea característica de la migraña (v. apartado III) y tiene lugar sin afectar de forma relevante al flujo sanguíneo periférico y, por lo tanto, la presión arterial. Existen otros mecanismos que también contribuyen a la mejoría del ataque de migraña: la inhibición de la inflamación estéril del árbol vascular, mediada por el estímulo de receptores 5-HT_{1D} localizados en las terminaciones sensoriales del trigémino, y la acción sobre los núcleos troncoencefálicos responsables del control central del dolor y de los síntomas digestivos de la migraña: esta acción, que sólo ejercen los triptanos que atraviesan bien la BHE, depende también de receptores 5-HT_{1D}.

Se ha propuesto que la estimulación por los triptanos del subtipo de receptor serotonérgico 5-HT_{1F}, localizado pre y postsinápticamente en el sistema trigémino vascular, puede contribuir también a la acción antimigrañosa.

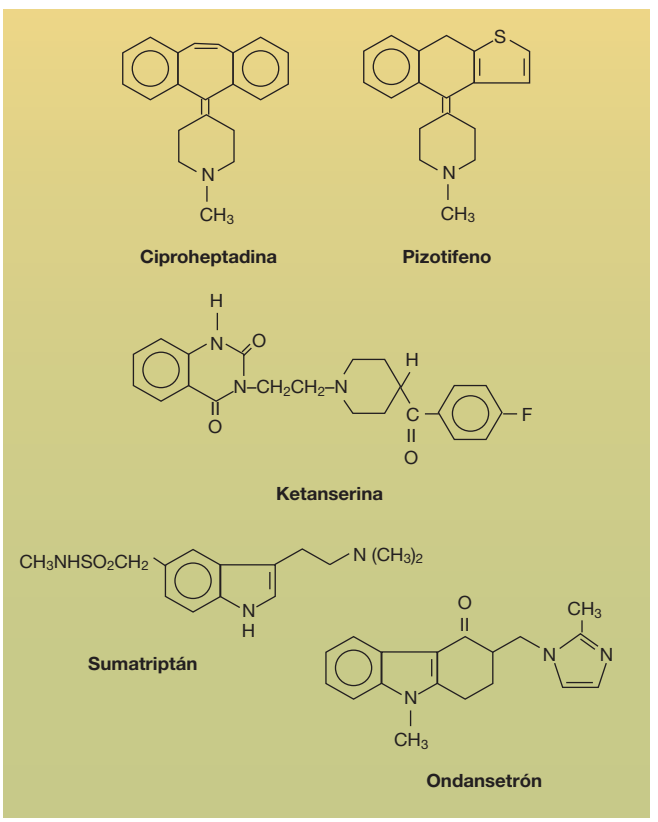


Figura 20-6. Estructura química de diversos agonistas y antagonistas serotonérgicos.

2.2. Características farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de los triptanos se recogen en la tabla 20-5. Por lo que se refiere al sumatriptán, este fármaco se absorbe por vía oral, pero con una biodisponibilidad baja, en tanto que por vía subcutánea es absorbido rápidamente y muestra una eficacia más constante. El sumatriptán no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y su efecto máximo aparece de 1 a 3 h después de su administración oral. Aunque este fármaco existe en formulación rectal y nasal, ello no supone una mejora clara de su cinética. Frente a este perfil del primer fármaco desarrollado en el grupo, los triptanos que han ido apareciendo posteriormente mejoran de forma parcial algunas de sus limitaciones farmacocinéticas (biodisponibilidad, acceso al SNC) (tabla 20-5).

2.3. Reacciones adversas

En líneas generales, la toxicidad de los triptanos es baja. Tras la administración oral pueden producirse náuseas, sensación de mareo, parestesias o rubor facial, así como sensación de tirantez en algunas regiones del cuerpo, incluida la opresión torácica. La administración subcutánea de sumatriptán puede causar dolor local. En general, estos síntomas son de carácter leve y de baja incidencia. Se ha comprobado que las reservas iniciales en torno a la posible vasoconstricción, sobre todo a nivel coronario, inducida por los triptanos no estaban justificadas, salvo en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. En todo caso, la vasoconstricción inducida por esta familia es claramente menor que la que provocan los ergóticos, también utilizados en el tratamiento de la migraña (v. apartado III). Los efectos secundarios de tipo cardiovascular parecen ser menores para los nuevos fármacos de esta familia.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Los triptanos constituyen el primer tratamiento realmente específico para el *ataque de migraña*. Las pautas y dosis a seguir para los diversos fármacos del grupo se desarrollan en el apartado III.

En el tratamiento agudo de la *cefalea en racimos* se emplea sumatriptán por vía subcutánea a la dosis de 6 mg.

C. ANTAGONISTAS 5-HT$_1$

Aunque se han desarrollado antagonistas específicos de receptores 5-HT$_{1A}$ y 5-HT$_{1B/1D}$, sus efectos farmacológicos se encuentran todavía en fase de estudio experimental.

D. ANTAGONISTAS 5-HT$_2$

1. Ketanserina

Es un derivado quinazolínico (fig. 20-6) prototipo de los potentes y selectivos bloqueantes de los receptores 5-HT$_2$, sobre todo el subtipo 5-HT$_{2A}$. Además presenta actividad antihistamínica H_1 y anti-α_1. Produce *vasodilatación* y ejerce una *acción hipotensora*, resultado del bloqueo de receptores 5-HT$_{2A}$ y α_1-adrenoceptores en la fibra muscular lisa vascular. En la hipertensión arterial, la ketanserina reduce la resistencia vascular periférica, la presión de la arteria pulmonar y las presiones de llenado de ambos ventrículos. La caída es más clara en la presión diastólica que en la sistólica. Cuando el descenso de la presión es brusca, puede aparecer taquicardia refleja. Mejora el flujo sanguíneo de la microcirculación periférica. La acción antihipertensora de la ketanserina presenta mayor grado de eficacia en las personas de edad avanzada. También presenta actividad *antiagregante plaquetaria* y en el músculo bronquial bloquea la actividad constrictora de la 5-HT. Por vía oral su biodisponibilidad es del 50%, con un $t_{máx}$ que oscila entre 0,5 y 4 h. Se une a proteínas plasmáticas en más del 90%. Su semivida de eliminación terminal es de unas 10-12 h. Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, vértigo, mareo, somnolencia, debilidad, náuseas y sed. En muy pocas ocasiones se han descrito alguna reacción alérgica y elevaciones temporales de las transaminasas hepáticas.

En la *hipertensión esencial* se utiliza comenzando con dosis de 20 mg por vía oral de una a tres veces al día, doblando la dosis si tras el primer mes de administración no ha habido respuesta satisfactoria. Su utilización es escasa y ya no está disponible en España.

Tabla 20-5. Características diferenciales y dosis de los triptanos[a]

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	$t_{máx}$(h)	$t_{1/2}$(h)	Metabolito activo	Penetración en SNC	Respuesta[b] en migraña (%)	Dosis (mg) y vía
Almotriptán	80	1,5	3	No	++	65	12,5-25, oral
Eletriptán	50	1	50	Sí	+++	60	40, oral
Frovatriptán	22-30	2-4	26	No	±	46	2,5, oral
Naratriptán	74	3	5,5	No	++	48	2,5-5, oral
Rizatriptán	40	1	2	Sí	++	71	10, oral
Sumatriptán	14-30	1,5-2,5	2	No	±	60	50-100, oral 6, s.c.
Zolmitriptán	39	1,5	2,5	Sí	++	65	2,5-5, oral

[a] Por vía oral.
[b] Tasa de respuesta a las 2 h.

E. ANTISEROTONÉRGICOS INESPECÍFICOS

Dentro de este grupo deben distinguirse dos grupos: los antipsicóticos atípicos y los antiserotonérgicos propiamente dichos.

1. Antipsicóticos atípicos

Son fármacos con perfil mixto: antagonistas de receptores serotonérgicos, preferentemente 5-HT_2, y dopaminérgicos; representan una alternativa ya consolidada en el tratamiento de la esquizofrenia (v. cap. 31). A este grupo pertenecen la *clozapina*, la *risperidona*, la *quetiapina*, la *olanzapina* y la *ziprasidona*, entre otros.

2. Antiserotonérgicos inespecíficos

Son sustancias que bloquean competitivamente la acción de la 5-hidroxitriptamina sobre los receptores 5-HT_1, 5-HT_2 y, en menor medida, sobre otros subtipos. Se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

a) Su actividad antiserotonérgica sobre los receptores es diferente en los sistemas periféricos y en el SNC. Así, por ejemplo, la LSD inhibe la actividad de la 5-HT en modelos periféricos, mientras que imita su acción en ciertas neuronas.

b) El espectro de afinidad frente a receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 es variable (tabla 20-6).

c) Muchos de ellos se comportan como agonistas parciales y muestran cierta actividad intrínseca cuando se administran solos.

d) La mayoría no tiene selectividad exclusiva por los receptores 5-HT, sino que muestra afinidad por otros receptores; incluso esta afinidad puede acompañarse de cierta actividad intrínseca, comportándose igualmente como agonistas parciales (tabla 20-6). Así, por ejemplo, son antagonistas H_1 la ciproheptadina y el pizotifeno; son agonistas parciales noradrenérgicos y dopaminérgicos, en diverso grado, los derivados ergóticos (metisergida, LSD, etc.), y es anticolinérgica la ciproheptadina.

Tabla 20-6. Afinidad de los antagonistas serotonérgicos inespecíficos por diversos receptores

	5-HT_1	5-HT_2	5-HT_7	HT_1	α_1	DA	AC
Ciproheptadina	+	+++	++	++++	++	++	+++
LSD	+++	+++	++		++	+++	
Metisergida	++	+++	++		0	++	
Mianserina	0	+++	+	++++	+	+	
Pizotifeno	++	+++		+++			++
Risperidona	+	+++	+++	++	+++	++	0

3. Ciproheptadina

Posee cierta semejanza estructural con los antihistamínicos con núcleo fenotiazínico (fig. 20-6). Ejerce propiedades antagonistas puras sobre receptores serotonérgicos, histamínicos H_1 y muscarínicos, como se aprecia en la tabla 20-6. En consecuencia, actúa como fármaco antihistamínico y antiserotonérgico.

Sobre el *hipotálamo* estimula el apetito, ya que promueve la actividad de ciertas neuronas del hipotálamo lateral e inhibe neuronas glucosensibles del hipotálamo ventromedial; puede reducir la secreción de hormona del crecimiento. Como otros muchos antihistamínicos, tiene una clara acción *sedante*.

Es metabolizado en su mayoría, preferentemente por glucuronidación. Su acción antialérgica dura unas 6 h.

Produce las reacciones adversas propias de los antihistamínicos (v. apartado I, B, 5). Utilizada como antihistamínico, debe controlarse el aumento del apetito y de peso. A dosis altas puede llegar a provocar alucinaciones, depresión o estimulación del SNC, así como efectos atropínicos.

En las *reacciones alérgicas*, la dosis es de 4-8 mg, tres veces al día, sin sobrepasar los 32 mg/día. Para *estimular el apetito*, la dosis es de 16-32 mg/día. Para controlar el síndrome de *dumping* posgastrectomía, la dosis es de 4 mg, 1-2 h antes de las comidas.

También se utiliza en las *cefaleas vasculares* (v. apartado III).

4. Metisergida

4.1. Acciones farmacológicas

Es un alcaloide ergótico perteneciente al grupo de los derivados amino de las amidas del ácido lisérgico (v. figura 17-2). Como ocurre con muchos de los derivados ergóticos, presenta una afinidad variable por receptores serotonérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos, si bien predomina su afinidad por los serotonérgicos, 5-HT_2 y, en menor medida, 5-HT_1 (tabla 20-6). La actividad intrínseca varía según el órgano y el receptor que se considere, comportándose como un agonista parcial. De este modo, su efecto dependerá de la afinidad por el receptor en un órgano determinado, de su actividad intrínseca a este nivel y de la existencia previa de 5-HT.

En los *vasos arteriales*, la metisergida ejerce por sí misma acciones constrictoras, mientras que antagoniza la acción constrictora de la 5-HT, mediada por receptores 5-HT_2. En el *útero*, en cambio, la metisergida muestra predominantemente su acción antagonista de la 5-HT.

En el *SNC*, la metisergida ocupa ambos tipos de receptores serotonérgicos y en localización presináptica y postsináptica. En estudios de microiontoforesis se aprecia su actividad agonista parcial, ya que muestra la capacidad tanto de imitar las acciones de la 5-HT como de bloquearlas. Sin embargo, el bloqueo 5-HT_2 es aquí predominante. Su papel de agonista parcial sobre receptores 5-HT_2 y 5-HT_{1D} en el SNC y en sus territorios vasculares contribuye a la acción antijaquecosa. No ejerce otros efectos ergotamínicos, como la vasoconstricción de carácter α-adrenérgico y la acción oxitócica.

La metisergida se absorbe bien por vía oral; su semivida de eliminación es de 2,7 h en la fase α y de 10 h en la fase β.

4.2. Reacciones adversas

De origen digestivo: pirosis, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento. De carácter vascular: parestesias y calambres musculares, por vasoconstricción. De carácter neurológico: inestabilidad, mareo, confusión, excitación, somnolencia y, muy rara vez, reacciones psicóticas. La más grave, pero muy infrecuente, es la fibrosis inflamatoria localizada en diversos sitios: pleuropulmonar, retroperitoneal, endocardio y coronarias. Es evitable si se toman precauciones.

4.3. Aplicaciones terapéuticas

Su principal aplicación es en la profilaxis de la migraña, si bien su uso ha sido postergado por otros fármacos más inocuos, como los bloqueantes β-adrenérgicos y los antagonistas del calcio. Las pautas terapéuticas se describen en el apartado III.

Está contraindicada en casos de úlcera péptica, embarazo, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica y tromboflebitis.

5. Pizotifeno

5.1. Acciones farmacológicas

Es un compuesto tricíclico semejante a la ciproheptadina y a los antidepresivos imipramínicos (fig. 20-6). Posee acciones antiserotonínicas y antihistamínicas, y ligera actividad anticolinérgica. Sin embargo, sobre los receptores 5-HT se comporta como agonista parcial, al igual que la metisergida; de ahí que su actividad antimigrañosa sea explicable por los mecanismos expuestos en el apartado 3.1. Al igual que la ciproheptadina, aumenta el apetito.

La absorción en el tracto gastrointestinal es lenta e incompleta, con un $t_{máx}$ de 5-7 h. El V_d es grande, de 6,9 L/kg, y su fijación a proteínas es del 89%. La semivida biológica es de 26 h.

5.2. Reacciones adversas

Destacan la somnolencia y el aumento de apetito, que provocará un aumento de peso en las primeras semanas de tratamiento, pero estos efectos pueden disminuir al prolongarse el tratamiento. Efectos más inconstantes son: náuseas y vómitos, taquicardia, sequedad de boca y espasmos intestinales; los mareos, el vértigo y la visión borrosa pueden obligar a suspender la medicación; puede producir también dolor muscular y pesadez de piernas.

5.3. Aplicaciones terapéuticas

En la profilaxis del ataque de migraña su utilización puede ser una alternativa a la de la metisergida. Su eficacia alcanza al 70% de los pacientes (v. apartado III). También se emplea para aumentar el apetito.

F. ANTAGONISTAS 5-HT_3

1. Características químicas

Algunos de estos fármacos son de estructura benzamídica (**zacopride** y **metoclopramida**), en tanto que otros responden a otras estructuras químicas **(ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, palonosetrón)** (fig. 20-6).

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La acción farmacológica fundamental de estos fármacos es la capacidad para evitar las náuseas y los vómitos, especialmente los causados por quimioterapia anticancerosa o por radioterapia. El mecanismo de esta acción antiemética reside en el bloqueo de los receptores 5-HT_3, tanto centrales en la zona quimiorreceptora del área postrema, como periféricos, en las aferencias vagales del tracto gastrointestinal alto. El manejo terapéutico y las peculiaridades de estos fármacos como antieméticos se exponen en el capítulo 43. Se ha propuesto la utilización de antagonistas 5-HT_3 en el tratamiento del síndrome de colon irritable; en este caso, el mecanismo de acción se debería a la estimulación de los receptores localizados a nivel intestinal sobre las aferencias primarias de la médula espinal.

G. FÁRMACOS 5-HT_4

Las benzamidas **(cinitaprida, cleboprida, cisaprida)** se comportan como agonistas totales o parciales de los receptores 5-HT_4, además de ejercer efectos antidopaminérgicos y anti-5-HT_3. La acción agonista sobre los receptores 5-HT_4 de la pared digestiva es la responsable de la acción procinética de las benzamidas, cuyas características se estudian con detalle en el capítulo 43.

En los últimos años se han propuesto posibles nuevas indicaciones terapéuticas para el agonismo 5-HT_4, para las cuales se están desarrollando moléculas con estructura no benzamídica. Entre dichas indicaciones se encuentran: el tratamiento del síndrome de colon irritable en el que el agonista parcial *tegaserod* demostró cierta eficacia sobre los síntomas de los cuadros de colon irritable con predominio de estreñimiento, si bien ha sido recientemente retirado por problemas cardiovasculares, y la posibilidad de que el estímulo de estos receptores puede inducir una respuesta antidepresiva rápida, como sugieren datos experimentales con el RS 67333.

H. FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE RECEPTORES 5-HT_6 Y 5-HT_7

Algunos datos sugieren que el antagonismo del receptor 5-ht_6 podría ser una diana de interés farmacológico en el campo de la depre-

sión y del deterioro cognitivo. Muy recientemente se han empezado a desarrollar antagonistas selectivos de este subtipo, por lo que aún no es posible calibrar la relevancia terapéutica de este tipo de moléculas.

La situación con respecto a los receptores 5-HT_7 es relativamente similar, aunque el desarrollo de antagonistas selectivos es algo anterior en este caso. Se encuentran en fase de estudio algunas moléculas de potencial interés, como es el caso del *SB269970*. Entre las posibles dianas terapéuticas de estos fármacos podrían encontrarse la patología depresiva, los trastornos que cursan con ansiedad, los trastornos del ritmo circadiano y la migraña.

I. MODIFICADORES DE LA SÍNTESIS Y DE LA LIBERACIÓN DE 5-HT

1. Inhibidores de la síntesis

La **paraclorofenilalanina** es un derivado de la fenilalanina que inhibe con relativa especificidad la triptófano hidroxilasa, aunque a dosis elevadas afecta también a la tirosina hidroxilasa. Su acción es ejercida sobre el SNC y las células enterocromafines.

La **paracloroanfetamina** es un derivado clorado de la anfetamina que inhibe la triptófano hidroxilasa en el SNC y no en células enterocromafines. Además, libera la 5-HT de las terminaciones e inhibe su recaptación. Inicialmente produce excitación central por activación de sistemas dopaminérgicos.

La **fenfluramina** es un derivado fluorado de la feniletilamina. Tiene una acción compleja: inicialmente aumenta la velocidad de recambio de la 5-HT y luego la disminuye. Pueden sumarse fenómenos de liberación de 5-HT, estimulación de receptores, inhibición de recaptación e inhibición de síntesis. En conjunto, el contenido de 5-HT disminuye. Ha dejado de utilizarse como reductora del apetito (v. cap. 55).

2. Inhibidores de la recaptación de 5-HT

Un conjunto de fármacos, utilizados en su mayoría como agentes antidepresivos (v. cap. 32), se caracterizan por fijarse selectivamente al transportador específico de 5-HT localizado en la membrana presináptica e inhibir su recaptación activa. Algunos de ellos pueden inhibir también la recaptación de tipo I de noradrenalina. Los más selectivos para la inhibición de 5-HT son: **clorimipramina, amitriptilina, mianserina, fluvoxamina, fluoxetina** y **paroxetina.**

3. Fármacos que destruyen la terminación serotonérgica

Los más conocidos son la **5,6** y la **5,7-dihidroxitriptamina.** Su mecanismo debe ser parecido al de la 6-hidroxidopamina en las terminaciones catecolaminérgicas.

4. Fármacos que aumentan la formación de 5-HT

Son los precursores de su síntesis: el **triptófano** y el **5-hidroxitriptófano.** Su administración estimula la síntesis en las neuronas serotonérgicas. El 5-HTP se absorbe bien por vía oral y penetra en la BHE, pero al igual que ocurre con la L-dopa, es ampliamente descarboxilado en los sistemas periféricos, por lo que puede mejorar su biodisponibilidad si se asocia a benserazida o carbidopa. Sus posibilidades terapéuticas se dirigen a elevar la actividad serotonérgica en el tratamiento del dolor crónico, de algunos síndromes depresivos y de la mioclonía postanóxica. No tiene eficacia alguna en el síndrome de Down.

5. Inhibidores del metabolismo de la 5-HT

Corresponden a los inhibidores de la MAO, especialmente la MAO de tipos A **(clorgilina)** y B **(selegilina)** (v. caps. 16, 30 y 32).

III. FARMACOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

A. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos que desencadenan un episodio de migraña no se conocen todavía de forma exhaustiva. Sin embargo, los avances de los últimos años, tanto desde el punto de vista de la biología molecular como del desarrollo farmacológico, han permitido mejorar su conocimiento. Por una parte, se sabe que un porcentaje importante de los casos de migraña se relacionan con la existencia de mutaciones en los genes que codifican la formación de diversos canales y bombas iónicas, entre ellos los canales de calcio tipo P/Q. Por otra parte, desde el punto de vista fisiopatológico, parece claro que el tronco del encéfalo actúa como generador de la crisis migrañosa. La activación troncoencefálica daría lugar inicialmente a la onda de hipometabolismo cortical, responsable del aura que con frecuencia precede a la crisis. Por tanto, la puesta en marcha de la migraña puede considerarse un fenómeno «central», en el cual los aminoácidos excitadores como el glutamato tienen un papel relevante. Aunque no se conoce bien la relación entre el generador troncoencefálico y la onda depresora, se ha propuesto que la activación de los núcleos del rafe (origen de la inervación serotonérgica) y del *locus coeruleus* (punto de partida de importantes vías noradrenérgicas) son elementos clave en el desencadenamiento de la crisis. Como se indicará más adelante, el tratamiento profiláctico de la migraña está dirigido en parte a revertir esta hiperactividad aminérgica central. En una segunda fase, «periférica» y mediada por el sistema trigémino-vascular, tendría lugar una vasodilatación de las arterias cerebrales extracraneales acompañada de una inflamación estéril de dicho árbol vascular secundaria a la liberación local de diversos algógenos, como el péptido CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina).

Debe tenerse en cuenta que los vasos meníngeos reciben inervación del trigémino, de forma que los cambios de tono y de tensión en la pared vascular, así como la acumulación de mediadores químicos de diverso carácter, estimulan las terminaciones sensoriales trigeminales y éstas envían la infor-

mación al núcleo caudal trigeminal. La activación de las fibras trigeminovasculares desencadena respuestas neuronales asociadas con la transmisión de la información nociceptiva. El dolor migrañoso sería, por lo tanto, secundario a la dilatación e inflamación neurogénica de la vasculatura extracraneal. La capacidad de diversos fármacos (ergóticos y agonistas selectivos 5-$HT_{1B/1D/1F}$) para inhibir dicho proceso es la responsable de su utilidad terapéutica en la crisis aguda de migraña.

De todo lo anterior se deduce que la 5-HT tiene un papel importante en la fisiopatología de la migraña, algo que por otra parte era evidente teniendo en cuenta: *a)* los cambios detectados en orina en los metabolitos de este neurotransmisor durante el ataque de migraña, y *b)* la capacidad de diversos fármacos activos sobre sistemas 5-HT para aliviar (o provocar) la sintomatología de la migraña.

Con los conocimientos actuales puede sugerirse que el papel de la 5-HT sería fundamentalmente inductor en la fase central y, en cambio, el estímulo de receptores a nivel vascular sería un mecanismo antimigrañoso en la fase periférica dolorosa de la migraña.

B. TRATAMIENTO

1. Medidas iniciales

Una vez diagnosticado el paciente, el primer paso en el tratamiento es la identificación de posibles factores precipitantes de la migraña. Éstos incluyen el *estrés*, que es el factor personal más importante en el desencadenamiento de la migraña, la ingesta de alcohol y de determinados *alimentos* (chocolate, derivados lácteos, vino tinto, conservas) y la toma de diversos *fármacos*, en particular los estrógenos y algunos anticonceptivos orales y, en menor grado, algunos antiinflamatorios y vasodilatadores, en uso crónico.

2. Tratamiento farmacológico sintomático

El tratamiento sintomático ha de ser administrado cuanto antes. Aunque en algún caso de migraña ligera es suficiente el uso de un analgésico tipo paracetamol (v. cap. 23) junto con medidas de reposo, habitualmente es necesario recorrer a otro tipo de fármacos (tabla 20-7).

2.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Si el *ácido acetilsalicílico* no es suficiente, se recurrirá a *derivados del ácido propiónico*, como el *naproxeno* (a dosis de entre 500 y 1.500 mg por vía oral o rectal) o *ibuprofeno* (hasta 1.500 mg), o a *derivados del ácido acético*, como el *diclofenaco* (50-100 mg, por vía oral o rectal). La farmacología de estos compuestos se analiza con detalle en el capítulo 23. Con frecuencia es necesario asociar un antiemético, como la *metoclopramida* o la *domperidona* (v. cap. 43).

Tabla 20-7. Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña

Sintomático
AINE: ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco
Ergóticos: ergotamina (con cafeína), dihidroergotamina
Agonistas 5-HT_1: sumatriptán

Profiláctico
Antagonistas β-adrenérgicos: atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol
Antagonistas del calcio: flunarizina, nicardipino, nimodipino
Antiepilépticos: valproato, topiramato
Antagonistas serotonérgicos: metisergida, pizotifeno, ciproheptadina
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina

2.2. Triptanos

Si la crisis migrañosa no puede controlarse satisfactoriamente con antiinflamatorios no esteroideos, en la actualidad se considera que los triptanos son el grupo de elección. El mecanismo de acción y los efectos farmacológicos de estos fármacos se han descrito previamente (v. apartado II, B, 2). Las características diferenciales entre los diversos compuestos y las dosis a emplear se recogen en la tabla 20-5. No existen diferencias demasiado notables de eficacia ente los diversos triptanos. El *sumatriptán*, el primero desarrollado dentro del grupo, es el fármaco con el que se tiene mayor experiencia. El *rizatriptán* y *almotriptán* parecen conseguir remisiones más completas. Si la tolerancia es mala, las mejores opciones son *almotriptán* o *naratriptán*. En las crisis incapacitantes, en las que la rapidez del tratamiento es fundamental, el *rizatriptán* es una buena alternativa.

Aunque todos los triptanos muestran niveles de respuesta relativamente similares, el hecho de que un paciente no responda a un triptano no implica que vaya a haber ausencia de respuesta a los demás. Si el primero ensayado no logra el beneficio terapéutico esperado, debe probarse otro. El paso siguiente, en caso de ausencia de respuesta adecuada, consiste en incrementar claramente la dosis del triptano. Si esta pauta tampoco funciona, puede intentarse la modificación de la vía de administración.

Uno de los problemas frecuentes en el tratamiento de las crisis migrañosas es la aparición de recurrencias, es decir, la reaparición del dolor tras haber respondido al tratamiento durante las primeras horas. Aunque no existen grandes diferencias entre los diversos triptanos en cuanto a las tasas de recurrencia, fármacos como el almotriptán y rizatriptán constituyen buenas opciones en pacientes con recurrencias frecuentes.

2.3. Derivados ergotamínicos

Las características generales de esta familia se describen en el capítulo 17. En lo que a su utilidad en la migraña se refiere, su capacidad vasoconstrictora directa, en la que puede desempeñar un papel importante el agonismo sobre recep-

tores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, parece que es el mecanismo fundamental.

Aunque los preparados ergotamínicos se han utilizado de forma muy amplia en el tratamiento de la sintomatología migrañosa, la incidencia de posibles reacciones adversas, junto con el perfil más específico de los triptanos, limitan su uso en el momento actual. En el momento actual los ergóticos se consideran fármacos de segunda elección si los triptanos fracasan. Su uso puede estar bien indicado en pacientes con una baja frecuencia de crisis, sin contraindicaciones, o en aquellos que llevan utilizándolos largo tiempo con respuesta satisfactoria. Al inicio del ataque deben administrarse 2 mg de *ergotamina* (frecuentemente asociada a cafeína en muchos preparados) o *dihidroergotamina*, preferiblemente por vía rectal. La dosis máxima diaria no debe superar los 6 mg/día por vía oral.

2.4. Otros

Cuando existe un estatus migrañoso, a veces hay que recurrir a corticoides como **metilprednisolona** o **dexametasona** (v. cap 52.).

Recientemente se ha propuesto el uso de un antagonista de receptores de CGRP (v. cap. 25), el *olcegepant* (BIBN4096BS), como tratamiento asintomático específico de la migraña. Estos receptores se encuentran ubicados en la pared de los vasos cerebrales y meníngeos, y en neuronas de segundo orden que reciben información de terminaciones del trigémino.

3. Tratamiento farmacológico profiláctico

3.1. Antagonistas β-adrenérgicos

Aunque el mecanismo de la eficacia profiláctica de estos fármacos en la migraña no está claro (bloqueo noradrenérgico, antagonismo 5-HT_1, efectos antiplaquetarios, etc.), su eficacia está comprobada. Están especialmente indicados en pacientes que tengan síntomas de ansiedad y estrés. El **propranolol** (60-120 mg/día, en tres tomas) y el **nadolol** (40-100 mg/día) son los más utilizados. Otras alternativas incluyen **atenolol** y **metoprolol.**

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas y las reacciones adversas generales se estudian en el capítulo 17.

3.2. Antagonistas del calcio

Junto a los bloqueantes β-adrenérgicos, en la actualidad constituyen la primera opción del tratamiento preventivo. El mecanismo que media esta acción no está totalmente claro, pero parece depender fundamentalmente de la reducción de la reactividad vascular y de la interferencia con la liberación de mediadores a nivel trigeminal. Dentro de este grupo farmacológico, cuyas características generales se estudian en el capítulo 37, la **flunarizina,** el **nicardipino** y el **nimodipino** son los compuestos más utilizados en la profilaxis antimigrañosa. Las dosis utilizadas son de 5 mg en toma única nocturna para el primer compuesto, y de 20 y 30 mg cada 8 h para nicardipino y nimodipino, respectivamente.

3.3. Antiepilépticos

En casos resistentes al tratamiento con los antagonistas β-adrenérgicos y los antagonistas del calcio, se puede recurrir a antiepilépticos como el **valproato sódico** (400-1.500 mg/día en dos tomas) o el **topiramato.** La farmacología general de estos fármacos se describe en el capítulo 29.

3.4. Antagonistas 5-HT

Algunos antiserotonérgicos inespecíficos (v. apartado II, E) son útiles en la profilaxis antimigrañosa, si bien sus reacciones adversas han hecho que su uso vaya siendo desplazado en favor de otros grupos farmacológicos. La utilidad de estos fármacos parece radicar en el antagonismo de receptores 5-HT_2 a nivel cerebral, que inhibiría la actividad de la 5-HT en la etapa *central* de la fisiopatología de la migraña.

La **metisergida** (v. apartado II, E, 3) es muy eficaz en la profilaxis de la cefalea vascular. Debe iniciarse el tratamiento lentamente, con 0,5 mg por vía oral para ir aumentando poco a poco hasta alcanzar la dosis de 2-4 mg/día en tres tomas. Debido a su capacidad de provocar reacciones fibróticas, su uso debe reservarse para casos rebeldes y conviene interrumpir durante 1 mes cada 3-6 meses de tratamiento.

El **pizotifeno** es efectivo en un amplio grupo de pacientes, pero su uso está limitado por la tendencia al sobrepeso que produce. La dosis de mantenimiento es de 0,5-1 mg tres veces al día.

3.5. Otros

Los antidepresivos tricíclicos, como **amitriptilina** o **nortriptilina,** así como los ISRS **(fluoxetina, paroxetina)** (v. cap. 32), empleados a dosis bajas, poseen cierta acción preventiva en la migraña.

BIBLIOGRAFÍA

Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Inmunol. 2003;112:15-22.

Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology. 1999;38:1083-152.

Castro ME, Pascual J, Romón T, Del Arco C, Del Olmo E, Pazos A. Differential distribution of [^{3}H]sumatriptan binding sites (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptors) in human brain: focus on brainstem and spinal cord. Neuropharmacology. 1997;36:535-42.

Clancy CE, Kurokawa J, Tateyama M, et al. K^+ channel structure-activity relationships and mechanisms of drug-induced QT prolongation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:441-61.

Corin RE. Nedocromil sodium: a review of the evidence for a dual mechanism of action. Clin Exp Allergy. 2000;30:461-8.

DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrythmias. Clin Ther. 1999;21:281-95.

Dumuis A, Sebben M, Bockaert J. The gastrointestinal prokinetic benzamide derivatives are agonists at the non-classical 5-HT receptor (5-HT_4) positively coupled to adenylate cyclase in neurons. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol. 1989;340:403-10.

Gbahou F, Rouleau A, Morisset S, et al. Protean agonis at histamine H_3 receptors in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci US. 2003;100:11086-91.

Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. Rev Gastroenterol Dis. 2003;3(Suppl 2):S25-S34.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine- current understanding and treatment. N Eng J Med. 2002;346:257-70.

Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. Drugs. 2005;65: 341-84.

Hair PI, Scott LJ. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. Drugs. 2006;66:973-96.

Hoyer D, Hannon JP, Martin GM. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav. 2002;71:533-54.

Kilpatrick GJ, Bunce KT, Tyers MB. 5-HT_3 receptors. Med Res Rev. 1990;4:441-75.

Lagunoff D, Martin TW, Read G. Agents that release histamine from mast cells. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1983;23:331-53.

Lucas G, Rymar VV, Du J, et al. Serotonin$_4$ (5-HT_4) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. Neuron. 2007;55:712-25.

Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT_6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. Pharmacol Ther. 2005;108:320-33.

Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, et al. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor HH4R. Biochem Biophys Res Commun. 2000;279:615-20.

Pascual J, Flórez J. Fármacos antimigrañosos. En: Flórez J, ed. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars Medica; 2007. p. 251-62.

Pascual J. Migraña. Barcelona: Elsevier SA; 2001.

Passani MB, Lin JS, Hancock A, et al. The histamine H_3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:618-25.

Pittala V, Salerno L Modica M, et al. 5-HT_7 receptor ligands: recent developments and potential therapeutic applications. Mini Rev Med Chem. 2007;7:945-60.

Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H_1-receptor-antagonist drugs. N Engl J Med. 1994;330:1663-70.

Wilde MI, Markham A. Ondansetron: a review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. Drugs. 1996;52:773-94.

21 Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas

J.V. Esplugues y M.D. Barrachina

I. EICOSANOIDES

1. Definición y características generales

Esta denominación engloba a un conjunto de sustancias (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, isoprostanos, lipoxinas, etc.), sintetizadas a partir de ácidos grasos poliinsaturados esenciales de 20 átomos de carbono que contienen 3, 4 o 5 enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo-δ-linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico) (fig. 21-1) y ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico.

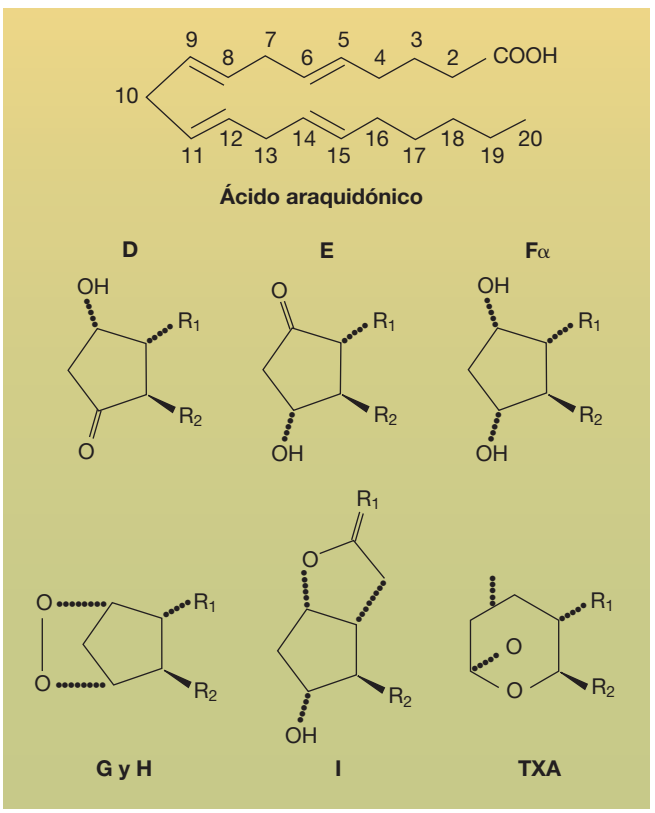


Figura 21-1. Estructuras del ácido araquidónico, de los anillos fundamentales de las prostaglandinas naturales D, E y F, de los endoperóxidos cíclicos G y H, de la prostaciclina (I) y del tromboxano A (TXA).

El *ácido araquidónico* es el precursor más abundante en el ser humano y se ingiere con la dieta o deriva del metabolismo del ácido linoleico. Se almacena formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular y se libera mediante la acción de la fosfolipasa $A_{2\alpha}$ ($PLA_{2\alpha}$) (fig. 21-2), de la cual se han identificado diversas isoformas con propiedades, localizaciones, funciones o requerimientos diferentes: citosólica ($cPLA_{2\alpha}$), secretora ($sPLA_{2\alpha}$), independiente de calcio (*Ca^{2+}-independent $PLA_{2\alpha}$* o $iPLA_{2\alpha}$). También puede ser liberado por la acción de la fosfolipasa C y digliceridolipasa; esta vía no es sensible a los corticoides y sus detalles e importancia son poco conocidos (v. cap. 3 y fig. 3-16). Tras ser movilizado, el ácido araquidónico es rápidamente oxigenado por cuatro sistemas enzimáticos: *a)* la **ciclooxigenasa** (COX), *1 y 2*, de cuya actuación proceden los **prostanoides,** término que engloba las **prostaglandinas** (PG), los **tromboxanos** (TX) y la **prostaciclina** (PGI_2) (fig. 21-2); *b)* las diversas **lipoxigenasas** (LOX), que median la producción, entre otras sustancias, de los **leucotrienos** (LT) y las **lipoxinas** (figura 21-3); *c)* el **citocromo P450,** que origina los denominados productos de la vía de la *epooxigenasa* o *epóxidos*, y *d) la vía del isoprostano*. Con la excepción de los derivados de la vía de la epooxigenasa, los eicosanoides no se almacenan y son sintetizados de forma inmediata en la mayoría de las estructuras biológicas como respuesta a estímulos de naturaleza variada, ejerciendo acciones muy localizadas de gran potencia y variedad.

2. Estructura química y síntesis

Las prostaglandinas, los tromboxanos y las prostaciclinas están formados por un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. La estructura del anillo (fig. 21-1), con diversas sustituciones, es designada por las letras mayúsculas A, B, C, etc.; la posición del OH en el carbono 9 da origen a dos formas: α y β. El subíndice 1, 2 y 3 señala el número de enlaces dobles en las cadenas laterales e identifica el ácido graso precursor; por ejemplo, los derivados del ácido araquidónico forman la serie 2. Los LT son sustancias que carecen de anillo. Su disposición lineal posee los enlaces dobles propios del ácido graso precursor, cuatro en el caso del ácido araquidónico, si bien tres de ellos están dispuestos de manera conjugada. Su nombre deriva de su estructura química y del hecho de que su síntesis mayoritaria tiene lugar en los leucocitos. El sitio de oxidación inicial es el carbono 5, por lo que derivan del ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), y se denominan LTA_4, LTB_4, etc. Existen otros derivados eicosanoides con oxidación en posición 12 (12-HPETE) y 15 (15-HPETE).

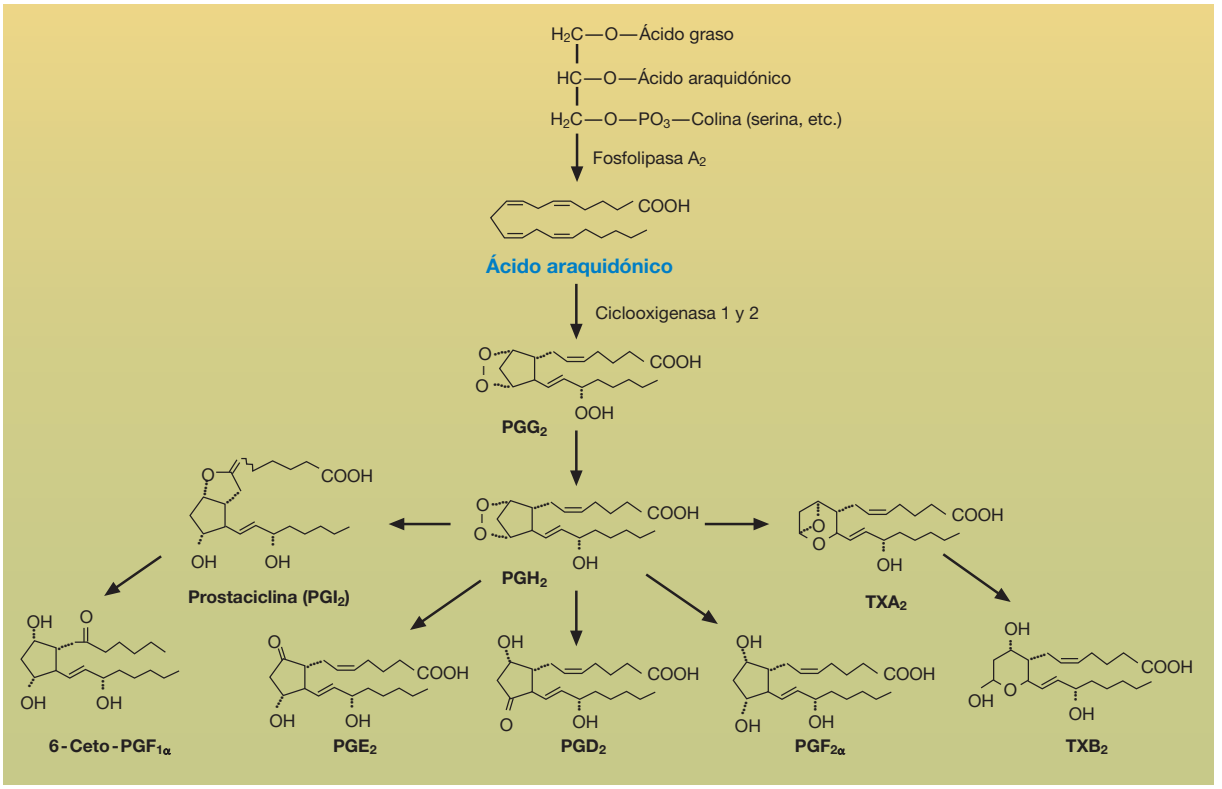


Figura 21-2. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por ciclooxigenación.

2.1. Vía de la ciclooxigenasa

2.1.1. Características de la ciclooxigenasa

La COX, también denominada PGH sintasa, se encuentra en la mayoría de las células de los mamíferos y fue la primera enzima microsómica descrita con capacidad de actuar sobre el ácido araquidónico libre. Se han descrito dos isoformas, la COX-1 y la COX-2, que difieren en su sensibilidad a los distintos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y cuyos aspectos diferenciales se recogen en la tabla 21-1. Ambas presentan una homología del 60%; manifiestan valores similares de K_m, los mismos sitios de unión para el precursor y lo metabolizan mediante mecanismos similares.

Tabla 21-1. Aspectos diferenciales de la COX-1 y la COX-2

	COX-1	Opioides
Regulación	Constitutiva	Inducible
Rango de expresión	Entre 2 y 4 veces	Entre 10 y 80 veces
Expresión en tejidos	En la mayoría: plaquetas, células endoteliales, estómago, músculo liso, riñón, etc.	Próstata, testículos, corteza renal, sistema nervioso central, endotelio, sinoviocitos durante la inflamación. Folículos en momentos previos a la ovulación Puede expresarse en la mayoría de los tejidos, pero requiere la estimulación previa por factores de crecimiento, citocinas, hormonas
Efecto de glucocorticoides	Ningún efecto	Inhiben su expresión
Papel propuesto	Producción de prostaglandinas implicadas en los fenómenos autocrinos y paracrinos de la homeostasia	Producción de prostaglandinas implicadas en: — La inflamación — El crecimiento celular — La regulación de la ovulación

COX-1: ciclooxigenasa 1; COX-2: ciclooxigenasa 2.

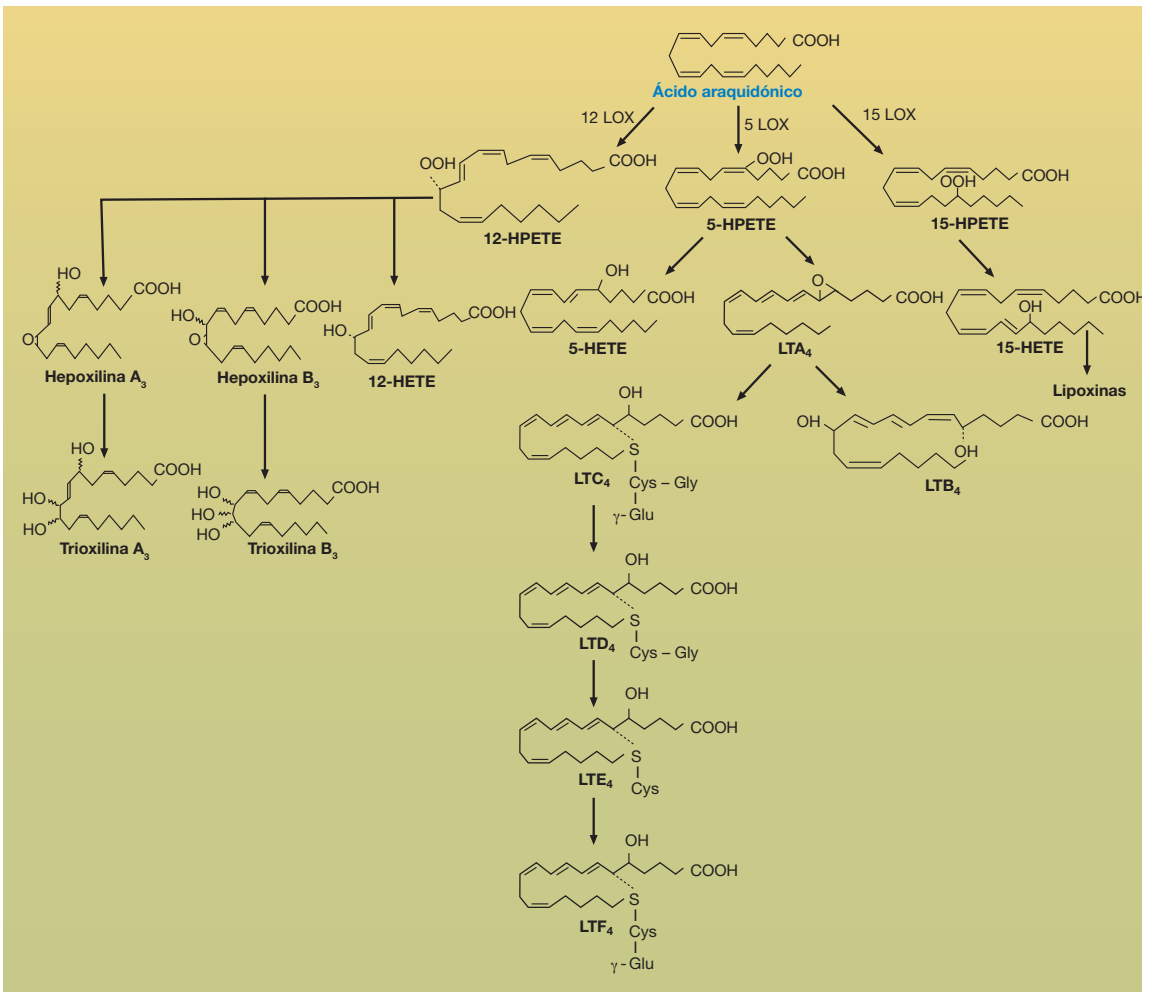


Figura 21-3. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por la acción de las 5, 12 y 15-lipoxigenasas (v. texto).

La COX-1 es una enzima constitutiva encargada de la síntesis de PG implicadas en la homeostasis general y, en consecuencia, está expresada en la mayoría de los tejidos, si bien los niveles de dicha expresión pueden variar entre los distintos tipos celulares. Los valores de esta enzima se mantienen constantes dentro de una misma población celular, aunque pueden aparecer pequeños incrementos (de dos a cuatro veces) por estímulos hormonales o factores de crecimiento.

Originalmente se pensó que la COX-2 estaba localizada en células inflamatorias e inmunológicas, donde su presencia se inducía en respuesta a citocinas, endotoxina, factores de crecimiento, etc., y era responsable de la producción de prostanoides durante la inflamación y el cáncer. Sin embargo, cada día existen más ejemplos de una expresión constitutiva de la COX-2 en riñón, médula espinal, cerebro o endotelio. En este último, la COX-2 media la síntesis de prostaciclina y su inhibición por los coxibs se consideró responsable del incremento de problemas cardiovasculares que acompaña a su administración (v. cap. 23).

Algunos datos sugieren la existencia de un tercer tipo de COX, la COX-3, que sería sensible a paracetamol. Considerada originalmente una variante de la COX-1, más recientemente se piensa que es una isoforma de la COX-2.

2.1.2. Actuación de la ciclooxigenasa

La COX tiene una acción doble sobre el ácido araquidónico (figura 21-2). Primero se encarga de su ciclación y oxigenación, formando la PGG_2, y después reduce la PGG_2 originando la PGH_2. Ambas PG son denominadas de forma genérica endoperóxidos intermedios y, aunque químicamente inestables (semivida de 5 min), poseen una intensa actividad biológica. La mayoría de los tejidos son capaces de sintetizarlos, pero su abundancia relativa o la presencia de uno o varios de sus derivados está determinada por la dotación enzimática particular existente en las células.

A partir de la PGH_2 las *endoperóxido isomerasas* sintetizan PGE_2 y PGD_2, mientras que por reducción se origina $PGF_{2\alpha}$. En algunos tejidos existe una interconversión de PGE_2 en $PGF_{2\alpha}$ catalizada por una 9-cetorreductasa. Las PGA_2, PGB_2 y PGC_2, todas derivadas de las PGE_2, no se producen en condiciones fisiológicas y se supone que son productos de la síntesis química. La PGH_2 también es el origen de dos com-

puestos inestables y muy potentes: el tromboxano A_2 (TXA_2), que se crea por la actuación de la *tromboxano sintetasa* y se metaboliza rápidamente (semivida inferior a 3 min) y de forma no enzimática en el tromboxano B_2 (TXB_2), mucho más estable desde un punto de vista químico, pero también biológicamente mucho menos potente. La prostaciclina o PGI_2 es consecuencia de la actuación de la *prostaciclina sintetasa,* y también se hidroliza con rapidez (semivida inferior a 3 min) en un metabolito inactivo: la 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$.

2.2. Vía de la lipoxigenasa

Las LOX (fig. 21-3) constituyen una familia de enzimas citosólicas encargadas de oxidar (sin ciclar) los ácidos grasos poliénicos a la altura del carbono 5 (5-LOX), 12 (12-LOX) o 15 (15-LOX), formando los correspondientes hidroperóxidos lipídicos: HPETE. La 5-LOX es la más importante y se localiza sobre todo en células que participan en la respuesta inflamatoria, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos.

La LOX necesita ser activada y ello implica su movilización desde el citoplasma hasta la membrana celular, donde, tras unirse a la proteína activadora de la 5-LOX (FLAP), convierte el ácido araquidónico en ácido 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE). El FLAP no tiene actividad enzimática pero incrementa la capacidad de la 5-LOX para interactuar con su sustrato. El 5-HPETE puede ser transformado en ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HETE) o bien en el epóxido 5,6 conocido como leucotrieno A_4 (LTA_4). El LTA_4 tiene una semivida muy corta y, por acción de la leucotrieno-A hidrolasa se convierte en LTB_4 o, conjugándose con glutatión mediante la glutatión-S transferasa, origina el LTC_4. El LTD_4 se crea por la separación del ácido glutámico del LTC_4, y el LTE_4 como consecuencia de la posterior pérdida de glicina. La recuperación siguiente del ácido glutámico es el origen del LTF_4. Las sustancias de reacción lenta liberadas en el curso de las reacciones alérgicas e inmunes, que fueron denominadas SRS-A *(Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)* son una mezcla de LTC_4, LTD_4 y LTE_4, siendo el LTD_4 el compuesto biológico más activo. Al igual que ocurría con las PG, las diferentes poblaciones celulares son capaces de producir LT distintos y, por ejemplo, los eosinófilos humanos producen mayoritariamente LTC_4 mientras que el LTB_4 predomina en los neutrófilos. Las células no leucocitarias carecen de suficiente 5-LOX y FLAP como para sintetizar cantidades relevantes de LT, sin embargo pueden expresar enzimas distales a la síntesis de LTA_4, pudiendo captar este LT del producido por los leucocitos y generar sus metabolitos, en un proceso denominado biosíntesis transcelular.

La actuación de la 12-LOX sobre el ácido araquidónico (fig. 21-3) produce el 12-HPETE, mientras que la 15-LOX (de la cual hay dos isoenzimas) sintetiza el 15-HPETE. Ambas sustancias, mediante la actuación de una peroxidasa o de forma no enzimática, originan los correspondientes 12-HETE y 15-HETE. La actuación de una hidroperoxidasa de ácidos grasos sobre el 12-HPETE puede transformarlo en el grupo de hidroxiepóxidos con actividad biológica conocidos como **hepoxilinas** (A y B). Estas sustancias, de papel fisiológico aún poco estudiado, tienen una vida muy breve y son metabolizadas en un conjunto de ácidos trihidróxidos conocidos de forma genérica como *trioxilinas*. De modo similar, las **lipoxinas,** sintetizadas predominantemente en los neutrófilos, son producto de la acción combinada de 15- y 5-LOX que originan un compuesto inestable, el 5(6)-epóxido-tetraeno que, a continuación puede convertirse en lipoxina A_4 (LXA_4) o lipoxina B_4 (LXB_4) mediante procesos enzimáticos diferentes. Favorecen la resolución del proceso inflamatorio controlando la entrada de neutrófilos, disminuyendo la permeabilidad vascular y facilitando la eliminación de restos celulares y la cicatrización. Algunos patógenos y parásitos las secretan o las modulan para conseguir una reducción en la respuesta inmune que facilite su colonización. Por último, se piensa que algunas de las acciones singulares del ácido acetilsalicílico (AAS) provienen de su capacidad para inducir la síntesis de algunas formas epiméricas de lipoxinas.

2.3. Vía de la epooxigenasa o del citocromo P450

La oxidación del ácido araquidónico catalizada por la enzima citocromo P450 (v. cap. 5) se denomina *vía de la epooxigenasa*. Su acción convierte el ácido araquidónico en, al menos, 4 ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) que pueden ser incorporados a los fosfolípidos de membrana, donde actúan como depósito. Su síntesis puede ser modificada por factores farmacológicos, nutricionales y genéticos; además, su mecanismo de acción y efectos son muy diferentes a los restantes eicosanoides. En particular modulan la función cardiovascular y renal activando los canales de calcio activados por potasio en células de musculatura lisa. Se ha sugerido que los EET pueden actuar como factor hiperpolarizante derivado del endotelio en la circulación coronaria y que su síntesis está incrementada en la hipertensión arterial.

2.4. Isoprostanos

Son estereoisómeros de las PG formados por oxidación directa de los fosfolípidos de membrana mediante mecanismos no enzimáticos, involucrando radicales libres. Son muy abundantes, hasta 10 veces más que las PG. Aunque ejercen múltiples acciones, entre las que destacan las renales, su papel es aún bastante desconocido.

3. Mecanismo de acción y receptores

Los eicosanoides interaccionan con receptores específicos asociados a proteínas G localizados en las membranas de las células cercanas a donde se producen. En el caso de las PG los receptores se denominan de acuerdo con la PG natural por la que muestran mayor afinidad dividiéndose en cinco clases (DP, EP, FP, IP y TP) y diversos subgrupos (ED_1, ED_2, ED_3 y ED_4; DP_1 y DP_2) (tabla 21-2). En la mayoría de los casos, la estimulación de estos receptores activa el sistema adenilil ciclasa, con el consiguiente incremento en los valores de AMPc, o la fosfolipasa C, aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular y diacilgliceroles (v. cap. 3).

Se han caracterizado dos tipos de receptores para los LT, todos asociados a proteínas $G_{q/11}$, y localizados en la membrana de células estructurales e inflamatorias. Los receptores BLT son activados por el LTB_4 y existen dos subtipos BLT_1 y BLT_2. Los receptores Cys LT son activados por los cisteinil leucotrienos (LTC_4, LTD_4 y LTE_4) y también se han descrito dos subtipos: los receptores Cys LT_1, que son bloqueados selectivamente por fármacos como el montelukast, o los receptores Cys LT_2, para los que no existen todavía antagonistas suficientemente selectivos y cuyo mecanismo de transducción de señal todavía no se conoce con exactitud. Algunas acciones de los cisteinil leucotrienos no parecen estar relacionadas con la activación de estos dos tipos de receptores, por lo que existe la posibilidad de otros adicionales no caracterizados todavía.

Los receptores para los derivados de la vía 15-LOX están mucho menos estudiados. Se ha identificado un receptor selectivo para la LXA_4, y sobre el que no actúa la LXB_4, localizado principalmente en el pulmón, los leucocitos y el bazo. Los restantes metabolitos del ácido araquidónico están menos definidos, aunque existen datos sugerentes de receptores específicos para algunos de ellos.

Tabla 21-2. Subtipos de receptores eicosanoides con los ligandos más activos

Receptor y proteína efectora	Prostaglandina más activa
BLT_1	LTB_4
BLT_2	LTB_4
$CysLT_1$	LTD_4
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4
DP_1 (G_s)	PGD_2
DP_2	PGD_2
EP_1 (G_q)	PGE_2
EP_2 (G_s)	PGE_2
EP_3 (G_q/G_s)	PGE_2
EP_4 (G_s)	PGE_2
FP (G_q)	$PGF_{2\alpha}$
IP (G_s)	PGI2
TP_α (G_q)	TXA_2/PGH_2
TP_τ (G_q)	TXA_2/PGH_2

[a] Inhibe la contracción provocada por estimulación eléctrica.

4. Funciones fisiopatológicas

Los eicosanoides son producidos por casi todas las células y están implicados en múltiples funciones cuya descripción detallada excedería el objetivo del presente capítulo, por lo que sólo se hará referencia a las consideradas más importantes (tabla 21-3).

4.1. Inflamación

Los eicosanoides son liberados en respuesta a múltiples estímulos agresivos y en su mayoría contribuyen a los síntomas de la inflamación. Tanto los derivados de la vía de la COX (fundamentalmente las PG del tipo E y la PGI_2) como algunos de la vía LOX (como el LTB4, LTD4 y LTE4) favorecen la vasodilatación aguda, incrementan la permeabilidad vascular y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. El LTB_4 ejerce, además, una poderosa actividad quimiotáctica.

Frente a estas acciones claramente proinflamatorias, cabe destacar las acciones antiinflamatorias de algunas prostaglan-

Tabla 21-3. Principales efectos farmacológicos de los eicosanoides

	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$	PGI_2	TXA_2	LTB_4	LTC_4-LTD_4
Músculo liso						
Bronquial	Relaja	Contrae	Relaja	Contrae	Contrae	Contrae
Uterino	Relaja (no grávido) Contrae (grávido)	Contrae	Relaja	—	Contrae	Contrae
Gastrointestinal	Contrae (longitudinal) Relaja (circular)	Contrae	Contrae	Contrae	Contrae	Contrae
Vascular	Relaja	Varía según el vaso	Relaja	Contrae	Nula o contrae	Nula o contrae
Sistemas						
Cardiovascular	Vasodilatador ↓ Presión arterial Taquicardia ↑ Gasto cardíaco	Vasoconstrictor Bradicardia ↑ Gasto cardíaco	Vasodilatador ↓↓ Presión arterial Taquicardia	Vasoconstrictor	—	Nulo o vasoconstrictor ↑ Permeabilidad vascular
Sangre	↓ Agregación plaquetaria ↓ Función leucocitaria	—	↓ Agregación plaquetaria	↑↑ Agregación plaquetaria	↑ Función leucocitaria	
Renal	↑ Flujo sanguíneo ↑ Diuresis y natriuresis ↑ Secreción renina	↓ Flujo sanguíneo ↓ Diuresis	↑ Flujo sanguíneo ↑ Diuresis y natriuresis ↑ Secreción de renina	↓ Flujo sanguíneo	—	—
Digestivo	↓ Producción ácida Citoprotector Acelera el tránsito ↑ Secreción de líquidos	Acelera el tránsito ↑ Secreción de líquidos	Acelera el tránsito ↓ Secreción de líquidos	↑ Lesión mucosa	↑ Lesión mucosa	↑ Lesión mucosa
Nervioso	↑ Fiebre ↓ Umbral del dolor	—	↓ Umbral del dolor	—	↓ Umbral del dolor	Modula la actividad neuronal

dinas del tipo E (inhibición de la producción de interleucina 1 y de la formación de leucotrienos y radicales superóxido) y de las lipoxinas que, liberadas en un proceso inflamatorio, actúan inhibiendo la quimiotaxis y la adhesión al endotelio.

4.2. Sistema cardiovascular

La mayoría de las PG, así como las lipoxinas ejercen importantes acciones vasodilatadoras sin modificar mucho el funcionalismo cardíaco. La relación entre la PGI_2 de la pared vascular (vasodilatadora y antiagregante) y el TXA_2 plaquetario (potente proagregante y vasoconstrictor) es parte importante en el mantenimiento de la fisiología sanguínea y la alteración de su equilibrio determina el comienzo de la formación de trombos (tablas 21-2 y 21-3; v. cap. 46). Los derivados de la vía de la LOX, como el LTC_4 y el LTD_4, contraen las arterias coronarias, pulmonares y mesentéricas, y carecen de efectos sobre otros grandes territorios vasculares.

Se ha sugerido que el mecanismo responsable del incremento en riesgo cardiovascular tras la toma continuada de los AINE coxibs es consecuencia de inhibir la producción de PGI_2 endotelial, mediada por COX_2, sin afectar la producción de TXA_2 por la COX_1 plaquetaria (v. cap. 23). El subsiguiente predominio de TXA_2 determina un incremento en el tono vascular, la agregación plaquetaria y en la proliferación de las células musculares vasculares. También se ha argumentado que los coxibs ejercen un efecto directo sobre la coagulación, en la musculatura del miocardio y el cerebro, incrementan la presión arterial, inhiben la remodelación vascular, disminuyen la resistencia frente al daño por isquemia o reperfusión y reducen la producción de lipoxinas. Sin embargo, la reciente constatación de que los AINE tradicionales también incrementan el riesgo cardiovascular hace necesario reevaluar esta área.

4.3. Pulmón

La mayoría de derivados de la COX y de la 15-LOX, así como los LT, inducen broncoconstricción y estimulan la secreción bronquial. Se consideran una excepción la PGE_2 que, sintetizada en el árbol bronquial, actúa como broncodilatadora y disminuye la secreción bronquial, y la PGI_2 que, proveniente del tejido vascular, no modifica el tono bronquial normal pero previene el efecto constrictor de otras sustancias. Es posible que predomine la actividad CystLT durante la constricción alérgica de vías respiratorias y esto justifica la eficacia antiasmática de los antagonistas de este receptor y los inhibidores de 5-LOX, mientras que los inhibidores de COX y los antagonistas histaminérgicos carecen de efectividad.

4.4. Riñón

La PGE_2, la PGI_2 y la PGD_2 son vasodilatadoras, aumentan el flujo renal facilitando la diuresis y la eliminación de Na^+ y K^+, e inducen la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Además, la PGE_2 reduce la reabsorción de agua estimulada por la hormona antidiurética en la porción ascendente del asa de Henle. Los endoperóxidos cíclicos, el TXA_2 y la $PGF_{2\alpha}$ son preferentemente vasoconstrictores, inhibiendo el flujo sanguíneo y la filtración glomerular.

La síntesis intrarrenal de PG y tromboxanos es estimulada por diversos péptidos (angiotensina II, vasopresina, etc.), circunstancias patológicas (isquemia renal, obstrucción ureteral, cirrosis con ascitis, insuficiencia cardíaca, etc.) y algunos fármacos como los diuréticos de asa (furosemida). La acción combinada de las diversas PG se dirige a regular la resistencia vascular renal cuando se encuentra alterada, y se acepta que tienen un papel protector que facilita un adecuado nivel de filtración glomerular y flujo plasmático intrarrenal, manteniendo un intercambio apropiado de Na^+ y agua. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la COX resulta perjudicial en pacientes cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a concentraciones elevadas de angiotensina II (v. cap. 23).

4.5. Sistema nervioso

Las PG desempeñan un importante papel en la génesis de la *fiebre*. La hipertermia asociada con numerosos procesos patológicos se relaciona con una importante formación de citocinas, determinantes de un aumento en la síntesis de PG, en particular PGE_2 actuando sobre receptores EP3, en el sistema ventriculocerebral o en el área preóptica del hipotálamo anterior (v. cap. 23).

La administración intraventricular de PGE_2 induce un sueño muy parecido al natural, lo que sugiere su implicación en este proceso. Los derivados de la vía 12-LOX en el sistema nervioso central actúan a nivel presináptico inhibiendo la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, histamina, etc. Además, algunos de sus metabolitos desempeñan un importante papel como segundos mensajeros intraneuronales (hepoxilina A) o como factores de sincronización en el funcionalismo de un conjunto neuronal (12-HPETE). Los derivados de la 5-LOX actúan a este nivel, regulando la actividad de diferentes canales iónicos de la membrana.

En el *sistema nervioso periférico*, la PGE_2, PGE_1 y PGI_2 sensibilizan las *terminaciones nociceptivas* sin producir dolor de forma directa. Además, las distintas PGE inhiben la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas posganglionares. Estas actuaciones determinan incrementos en la intensidad y duración de la sensación de dolor *(hiperalgesia)* inducida por estímulos como el calor, la presión o distensión, o por potenciación en la actuación de otros mediadores. Entre los LT el LTB_4 produce hiperalgesia, pero mediante una acción indirecta, ya que parece requerir la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Además, en determinados tipos de dolor crónico aparece una sobreexpresión de PG y LT en el asta posterior de la médula espinal. Se piensa, por tanto, que la contribución de los diferentes prostanoides, o sus receptores, varía con el tipo de dolor o su origen (inflamatorio, neuropático), el lugar de sensibilización (periférico o central) y la duración del trastorno (agudo o crónico).

4.6. Sistemas reproductor y endocrino

Las PG presentes en la mucosa vaginal tras el coito favorecen el transporte del esperma, regulan los cambios en el flujo sanguíneo en las mucosas genitales y modulan la motilidad de las trompas o el transporte del huevo. El efecto de las PG sobre el útero varía según el estado hormonal. En el útero no grávido, las PG del tipo F contraen la musculatura, acción acentuada a medida que se acerca la menstruación y responsable de diferentes cuadros dismenorreicos. Por el contrario, las PG del tipo E relajan el útero, sobre todo al aproximarse la ovulación. En el útero grávido la mayoría de las PG, salvo la PGI_2, producen contracción y la sensibilidad a sus efectos aumenta conforme se acerca el momento del parto.

En los órganos endocrinos las PG aparecen como mediadores importantes entre estímulos de tipo nervioso o humoral, y la capacidad secretora de las células. Las PG del tipo F facilitan la secreción de ACTH, y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ desempeña un papel destacado como mediador de la influencia noradrenérgica sobre la liberación de LH/RH. Las PG del tipo E disminuyen la lipólisis y poseen efectos similares a los de la insulina, aunque de menor intensidad, sobre el metabolismo hidrocarbonado.

4.7. Tracto gastrointestinal

La inhibición de la COX_1 por los AINE es, en el momento actual, la principal causa de ulceraciones gastrointestinales. Las PG son sintetizadas de forma continua por la mucosa y su producción aumenta como respuesta a la agresión. Las PG del tipo E y PGI_2 son potentes inhibidores de la producción de ácido clorhídrico y pepsina por el estómago, actúan también como vasodilatadores en la mucosa, incrementan la producción de mucosidad y bicarbonato, y ejercen efectos protectores frente a las acciones lesivas de un elevado número de agentes (v. caps. 23 y 44).

Por el contrario, el aumento en la síntesis de TXA_2 y LT, en particular el LTB_4, se relaciona con la enfermedad inflamatoria intestinal. Su acción lesiva sería consecuencia de la reducción en el riego sanguíneo mucoso, de la vasoconstricción y la extravasación plasmática, así como de la activación de fenómenos inmunitarios. Los eicosanoides también regulan la *motilidad gastrointestinal.* Las fibras longitudinales digestivas son contraídas por las PG del tipo E y F, en tanto que el músculo circular es relajado por las PG tipo E y contraído por las del tipo F. Los endoperóxidos, el TXA_2 y la PGI_2 las contraen, pero con menos potencia que las PG de los tipo E y F. Los LT tienen potentes efectos contráctiles. Las PG del tipo E y F, y algunos derivados de la 5-LOX, reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, aumentando las secreciones de agua y electrólitos. La activación de su síntesis se ha propuesto como causa de diarreas y trastornos motores durante episodios inflamatorios e infecciosos gastrointestinales.

5. Utilización clínica de los eicosanoides

Las poderosas acciones biológicas de los eicosanoides hicieron inicialmente concebir esperanzas de que los propios productos o análogos sintéticos más manejables tendrían múltiples posibilidades terapéuticas, pero estas expectativas no han cristalizado, seguramente por la dificultad para circunscribir sus efectos. Sin embargo, la importancia de su participación en procesos patológicos inflamatorios y vasculares ha sido la base para el éxito de los inhibidores de su síntesis (AINE coxibs), y en menor medida, de los antagonistas competitivos de sus receptores.

5.1. Prostanoides y análogos

5.1.1. Prostaglandina E_1: alprostadilo

Está indicado en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos para mantener abierto el conducto arterial hasta la cirugía paliativa. La dosis inicial ordinaria es de 50-100 ng/kg/min en infusión intravenosa o intraarterial constante, reduciéndola a continuación lo más posible siempre que se mantengan los efectos deseados. En recién nacidos, las reacciones adversas más frecuentes son la producción de rubor, apnea, hipotensión, bradicardias o taquicardias, fiebres y convulsiones. También se han descrito casos de paro cardíaco, edema, diarreas, coagulación intravascular diseminada y trastornos motores de origen nervioso. La mayoría de estos efectos desaparece con rapidez al suspender el tratamiento. Aunque también se utilizó en el tratamiento de la *disfunción eréctil,* administrado de forma intracavernosa directa o transuretral, desde la aparición de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) se considera un fármaco de segunda línea (v. II, 6.3).

5.1.2. Prostaglandina E_1: misoprostol

Análogo sintético de la PGE_1 empleado por vía oral en la prevención de las lesiones gastrointestinales provocadas por AINE (800 µg, 2-4 veces al día). A estas dosis, tienen un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica y protector de la mucosa (v. caps. 23 y 44). La diarrea es su efecto adverso más frecuente; también se ha descrito la aparición de náuseas, cefaleas, vértigos y dolor abdominal. Por sus efectos uterinos no debe administrarse en mujeres embarazadas o con posibilidades de concebir durante el tratamiento. De hecho, aunque no está aprobado para este fin, se utiliza para la inducción del aborto en el primer y segundo trimestres del embarazo.

5.1.3. Prostaglandina E_2: dinoprostona

Se utiliza como agente oxitócico en la inducción del parto, expulsión del feto muerto, tratamiento de la mola hidatiforme y aborto espontáneo (v. cap. 50). Se administra por vía oral (0,5 mg como dosis inicial, continuada con 1-1,5 mg/h cada hora hasta una dosis terapéutica máxima de 4-5 mg) o por vía intravenosa (250-500 ng/min durante 30-60 min, manteniendo o elevando la dosis según la respuesta hasta un máximo de 4 mg/min). Su administración endocervical (0,5 mg en 2,5 ml de solución salina) se ha generalizado como agente facilitador de la maduración del cuello en pacientes con condiciones desfavorables para la inducción. También se emplea la dinoprostona en la provocación de abortos durante los dos primeros trimestres del embarazo, administrándose en dosis elevadas por vía intra o extraamniótica. La incidencia de efectos secundarios depende de la vía de administración y de la dosis utilizada. Los más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea e hipotensión arterial. Con menor frecuencia aparecen síntomas transitorios de origen vagal, como ruborización, mareos, cefaleas y escalofríos. Cuando se administra por vía intravenosa puede aparecer irritación local, eritema, pirexia y leucocitosis; estas manifestaciones revierten al cesar el tratamiento. Puede potenciar los efectos de la oxitocina y se recomienda no utilizar ambas sustancias de for-

ma simultánea sin un adecuado control de la actividad uterina. En algunos casos, su empleo para provocar abortos con dosis altas ha ocasionado rotura uterina o desgarro cervical. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma o asma.

5.1.4. Prostaciclina: epoprostenol

Se trata de una prostaciclina de síntesis que por su potente actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria se utiliza con heparina, o como alternativa a la heparina, en la diálisis renal cuando existe un elevado riesgo de problemas hemorrágicos, o en las distintas técnicas de circulación extracorpórea. Se usa también para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (v. cap. 39). Su empleo está limitado al ambiente hospitalario, y se administra como perfusión intravenosa continua (5 ng/kg/min antes de la diálisis y durante toda la duración de ésta). Sus efectos adversos más frecuentes son la aparición de cefaleas y síntomas gastrointestinales. También se ha descrito la existencia de dolor mandibular, laxitud, enrojecimiento en el lugar de infusión, dolor torácico e hipotensión cuando se infunden dosis elevadas. El **iloprost** es un derivado sintético de la PGI_2 que mantiene sus acciones pero es más estable. Se utiliza en solución nebulizada para inhalación o en perfusión intravenosa en la tromboangeítis obliterante y en la hipertensión pulmonar primaria (v. cap. 39).

5.1.5. Prostaglandina $F_{2\alpha}$: latanoprost

Es un éster de la $PGF_{2\alpha}$ que actúa como profármaco y se emplea en el tratamiento del glaucoma. Reduce la presión intraocular actuando sobre los receptores FP localizados en el músculo ciliar. Como consecuencia, incrementa la biosíntesis de metaloproteinasas que alteran el contenido de colágeno en el músculo ciliar, reduciendo la resistencia hidráulica en la vía uveoescleral y permitiendo una mayor salida de humor acuoso. Su aplicación tópica una vez al día, preferiblemente por la noche, consigue una reducción circadiana de la presión intraocular más uniforme que la conseguida con otros tratamientos. No se han observado efectos sistémicos derivados de la aplicación tópica de latanoprost, pero sí aparece irritación local y, en algunos casos, hiperemia conjuntival y un incremento en la pigmentación del iris.

5.2. Inhibidores de la ciclooxigenasa

Este grupo está representado por los analgésicos, AINE de actuación no selectiva, y por inhibidores selectivos de la isoforma COX-2, descritos con detalle en el capítulo 23.

5.3. Antagonistas e inhibidores de la síntesis del tromboxano

Los inhibidores de la tromboxano sintetasa **(dazoxibén, OKY046)** buscaban un potencial incremento en la síntesis de PGI_2 en plaquetas, pero los ensayos clínicos realizados fueron desalentadores. Su fracaso se atribuye a la acumulación de PGH_2 que también acompaña a la disminución en la síntesis de TXA_2. Este endoperóxido muestra gran especificidad por el receptor TXA_2/PGH_2, en algunos casos superior a la del propio TXA_2, y sería capaz de producir una vasoconstricción y agregación plaquetaria que enmascararía los efectos del bloqueo farmacológico de la enzima.

Los antagonistas del receptor TXA_2/PGH_2 (**daltrobán, sulotrobán, U3405,** etc.) constituyen una segunda aproximación farmacológica para impedir las acciones de estos mediadores sobre los receptores localizados en plaquetas y vasos. Clínicamente, el daltrobán y el sulotrobán son capaces de inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia en sujetos sanos o con arteriosclerosis. Sin embargo, no presentan efectos beneficiosos en el control de la angina estable o en la prevención de la reestenosis postangioplastia.

La combinación de la inhibición de la tromboxano sintetasa y el antagonismo de los receptores constituye la base del mecanismo de acción de fármacos como el **ridogrel,** la **picotamida,** el BM-531, etc. Estudios clínicos atribuyen a la picotamida una reducción en el riesgo de accidentes vasculares en pacientes diabéticos y al ridogrel una acción antiinflamatoria eficaz para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

5.4. Antagonistas e inhibidores de la síntesis de leucotrienos

El **montelukast,** el **zafirlukast** y el **pranlukast** (sólo disponible en Japón) son antagonistas selectivos del receptor Cys LT1 utilizados en el tratamiento del asma crónica moderada (v. cap. 41). Tienen un buen perfil de seguridad pero su efecto no es homogéneo y son menos potentes que los corticoides, por lo que sólo están indicados en pacientes donde éstos están contraindicados o no consiguen controlar la enfermedad adecuadamente. Su utilización conjunta con agonistas β_2 logra reducir las dosis de estos últimos y consigue un mejor control del asma, independientemente de la gravedad. Parecen ser particularmente eficaces en el asma infantil, en obesos o fumadores, en el asma desencadenado por AAS o en situaciones donde se intenta atajar la remodelación de la vía respiratoria (v. cap. 41).

La inhibición de la 5-LOX, frente a los antagonistas del receptor Cys LT, presenta la ventaja de inhibir también la producción de LTB_4. Esta inhibición puede conseguirse a través de una inhibición directa de la enzima con **zileutón,** que reduce entre el 26 y el 86% la producción de LT y que parece ser eficaz en el asma más grave. La inhibición de la proteína FLAP con distintos principios activos (DG031 o **veliflapon**) constituye una prometedora aproximación no sólo al problema del asma, sino también a la enfermedad cardiovascular.

II. ÓXIDO NÍTRICO

1. Definición

El óxido nítrico (NO) es una molécula pequeña (PM 30 Da), de naturaleza gaseosa, resultante de la combinación de un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno. Se sintetiza en la mayoría de células del organismo a partir del aminoácido L-arginina y participa en la regulación del tono vascular, actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico, y media la citotoxicidad del macrófago en la defensa inmunitaria inespecífica. Recientemente se ha relacionado con la regulación de la bioenergética celular por su actuación sobre la mitocondria. Esta diversidad de funciones biológicas reguladas por el NO resulta difícil de relacionar con la simplicidad de su molécula; sin embargo, está en pro-

porción tanto con su elevada reactividad, por presentar un electrón desemparejado, como con la complejidad de la óxido nítrico sintasa (NOS), enzima responsable de su síntesis.

2. Óxido nítrico sintasa

2.1. Estructura, clasificación y función

La NOS pertenece a la familia de las flavoproteínas y presenta una estructura dimérica. El dominio *oxigenasa* contiene lugares de unión para la L-arginina, el grupo hemo y el BH_4, y está conectado a través de un lugar de reconocimiento para la calmodulina al dominio *reductasa*, que contiene lugares de unión para el FAD, FMN y NADPH (fig. 21-4).

Se han descrito tres isoenzimas de la NOS que proceden de genes distintos, y presentan diferente localización y regulación. La *NOS endotelial* (NOSe) y la *NOS neuronal* (NOSn) se expresan preferentemente de forma constitutiva y sintetizan pequeñas cantidades de NO de forma continua; la NOSe se localiza sobre todo en las células endoteliales, plaquetas y células mesangiales renales, y está implicada en la regulación de la homeostasia vascular, mientras que la NOSn se encuentra mayoritariamente en neuronas del sistema nervioso central y periférico, y produce un NO que actúa como neurotransmisor. Por último, la *NOS inducible* (NOSi) es regulada a nivel transcripcional en una gran variedad de células (macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, fibra lisa vascular, células endoteliales, etc.) tras entrar en contacto con endotoxinas o determinadas citocinas, y genera durante períodos prolongados un volumen importante de NO que actúa como citotóxico. Las características diferenciales de las tres isoformas se resumen en la tabla 21-4.

2.2. Regulación

La actividad de la NOS se regula mediante modificaciones postranscripcionales, y se considera que la más importante es su unión a la calmodulina. En el caso de la NOSe y la NOSn, dicha unión depende de la concentración de Ca^{2+} intracelular, siendo este ión el principal regulador de su actividad. Por el contrario, la NOSi posee una elevada afinidad por la calmodulina y se encuentra unida a ella, por lo que su funcionamiento es independiente del Ca^{2+} intracelular. Otro mecanismo de regulación lo constituye la fosforilación de la NOSe por una proteincinasa en respuesta al flujo pulsátil y que conduce a un incremento de la actividad enzimática. Por último, se ha sugerido que el propio NO, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, regula su propia síntesis, inhibiendo la actividad de las NOS.

3. Síntesis y degradación del óxido nítrico

La NOS cataliza la producción de NO a partir de la oxidación de un nitrógeno guanidino terminal de la L-arginina, en una compleja reacción en la que el O_2 y el NADPH actúan como cosustratos; el FAD, el FMN, el BH_4 y el grupo hemo actúan como cofactores *redox*. Inicialmente y tras oxidación del NADPH, los electrones son transferidos hacia las flavinas en el dominio reductasa, donde la unión de la calmodulina permite la transferencia de electrones al dominio oxigenasa. La interacción de los electrones con el ión hierro del grupo hemo en el lugar catalítico de la enzima permite la reacción de la L-arginina con el O_2 dando lugar a NO y citrulina (fig. 21-5).

La vida media del NO es muy corta (segundos) en sistemas biológicos. En condiciones fisiológicas reacciona con el oxígeno, dando lugar a la formación de nitritos, principal vía de

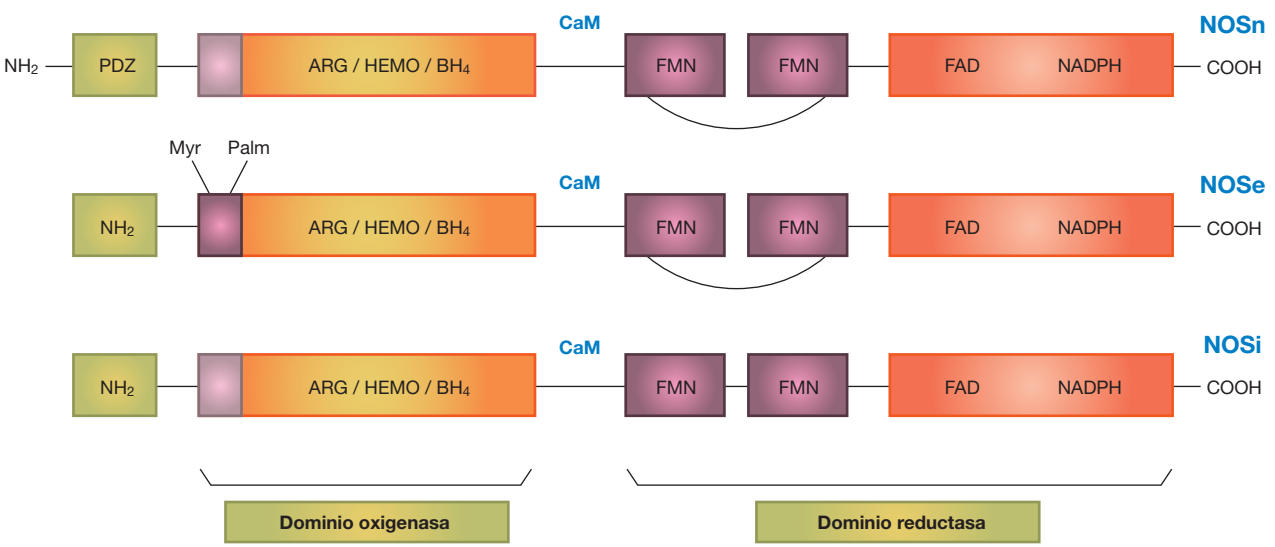


Figura 21-4. Representación esquemática de las tres isoformas de la óxido nítrico sintasa (NOS) mostrando ambos dominios y el lugar de unión de los distintos cofactores y cosustratos.

Tabla 21-4. Aspectos diferenciales de las tres isoformas de óxido nítrico sintasa

	Endotelial (NOSe)	Neuronal (NOSn)	Inducible (NOSi)
Términos alternativos	NOS, NOSce	NOS 1, NOScn	NOS 2, NOSmac
ADNc	Cromosoma 7	Cromosoma 12	Cromosoma 17
Peso molecular	134 kDa	160 kDa	130 kDa
Localización	Citosólica Unida a caveolinas de la membrana por mecanismos de miristoilación y palmitoilación	Citosólica Unida a proteínas específicas de membrana a través del extremo N-terminal (dominio PDZ)	Citosólica
Dependencia de Ca^{2+}	Sí		No
Expresión en tejidos	Células del endotelio vascular, plaquetas, células mesangiales renales, osteoblastos y osteclastos	Sistema nervioso central (cerebelo, hipocampo, lóbulos olfatorios) y periférico (nervios NANC). Músculo esquelético humano	Macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular, células endoteliales, hepatocito
Estímulo	Estímulos mecánicos (flujo pulsátil, estrés por tracción, etc.), vasodilatadores (acetilcolina, adenosina, sustancia P, bradicinina, etc.), ionóforos del calcio	Incremento de la concentración intraneuronal de Ca^{2+} citoplásmico tras: *a)* activación postsináptica del receptor NMDA por glutamato o sobredespolarización, o *b)* potenciales de acción en terminaciones presinápticas con activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje	
Efecto de los glucocorticoides y otros inhibidores de la síntesis proteica	Ningún efecto		Inhiben su expresión
Volumen de producción	Producción puntual de pequeñas cantidades (pmol)		Producción continuada de grandes cantidades (nmol)
Papel propuesto	Regulación del tono vascular y de la función plaquetaria	Neurotransmisor central y periférico	Mediador de la respuesta inmunitaria inespecífica y de síntomas de endotoxemia

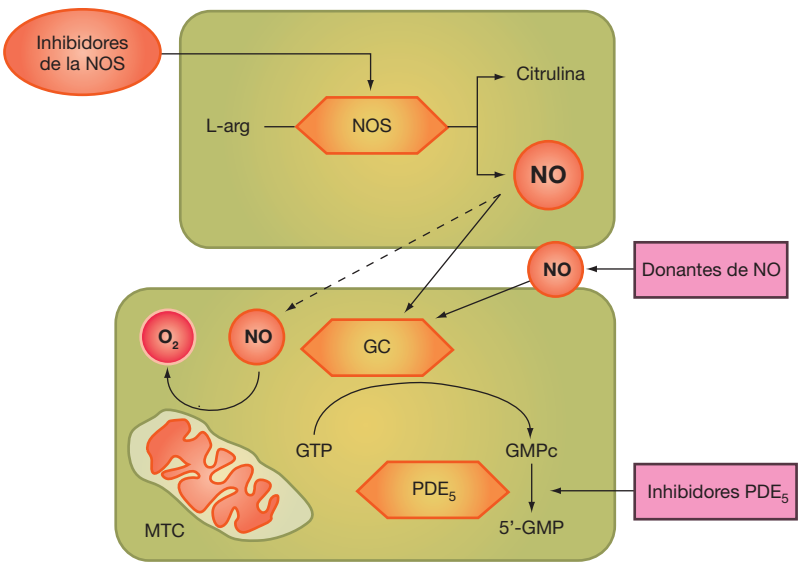


Figura 21-5. Síntesis fisiológica de NO y posibilidades de actuación farmacológica. GC: guanilil ciclasas; GMPc: GMP cíclico; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; MTC: mitocondria; PDE_5: fosfodiesterasa 5.

eliminación de este mediador. A su vez, la rápida reacción del NO con grupos tiol actúa como mecanismo de transporte y de inactivación (v. apartado siguiente). En algunas circunstancias también es capaz de interaccionar con diversos radicales libres de O_2 formando especies reactivas de nitrógeno.

4. Mecanismo de acción

A diferencia de la mayoría de las moléculas que transmiten información entre células (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, etc.), el NO no es almacenado en vesículas ni transportado por mecanismos especializados. Se sintetiza en respuesta a un estímulo y, gracias a sus propiedades fisicoquímicas, se difunde a través de las membranas biológicas, tras lo cual reacciona con diversas «dianas» intracelulares, como son metales de transición, grupos tiol y amina, oxígeno, superóxido y otros radicales libres.

Las acciones del NO dependen principalmente de su concentración y del entorno intracelular en el que actúe, particularmente de la presencia de radicales libres (fig. 21-6). En condiciones fisiológicas las células sintetizan bajas cantidades de NO en un ambiente pobre en radicales libres, por lo que la acción directa del NO determina la respuesta celular funcional. En particular destaca la activación de la guanilil ciclasa soluble por unión con el ion hierro en forma de hemo de la enzima, con el consiguiente incremento en los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y la activación de proteincinasas, fosfodiesterasas y canales iónicos (fig. 21-5).

Además, el NO puede reaccionar con grupos tiol presentes en distintas proteínas, como el citocromo P450, la catalasa y proteínas plasmáticas, inactivándolas de forma reversible. De particular importancia resulta la inhibición competitiva con el O_2 y reversible que induce el NO sobre la citocromo C oxidasa (complejo IV de la cadena de transporte mitocondrial), actividad por la que es considerado un regulador fisiológico del consumo de oxígeno mitocondrial. Este mecanismo está adquiriendo una gran relevancia en las respuestas a hipoxia, y justifica acciones del NO en aspectos como la bioenergética y el control de la muerte celular.

5. Acciones fisiopatológicas

En condiciones fisiopatológicas una elevada concentración de NO, consecuencia de la inducción de la NOSi, se acompaña de un incremento en la producción de radicales libres, por lo que las acciones de este mediador derivan de efectos indirectos, como son las reacciones inespecíficas de oxidación, nitración y nitrosilación (fig. 21-6). Así, la interacción del NO con el anión superóxido (O_2^-) forma el radical peroxinitrito ($ONOO^-$), un poderoso agente oxidante con actividad citotóxica que se ha relacionado con la respuesta inmunitaria inespecífica o con la lesión nerviosa provocada por la excesiva estimulación por glutamato de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). De igual forma, la reacción del NO con el O_2 da lugar a distintos óxidos de nitrógeno, como el N_2O_3, con potentes acciones nitrantes. Por último, el NO puede interaccionar de forma irreversible con grupos tiol o metales de transición presentes tanto en enzimas de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (aconitasa) como en algunos factores de transcripción (sensibles al estado *redox* celular) y en proteínas de unión al ARNm, inhibiendo o activando sus funciones.

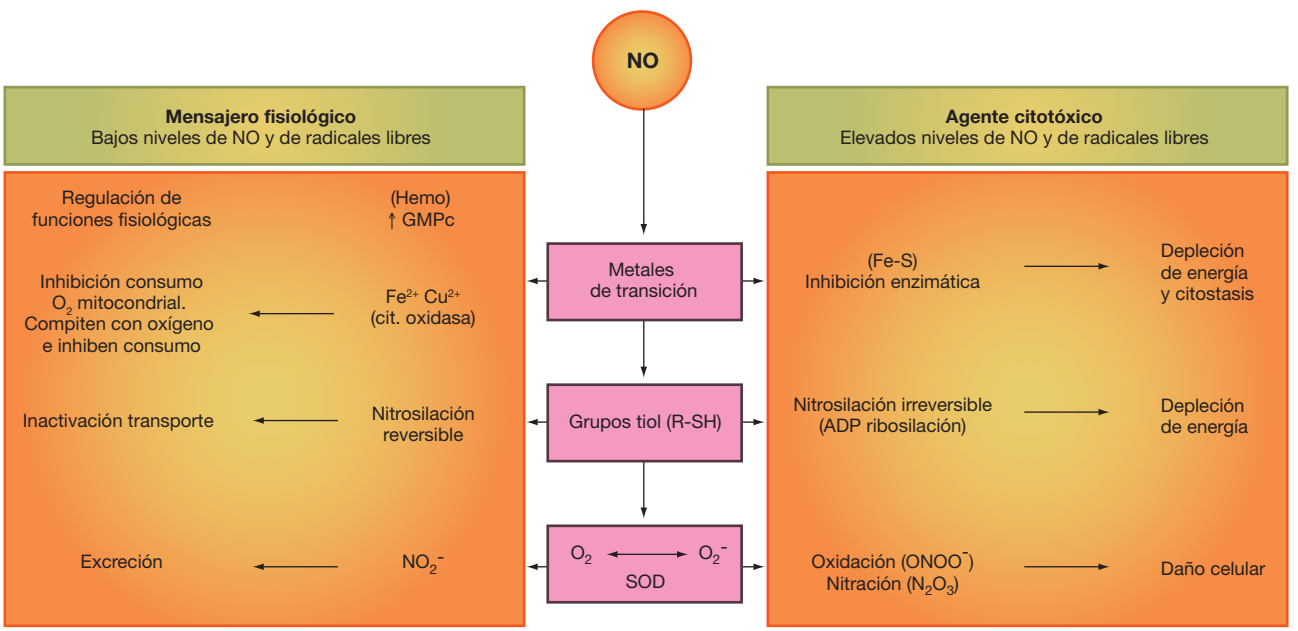


Figura 21-6. Comportamiento dual del óxido nítrico (NO) en función de las condiciones intracelulares. SOD: superóxido dismutasa.

El NO es un mediador ubicuo y participa en la regulación de muchas funciones que, dado su número, no pueden detallarse en su totalidad. De forma general se puede afirmar que el NO sintetizado en bajas cantidades participa en la regulación de funciones homeostáticas, mientras que en grandes cantidades ejerce una acción citotóxica que puede ser beneficiosa frente a patógenos o lesiva sobre el organismo que lo produce.

5.1. Efectos cardiovasculares

El NO de origen endotelial desempeña un papel fundamental como relajante vascular, participando en la vasodilatación inducida por estímulos mecánicos, como el estrés por cizallamiento, o estímulos químicos, como la acetilcolina (v. cap. 14) o la bradicinina. Una vez sintetizado, difunde al músculo liso vascular activando la guanilil ciclasa soluble e incrementado los niveles de GMPc (v. cap. 3). Además, el NO inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular y previene la adhesión de los leucocitos y monocitos al endotelio vascular. En las plaquetas el NO inhibe su adhesión y agregación, y modula la función del plasminógeno. Estas acciones, unidas al hecho de que la disfunción endotelial y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular presenta como factor común concentraciones bajas de NO, sugieren un papel crítico de este mediador en el mantenimiento de la homeostasis vascular. Por el contrario, los valores elevados de NO se han relacionado con hipotensión e hiporreactividad vascular presentes en el *shock* séptico.

5.2. Neurotransmisión

En las neuronas del cerebro, la NOSn se activa en respuesta al aumento en la concentración de Ca^{2+} posterior a una activación postsináptica de receptores NMDA por glutamato, o a la generación presináptica de potenciales de acción con activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje. El NO actúa como neurotransmisor difundiendo desde la neurona presináptica a la postsináptica, donde incrementa las concentraciones de GMPc. Esta vía se ha visto implicada en la regulación de funciones como el desarrollo neuronal, la plasticidad sináptica, la memoria, el control nervioso del flujo sanguíneo cerebral, la regulación neuroendocrina o, incluso, la autorregulación de la actividad neuronal o de la producción de otros neurotransmisores. Por el contrario, la generación de grandes cantidades de NO tras una estimulación excesiva de receptores NMDA cerebrales se relaciona con la destrucción neuronal asociada con accidentes cerebrovasculares, migraña y enfermedades neurodegenerativas.

En el sistema nervioso periférico se le considera el mediador de la transmisión no adrenérgica no colinérgica (NANC) en el músculo liso del tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. La disfunción de la neurotransmisión nitrérgica en estos territorios está relacionada con alteraciones en la motilidad gastrointestinal, como la estenosis pilórica hipertrófica o la acalasia, la hiperreactividad bronquial asociada con asma o la impotencia masculina.

5.3. Componente de la respuesta inmunitaria inespecífica

El NO media la citotoxicidad del macrófago frente a una gran variedad de microorganismos, como bacterias, hongos, protozoos, etc. La acción del NO puede ser en algunos casos citostática y en otros citolítica, lo que sugiere que la sensibilidad al NO varía de acuerdo con la diana donde actúa. De nuevo, los valores elevados NO derivados de la inducción de la NOSi por citocinas y polisacáridos bacterianos pueden actuar sobre diferentes órganos y sistemas e inducir daño.

6. Posibilidades de actuación farmacológica

Por su naturaleza gaseosa y su inestabilidad intrínseca la administración directa de NO se circunscribe a la patología pulmonar (v. caps. 39 y 40, y fig. 21-5). Los fármacos donadores de NO o los agentes capaces de prolongar las acciones de este mediador se emplean en aquellas patologías donde la deficiencia en su síntesis subyace como causa etiológica. Por el contrario, la búsqueda de compuestos capaces de inhibir su actividad biológica viene motivada por la existencia de cuadros patológicos donde hay una producción aumentada de NO.

6.1. Óxido nítrico inhalado

Se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar congénita en el recién nacido (v. cap. 39). A concentraciones de entre 5 y 40 partes por millón (ppm) reduce la resistencia vascular pulmonar y disminuye la presión arterial pulmonar sin ejercer un efecto significativo sobre la circulación sistémica. Además, el NO inhalado ejerce una acción broncodilatadora y mejora el intercambio gaseoso. A las concentraciones indicadas el NO ha mostrado seguridad durante cortos períodos. Inhalado a concentraciones más altas, en forma de contaminante atmosférico, el NO se ha relacionado con metahemoglobinemia y formación de dióxido de nitrógeno, un gas tóxico que induce cambios histopatológicos de importancia a nivel pulmonar.

En la actualidad se investiga el uso del NO inhalado para patologías del adulto, en particular el tratamiento del síndrome disneico, la insuficiencia respiratoria por hipoxia y cardiopatías congénitas que cursan con hipertensión pulmonar secundaria a aumento de flujo pulmonar. Otro beneficio potencial del NO inhalado sería su uso con el fin de atenuar la activación plaquetaria y el daño por isquemia-reperfusión en el pulmón.

6.2. Donadores de óxido nítrico

Bajo este término se engloba un conjunto de sustancias que liberan NO tras su administración en sistemas biológi-

cos. Incluye a los tradicionales donadores indirectos, que requieren de metabolismo para liberar el NO, y los donadores directos, que no lo requiren. Los primeros, con el ejemplo de la **nitroglicerina,** se utilizan como vasodilatadores en terapia cardiovascular desde hace más de un siglo. Los segundos son mucho más recientes, incluyendo los s-nitrosotioles y los NONOatos, y difieren de los anteriores en aspectos bioquímicos y farmacocinéticos que les confieren una cierta selectividad tisular. Sin embargo, es de destacar que los donantes directos no han conseguido ventajas terapéuticas con respecto a los indirectos.

Los efectos beneficiosos del NO se intentaron aprovechar a través de la formulación de híbridos que combinan un donante de NO, a través de un enlace éster, con un fármaco conocido. El objetivo es incrementar la eficacia farmacológica y la seguridad del fármaco original. Entre estos agentes se incluyen los AINE-NO, el salbutamol nitrato y el paracetamol-NO, todos ellos con un interesante perfil farmacológico pero cuyo interés clínico real está todavía por determinar.

6.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Las concentraciones intracelulares de GMPc vienen determinadas por el balance entre la actividad de la guanilil ciclasa y de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos que catalizan su degradación. De entre las once enzimas identificadas (v. cap. 3), la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es la principal responsable de la degradación del GMPc generado por la actuación del NO. Aunque esta enzima se expresa en diferentes órganos, desempeña un papel fundamental en las células del cuerpo cavernoso del pene, así como en células de músculo liso vascular, especialmente en el lecho pulmonar. Esta localización territorial preferencial constituye la base de la utilización los inhibidores selectivos de la PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión pulmonar, aunque existe una creciente investigación sobre su uso potencial en otras patologías.

Este grupo incluye tres principios activos cuya estructura química deriva del GMPc (fig. 21-7): el citrato de **sildenafilo, vardenafilo** y **tadalafilo.** Todos ellos comparten un mismo mecanismo de acción y difieren en algunas propiedades farmacocinéticas.

6.3.1. Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Inhiben la enzima PDE5 de forma reversible y competitiva con el GMPc. Como consecuencia inducen relajación de la musculatura cavernosa y vascular con la consiguiente vasodilatación y erección del pene. Estas acciones son siempre paralelas a una ligera vasodilatación sistémica. Además, reducen la resistencia vascular pulmonar, lo que ha permitido recientemente autorizar el sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

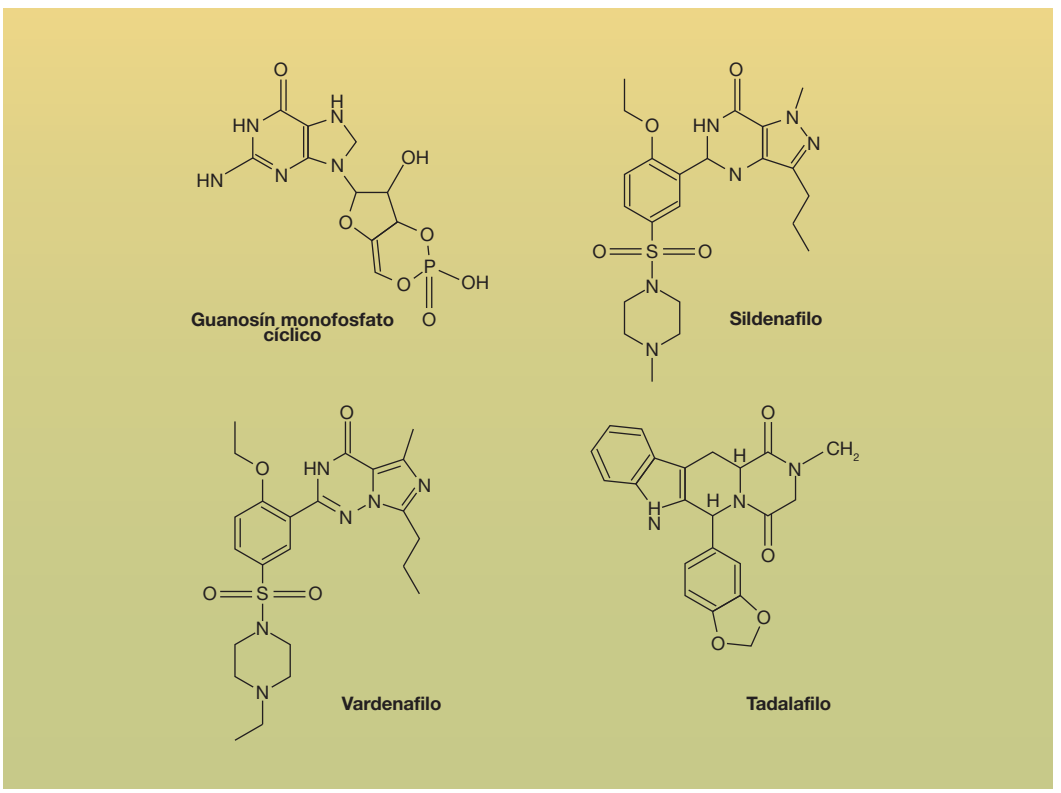


Figura 21-7. Estructura química de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

6.3.2. Farmacocinética

Se absorben rápidamente tras su administración oral y presentan una baja biodisponibilidad porque sufren metabolismo de primer paso hepático y presistémico (pared intestinal). El sildenafilo y el vardenafilo comparten muchas propiedades farmacocinéticas (tabla 21-5). La comida rica en grasa afecta a su velocidad y el grado de absorción (retraso de 1 h en el $t_{máx}$ y una disminución en la $C_{máx}$ plasmática de un 20-30%), pero no afecta al tadalafilo. Se unen en un porcentaje elevado a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, y presentan un elevado volumen de distribución, lo que sugiere su unión a proteínas extravasculares. Son metabolizados por CYP3A4 y en menor grado por CYP2C9; lo hacen en metabolitos activos en el caso de sildenafilo (N-desmetil sildenafilo) y vardenafilo (N-desetilvardenafilo), pero no así en el caso del tadalafilo. En todos los casos los metabolitos se eliminan principalmente por heces. La prolongada semivida de eliminación del tadalafilo presenta ventajas, ya que aumenta la duración de su efecto, pero también incrementa la posibilidad de acumulación del fármaco con el consiguiente riesgo de efectos adversos si se toma de forma regular y en intervalos cortos.

6.3.3. Interacciones farmacológicas

Resulta de especial importancia clínica la interacción famacodinámica entre los nitrovasodilatadores, que incrementan las concentraciones de GMPc, y los inhibidores de la PDE5 que inhiben su degradación. Su administración conjunta está contraindicada porque el incremento excesivo en los valores de GMPc induce una profunda vasodilatación. De igual forma hay que vigilar su uso en personas que presentan condiciones que pueden predisponer al priapismo (anemia microdrepanocítica, mieloma múltiple o leucemia). No se han descrito interacciones de importancia clínica entre los inhibidores de la PDE5 y los fármacos antihipertensivos (diuréticos, β-bloqueantes, antagonistas del calcio), a excepción de los antagonistas α, con los que sí se ha descrito hipotensión tras su administración conjunta.

La administración conjunta de los inhibidores de la PDE5 con inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol, etc.) supone un incremento significativo en el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas, así como en la $C_{máx}$, de sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo. Este efecto se cree mediado por una acción sobre el metabolismo de primer paso gastrointestinal o hepático y no por modificación en el aclaramiento sistémico, ya que no se modifica la vida media del principio activo y, como ocurre en estos casos, el zumo de pomelo (inhibidor del CYP3A4 intestinal) incrementa la exposición sistémica de estos fármacos. El ritonavir (inhibidor de proteasas), inhibe las dos principales vías de eliminación (CYP3A4 y CYP2C9) del vardenafilo, por lo que su administración conjunta es poco recomendable.

Su metabolismo se ve significativamente reducido tanto en personas de edad avanzada como en la insuficiencia hepática, lo que hace necesario un ajuste de dosis. A pesar de que su eliminación por orina es muy escasa, en insuficiencia renal se observa acumulación de los tres principios activos, probablemente como consecuencia de una inhibición indirecta de la función hepática secundaria al fallo renal, lo que también hace necesario un ajuste de dosis en estos pacientes.

6.3.4. Efectos adversos

Todos ellos inducen efectos secundarios similares que están directamente relacionados con su acción vasodilatadora periférica. Los más frecuentes son cefalea, rubor, congestión nasal y dispepsia. El sildenafilo y vardenafilo inducen alteraciones visuales que han sido atribuidas a una menor selectividad de acción inhibidora de la PDE5 sobre la PDE6, isoenzima presente en fotorreceptores de la retina; este efecto parece evitarse con el tadalafilo cuyo *ratio* (PDE5/PDE6) de selectividad de acción es mucho mayor.

6.3.5. Aplicaciones terapéuticas

Se consideran el grupo de referencia para el tratamiento de la disfunción eréctil debida a alteraciones orgánicas (diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, tratamiento para el cáncer de próstata, etc.), incluyendo la asociada a enfermedad vascular. Las dosis recomendadas son de 50 mg para el sildenafilo y 10 mg para el vardenafilo o el tadalafilo. Estas dosis podrán ser modificadas en función de la tolerancia y la eficacia y habrán de ser necesariamente reducidas en personas mayores de 65 años, así como en casos de insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave o en aquellas personas que reciban tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4. El citrato de sildenafilo, a dosis de 20 mg tres veces al día, se utiliza para el tratamiento de la hipertensión ar-

Tabla 21-5. Principales características farmacocinéticas de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5

	Absorción		Distribución		Eliminación		
Fármaco (mg)	$T_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	Vd (L/kg)	Unión a proteínas (%)	$t_{1/2}$ (h)	Heces (% total)	Aclaramiento renal (% total)
Sildenafilo (50)	0,83	41	105	96	3,7	80	13
Tadalafilo (10)	2	—	63	94	17,5	92	36
Vardenafilo (10)	1	15	208	95	3,3-3,9	61	5

terial pulmonar (v. cap. 39). La utilización de estos fármacos para el tratamiento de patologías asociadas a disfunción endotelial es objeto de estudio en la actualidad.

6.4. Inhibidores de la óxido nítrico sintasa

Bajo este término se incluye a un conjunto de compuestos capaces de inhibir la actividad de la NOS por actuación en el lugar de unión de los distintos cofactores (hemo, calmodulina, etc.) o cosustratos (L-arginina, BH_4, etc.) (tabla 21-6). De entre todos ellos, los análogos estructurales de la L-arginina, como *N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA)*, *N^G-nitro-L-arginina* (L-NNA) o *N^6-iminoetil-L-lisina* (L-NIL), constituyen el grupo que presenta mayor selectividad. Compiten con la L-arginina por el lugar de unión a la enzima e inducen una inhibición estereospecífica, es decir, los D-enantiómeros carecen de efecto.

Algunos de estos inhibidores han sido ya probados en clínica y han mostrado eficacia mejorando la hemodinámica asociada a la inflamación y al *shock* séptico. Sin embargo, el papel del NO en estas circunstancias parece extenderse más allá de sus efectos vasculares puesto que su déficit agrava considerablemente la evolución de dichos procesos. Los efectos pleiotrópicos de este mediador unidos a la amplia distribución de las NOS, la superposición de distintas isoformas en una misma célula y la similitud estructural entre ellas dificultan el éxito terapéutico de la manipulación farmacológica de esta enzima.

III. FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS

1. Origen, estructura, síntesis y degradación

El factor activador de plaquetas (PAF) es un mediador fosfolipídico (fig. 21-8) de gran potencia y formado en una diversidad de células, la mayoría implicadas en la respuesta inflamatoria. Al igual que los prostanoides y el NO, el PAF no es almacenado en las células, sino que se produce en respuesta a estímulos diversos, como la reacción antígeno-anticuerpo, diferentes autacoides, péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y el propio PAF.

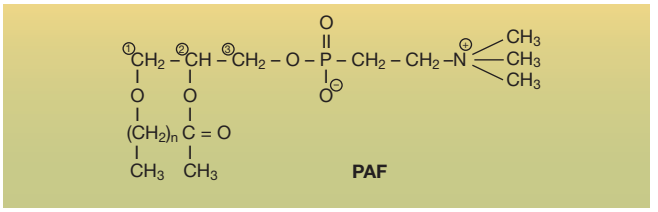


Figura 21-8. Estructura química del factor activador de plaquetas (PAF). El PAF es 1-O-alquil-2-acetil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (n es usualmente 15 o 17).

Se han caracterizado dos rutas biosintéticas. Una utiliza un precursor almacenado (1-O-alquil-2-acilglicero-fosfocolina, que con frecuencia reviste la forma concreta de alquilaraquidonoil GPC), sobre el cual actúan secuencialmente la fosfolipasa A_2, que da lugar a liso-PAF y libera un ácido libre, que puede ser el ácido araquidónico disponible para las vías de la COX y la LOX, y la acetiltransferasa (paso limitante de velocidad) que produce PAF. Existe también una ruta *de novo* cuyo precursor es el alquillisoglicerofosfato sometido a la acción secuencial de la acetil transferasa (produce alquilacetil-GP), la fosfohidrolasa (produce alquilacetil glicerol) y la colinfosfotransferasa que produce PAF. La inactivación de PAF es realizada por la secuencia PAF-acetil hidrolasa (que produce liso-PAF), seguida de aciltransferasa que regenera el precursor alquilacil-GPC.

2. Efectos farmacológicos

El PAF actúa a través de receptores selectivos acoplados a la proteína G, que activan la fosfolipasa C (producción de inositol trifosfato y diacil glicerol) y la fosfolipasa A_2 (producción de prostanoides, tromboxanos y LT). Como su nombre indica, el PAF es un potente estimulador de la agregación y la activación plaquetarias. Tiene importantes acciones proinflamatorias: produce quimiotaxis y agregación de polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos, y la liberación de sus productos. Disminuye la producción de IL-2 y la proliferación de linfocitos, pero aumenta su actividad supresora y su citotoxicidad, así como la producción de factor de necrosis tumoral (TNF).

Es un potente vasodilatador que por vía intravenosa produce una disminución de las resistencias periféricas totales, excepto en ciertos

Tabla 21-6. Inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS)

Lugar de unión a la enzima	Compuestos	Efectos
NADPH, FAD, FMN	Difenileno iodonio	Inhibe la actividad de todas las enzimas que utilizan NADPH
Calmodulina	Trifluoperazina, clorpromazina, EDTA, EGTA	Previenen la unión de la calmodulina a la NOS Quelantes del calcio
BH_4	Diaminopirimidinas, metotrexato 7-nitroindazol	Inhiben la síntesis de BH_4 y previenen la dimerización de la NOS Previene la unión del BH_4 a la NOS
Grupo hemo	CO, NO, azul de metileno, imidazoles	Inhiben la síntesis de NO, pero no la actividad NADPH diaforasa
L-arginina	L-NNA, L-NMMA, L-NIL, GW274150, 1400 W 7-nitroindazol, aminoguanidina, tiocitrulinas, isotioureas	Previenen la unión de la L-arginina a la NOS

territorios, como el coronario, el pulmonar y el renal, donde produce vasoconstricción. Es 1.000 veces más potente que la histamina y la bradicinina para producir aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de fluido. Se considera un mediador de la hiperreactividad tardía en personas asmáticas (broncoconstricción, hipersecreción de mucosidad y edema de pared bronquial). Contrae el músculo liso gastrointestinal y es un potente agente ulcerógeno. El PAF está implicado en la ovulación e implantación, y en el mecanismo del parto.

3. Bloqueo farmacológico del factor activador de plaquetas

La actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides es consecuencia, al menos de forma parcial, de su capacidad para disminuir la síntesis de PAF por su efecto inhibitorio sobre la actividad de la fosfolipasa A_2 mediada por la génesis de lipocortina. Se han investigado inhibidores selectivos de las enzimas de síntesis de PAF sin resultados de interés clínico por el momento. En cambio, ya es productiva la investigación de *antagonistas del PAF* que impiden su unión al receptor. El campo terapéutico potencial de los antagonistas del PAF es amplio: antiagregantes plaquetarios, en la inflamación y la alergia (asma, anafilaxis, etc.), como inmunomodulador (rechazo de trasplantes), en la contracepción y en el tratamiento de las lesiones producidas por el binomio isquemia-reperfusión en el cerebro y el miocardio. Aunque de efectividad discutible hay dos series de productos de origen natural con esta actividad: *a)* terpenos aislados de *Ginkgo biloba,* siendo el más activo el *ginkgólido B,* y *b)* lignanos como la *kadsurenona.*

BIBLIOGRAFÍA

Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J. 2001;357:593-615.

Cauwels A. Nitric oxide in shock. Kidney International. 2007;72:557-65.

Dun CJ, Goa KL. Zafirlukast: an update of its pharmacology and therapeutic efficacy in asthma. Drugs. 2001;61:285-315.

Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signalling: from physiology to pathophysiology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:2524-31.

Esplugues JV. Nitric oxide as a signalling molecule in the nervous system. Br J Pharmacol. 2002;135:1079-95.

Flavahan NA. Balancing prostanoid activity in the human vascular system. Trends Pharm Sci. 2006;28:106-10.

Folco G, Murphy RC. Eicosanoid trasncellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. Pharm Rev. 2006;58:375-88.

Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Nature Rev. 2006;5:689-702.

Giulivi C, Kato K, Cooper CE. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption I: cellular physiology. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;291:1215-31.

Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005;353:2683-95.

Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. J Clin Pharmacol. 2005;45:987-1003.

Ishii S, Nagase T Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002;68:599-609.

Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. Biochim Biopphys Acta. 2006;1761:1359-72.

Murphy RC, Gijón MA. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. Biochem J. 2007;405:379-95.

Pace-Asciak CR, Reynaud D, Demin P, Nigam S. The hepoxilins. A review. Adv Exp Med Biol. 1999;447:123-32.

Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. N Engl J Med. 2007;357:1841-54.

Powell WS, Rokach J. Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-ETE. Prog Lipid Res. 2005;44:154-83.

Roudebush WE. Seminal platelet-activating factor. Semin Thromb Hemost. 2007;33:69-74.

Salinas G, Rangasetty UC, Uretsky BF, Birnbaum Y. The cicloxygenase 2 (COX-2) story: it's time to explain, not inflame. J. Cardiovasc Pharmacol Ther. 2007;12:98-111.

Schwad JM, Serhan CN. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. Curr Opin Pharmacol. 2006;6:414-20.

Simmons DL, Botting RM, Hla T. Ciclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin syntehsis and inhibition. Pharm Rev. 2004;56:387-437.

Snyder F. Biochemistry of platelet activating factor: a unique class of biologically active phospholipids. Proc Soc Exp Biol Med. 1989;190:125-35.

Zeilhofer HU. Prostanoids in nociception and pain. Biochem Pharmacol. 2007;73:165-74.

22 Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos

E. Morcillo, M.J. Sanz y J. Cortijo

Los mediadores celulares incluidos en este capítulo constituyen un conjunto de sustancias extraordinariamente variadas en su origen, naturaleza y funciones, con un solo punto en común: ser péptidos, polipéptidos o proteínas. Algunas de estas sustancias y de los fármacos que las modifican son verdaderos clásicos en el campo de los autacoides con evidente repercusión terapéutica (p. ej., la angiotensina o los inhibidores de la enzima convertidora). En otros casos se trata de sustancias identificadas en la última década, cuyo papel en fisiopatología no está aún bien establecido. Por todo ello, la descripción de tantos mediadores en un mismo capítulo puede resultar abigarrada, pero es insoslayable porque su manipulación farmacológica constituye probablemente la base de vías muy prometedoras en la futura actividad terapéutica.

I. MEDIADORES PEPTÍDICOS

A. ANGIOTENSINAS

1. Síntesis de angiotensinas

El sistema renina-angiotensina está implicado en la homeostasia cardiovascular y el balance hidroelectrolítico. El precursor de las angiotensinas es una α_2-globulina plasmática denominada *angiotensinógeno*. Sobre éste actúan de modo secuencial varias enzimas (fig. 22-1):

a) Renina. La renina humana (glucoproteína de 340 aminoácidos) es una aspartil proteasa cuyo principal sustrato es el angiotensinógeno, sobre el cual actúa dando origen al decapéptido *angiotensina I,* virtualmente inactivo. El angiotensinógeno es sintetizado y segregado continuamente por el hígado, manteniendo valores circulantes de aproximadamente 1 µM, próximos a la K_m de renina. A su vez, la renina deriva —por acción de una proteasa— de la prorrenina (inactiva) y ésta, de una preproenzima. La renina, cuyo gen ha sido clonado, es sintetizada, almacenada y liberada, principalmente, por las células yuxtaglomerulares del riñón. La semivida de la renina circulante es de aproximadamente 15 min.

b) Enzima convertidora o enzima de conversión. Es una metaloproteasa de tipo dipeptidil carboxipeptidasa que da origen al octapéptido *angiotensina II,* de gran actividad biológica. La enzima convertidora de la especie humana es una macroproteína de 1.278 aminoácidos, con dos sitios activos por molécula y una región para unión de Zn^{2+}. Su localización preferente es el endotelio vascular (sobre todo pulmonar), pero también existe en el plasma y en otros tejidos. La enzima convertidora es, a diferencia de la renina, una enzima con poca especificidad de sustrato, ya que también es activa sobre otros péptidos: bradicinina (cininasa II; v. más adelante), sustancia P y encefalinas.

c) Angiotensinasas. Se localizan en el plasma y en los tejidos. La Asp-aminopeptidasa (angiotensinasa A) da lugar a la formación de *angiotensina III,* heptapéptido activo (igual potencia que la angiotensina II como activador de la liberación de aldosterona, pero con escasa actividad hipertensora y estimuladora de médula suprarrenal). Sobre este péptido actúan otras enzimas no selectivas (aminopeptidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas) que originan restos de escasa o nula actividad. Se ha descrito una endopeptidasa (angiotensinasa B) que hidroliza la angiotensina II en dos tetrapéptidos y que puede ser idéntica a la endopeptidasa neutra 24.11 (v. más adelante).

d) Vías alternativas. En la síntesis de angiotensinas existen varias rutas alternativas. En una de ellas, primero actúa la Asp-aminopeptidasa sobre la angiotensina I, dando lugar a la formación del nonapéptido [des-Asp^1] angiotensina I (poco activo) y sobre éste la enzima convertidora produce angiotensina III. Esta vía metabólica sólo es significativa en algunos tejidos, como la glándula suprarrenal.

Otra ruta alternativa se produce por la actuación de diversas endopeptidasas (endopeptidasa 24.11, metaloendopeptidasa 24.15 o proliendopeptidasa 24.26) sobre la angiotensina I, dando lugar a la producción de angiotensina (1-7). Esta vía metabólica adquiere importancia en presencia de inhibidores de la enzima convertidora (v. más adelante). La *angiotensina (1-7)* carece de las actividades propias de la angiotensina II, excepto la liberación de vasopresina y prostaglandinas, e incluso ejerce acciones contrapuestas a las de angiotensina II, como efecto natriurético y disminución de la resistencia vascular renal (v. cap. 39, I, C). El significado fisiológico de este péptido es poco conocido. También se ha detectado en varios tejidos la existencia del hexapéptido angiotensina (3-8) (angiotensina IV), cuyo origen metabólico, actividad biológica e importancia fisiológica son inciertas.

Se ha descrito asimismo la posibilidad de formación de angiotensina II por la actuación de otras enzimas tisulares, como catepsina G, quimasa y tonina, pero se ignora la posible relevancia fisiológica de esta vía alternativa.

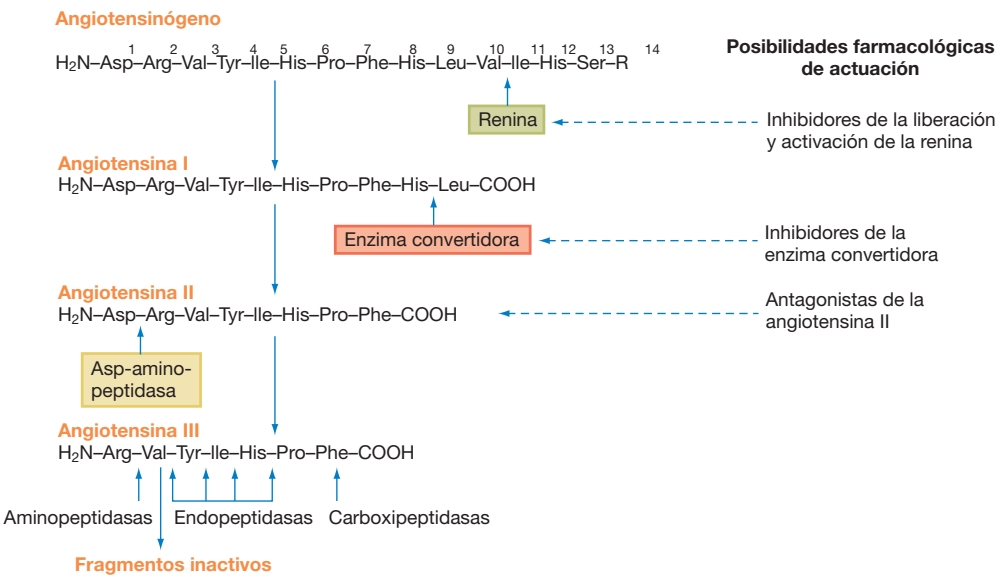


Figura 22-1. Sistema renina-angiotensina. Estructura y síntesis de angiotensinas, papel fisiológico y posibilidades farmacológicas de actuación.

e) Sistema renina-angiotensina tisular. Es importante reconocer que, además del sistema renina-angiotensina plasmático o circulante, existe otro de base local o tisular que tendría una función auto/paracrina. Se han identificado todos los componentes del sistema renina-angiotensina (actividad tipo-renina y enzima convertidora) en la pared vascular, el miocardio, el cerebro y otras localizaciones. Sin embargo, la interrelación de ambos sistemas (circulante frente a tisular) y su contribución relativa en condiciones normales y patológicas son poco conocidas, sobre todo en la especie humana.

2. Receptor de angiotensina y mecanismo de acción

Existen dos subtipos de receptores para angiotensina II denominados AT_1 y AT_2. Por el receptor AT_1 tiene alta afinidad el antagonista losartán (v. más adelante) y baja el PD123319, y lo contrario es válido para el subtipo AT_2. Ambos receptores han sido clonados y son el producto de los genes *at1* y *at2*, respectivamente. El receptor AT_1 tiene 359 aminoácidos y pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (v. cap. 3); se han descrito dos isoformas, AT_{1A} y AT_{1B}. Al parecer, la mayoría de los efectos farmacológicos de la angiotensina II están mediados por la activación de los receptores AT_1. El subtipo AT_2, que consta de 363 aminoácidos (con sólo el 32% de homología con el subtipo AT_1), presenta una adscripción funcional poco conocida.

El receptor AT_1, a través de la proteína $G_{q/}$, activa la isoforma β de la fosfolipasa C (PLCβ) disparando así la secuencia inositol-trifosfato, calcio intracelular, unión calcio-calmodulina y activación de ATPasas y cinasas que median la respuesta celular. Asimismo, la activación de PLCβ y fosfolipasa D da lugar a la formación de diacil glicerol y activación de proteincinasa C. En ciertos casos (células cromafines, ganglio simpático o miocardio), la angiotensina II produce despolarización y entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (v. cap. 3).

La activación de los receptores AT_1 también puede estimular la fosfolipasa A_2 y liberar eicosanoides (p. ej., en el riñón). En algunos tejidos (suprarrenal, renal o hepático), el receptor de angiotensina II se encuentra acoplado negativamente a la adenilil ciclasa mediante una proteína G inhibitoria (G_i) reduciendo, por lo tanto, la actividad de la proteincinasa A.

Además de las respuestas inmediatas, los receptores AT_1 están implicados en respuestas a largo plazo, por ejemplo, hipertrofia e hiperplasia de músculo liso vascular y miocardio. Este efecto está mediado por las cinasas de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP-cinasas) y el aumento de la expresión de protooncogenes como c-*fos* y c-*jun* que codifican las proteínas FOS y JUN. Estas proteínas forman un heterodímero, la proteína activadora 1 (AP-1), que es un factor de transcripción regulador de varios genes implicados en el crecimiento celular y la formación de proteínas de matriz extracelular (p. ej., colágeno o fibronectina). Asimismo, la activación de AT_1 incrementa la fosforilación de residuos de tirosina en varias proteínas al activar una tirosina cinasa soluble. Entre estas proteínas se encuentra la denominada Stat91, otro factor de transcripción que también aumenta la expresión de varios protooncogenes.

Se conocen peor las consecuencias de la activación del subtipo AT_2, en cuanto a sus mecanismos de acoplamiento y transducción de señal. Inhibe, mediante la proteína G_i, una fosfatasa de tirosina y regula canales de potasio; facilita la síntesis de bradicinina y óxido nítrico, e inhibe funciones del canal de Ca^{2+}. El receptor AT_2 se puede unir al AT_1 e inhibirlo. Aunque su existencia en tejido fetal es amplia, la distribución en el adulto es más restringida y su adscripción funcional es poco conocida.

Existen probablemente otros subtipos de receptores para angiotensina II (AT_3, AT_4); se han descrito también receptores específi-

cos para angiotensina (1-7), como es el caso del receptor *mas*, y angiotensina IV, pero se desconoce todavía la importancia de sus acciones.

3. Efectos fisiofarmacológicos

3.1. Cardiovasculares

La angiotensina II produce una intensa contracción arteriolar en los territorios renal, cutáneo y esplácnico, con efectos menores en otras localizaciones (cerebral, coronaria, pulmonar y musculatura esquelética) y mínima en el territorio venoso. El resultado hemodinámico global es el aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión. En base molar, la angiotensina es unas 40 veces más potente que la noradrenalina como hipertensor. La vasoconstricción se debe a la activación de receptores en el músculo liso vascular y a una acción indirecta adrenérgica.

Sobre el corazón ejerce una acción inotropa positiva (en parte directa y en parte consecuencia de la actividad simpática); indirectamente, el aumento de resistencia periférica puede provocar bradicardia refleja y disminución del gasto cardíaco.

La angiotensina II promueve el crecimiento de células musculares lisas vasculares y células miocárdicas, y está implicada en la hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca que se presenta en varias patologías.

3.2. Sistema nervioso simpático

A nivel periférico, la angiotensina estimula la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas, inhibe su recaptación y facilita la transmisión ganglionar. A nivel central, la angiotensina incrementa la actividad simpática originada en el tronco cerebral por una acción sobre el área postrema.

3.3. Sistema nervioso central

Tanto el precursor como las enzimas del sistema renina-angiotensina están presentes en el sistema nervioso central (SNC), donde la angiotensina desempeña un papel, aún no completamente dilucidado, como neurotransmisor o neuromodulador. La angiotensina II tiene acción dipsógena al actuar sobre órganos circunventriculares carentes de barrera hematoencefálica. La angiotensina estimula la secreción de vasopresina por acción sobre el núcleo supraóptico del hipotálamo y sobre la hipófisis posterior, y la secreción de ACTH por acción sobre la eminencia media y la hipófisis anterior.

3.4. Riñón y glándulas suprarrenales

La angiotensina II disminuye la excreción urinaria de Na^+ por un efecto directo en el túbulo proximal. Además, la angiotensina II, incluso a dosis que apenas modifican la presión arterial, estimula poderosamente la síntesis (activación de la transformación de colesterol en pregnenolona) y secreción de *aldosterona* por la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal y favorece (influencia trófica o permisiva) la actuación de otros estímulos hormonales o iónicos sobre la liberación de aldosterona. Aunque de menor rango fisiológico, la angiotensina II estimula la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

3.5. Reacción inflamatoria

Se han descrito otras acciones de la angiotensina II que la asemejan a un mediador proinflamatorio. Así, este péptido promueve la infiltración leucocitaria a través de su interacción con el receptor AT_1. También produce la liberación de radicales libres, y un aumento de la expresión de moléculas de adhesión endoteliales como P-selectina y VCAM-1 *(vascular cell adhesion molecule-1)*, así como de la liberación de distintas quimiocinas CXC y CC (v. más adelante). De este modo, la angiotensina II ha sido implicada en la patogenia de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arteriosclerosis e infarto de miocardio), diabetes y nefropatías.

4. Regulación de la formación de angiotensina

La actividad de la renina es el *paso limitante* de la velocidad de síntesis de la angiotensina II. Es lógico que los factores que estimulan la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares sean determinantes de la actividad del sistema renina-angiotensina. Estos factores son:

a) Actividad de *β_1-adrenoceptores* situados en células yuxtaglomerulares: estos receptores son estimulados por la noradrenalina liberada de las terminaciones del sistema simpático que inerva el aparato yuxtaglomerular y por las catecolaminas circulantes. El bloqueo β disminuye la secreción de renina (v. caps. 16 y 17).

b) Actividad de *barorreceptores* situados en arteriolas aferentes glomerulares: la disminución de la presión de perfusión renal dispara la secreción de renina a través de un aumento local de prostaglandinas, mientras que el incremento tensional (estiramiento de los receptores) produce el efecto contrario.

c) Actividad de las células de la *mácula densa*, adyacentes a las células yuxtaglomerulares, sensibles a su entorno iónico y en concreto a cambios en la concentración de Cl^-; la depleción de Na^+ incrementa la secreción de renina mediante la formación local de prostaglandinas vía ciclooxigenasa 2.

d) *Autorregulación local:* la acción directa de la angiotensina II sobre las células yuxtaglomerulares frena la secreción de renina.

5. Significado fisiopatológico e implicaciones terapéuticas

El sistema renina-angiotensina circulante participa en la regulación de la presión arterial a corto plazo mediante el aumento de las resistencias periféricas y a largo plazo con la retención de Na^+ y agua, cooperando así en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico. Está implicado en la patoge-

nia de algunas formas de hipertensión (formas con renina alta, como es el caso de la renovascular), y en la reacción del organismo a la administración de fármacos hipotensores y diuréticos, así como en los mecanismos compensadores que se desencadenan durante la insuficiencia cardíaca congestiva (v. caps. 35 y 36) y otras patologías cardiovasculares. Asimismo, el sistema renina-angiotensina interviene en los procesos de remodelación vascular y cardíaca presentes en diversas patologías cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca, lo que constituye la base de nuevas indicaciones para la interferencia farmacológica de este sistema (v. más adelante).

Los estudios en animales transgénicos y el análisis genético poblacional han llevado a la conclusión de que algunas alteraciones genéticas están relacionadas con la hipertensión. Así, determinadas mutaciones específicas en el gen de angiotensinógeno se han asociado a hipertensión esencial, y la presentación de homocigotos para un determinado alelo del gen de la enzima convertidora de angiotensina se acompaña de un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La importante contribución de este sistema en diversos estados patológicos induce a modificar o reducir su actividad con fines terapéuticos. Esto se puede conseguir actuando sobre los mecanismos estimuladores de la producción de renina, la acción de la renina sobre el angiotensinógeno, la producción de angiotensina II y la acción de la angiotensina II sobre sus receptores. Adicionalmente se puede modificar la producción de la aldosterona y la acción de ésta sobre sus receptores. La posibilidad del abordaje de la hipertensión esencial mediante terapia génica resulta prematura, pero se han detectado mutaciones y polimorfismo en determinados genes que codifican para el sistema renina-angiotensina (v. antes).

6. Inhibidores de la liberación de renina

Son fármacos no selectivos. Tanto los β-bloqueantes, que bloquean el β_1-adrenoceptor en células yuxtaglomerulares, como la α-metildopa y la clonidina, que reducen la actividad simpática central, inhiben la liberación de renina. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden disminuir la formación de renina al inhibir la producción intrarrenal de prostaglandinas.

7. Inhibidores de la actividad de renina

Algunos péptidos análogos estructurales de ciertas zonas del angiotensinógeno producen hipotensión en voluntarios sanos. Los pentapéptidos pepstatina y N-acetil pepstatina inhiben varias proteasas, entre ellas la renina. También se han realizado pruebas con anticuerpos monoclonales antirrenina humana, pero plantean dificultades técnicas.

Los recientes avances en el conocimiento molecular de la renina (la enzima recombinante humana ha sido cristalizada y estudiada por difracción de rayos X) han permitido obtener inhibidores con interés terapéutico real. Hay tripéptidos y dipéptidos (p. ej., **enalquireno**) con acción hipotensora demostrada en seres humanos por vía intravenosa. Aunque existen análogos no peptídicos (**remiquireno** y otros), la biodisponibilidad oral es pobre y la semivida corta. En el momento actual el **alisquireno** es el primer inhibidor de renina de naturaleza no peptídica, activo por vía oral, que se encuentra en fase III con indicación en el tratamiento de la hipertensión arterial y en otras patologías cardiovasculares y renales (v. cap. 39). Por tanto, la especificidad del sustrato de la renina la vuelve muy atractiva como objetivo farmacológico.

8. Inhibidores de la enzima convertidora o de conversión

8.1. Características farmacológicas

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) constituyen un grupo de gran proyección clínica. El primer inhibidor estudiado, el nonapéptido **teprótido** —encontrado en el veneno de la víbora *Bothrops jararaca*— administrado por vía intravenosa, ya demostró actividad en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. En la actualidad se dispone de una gran diversidad de compuestos muy activos por vía oral, cuyo prototipo es el dipéptido D-3-mercaptometilpropionil-L-prolina o *captopril* (fig. 22-2).

Los IECA se clasifican en tres subgrupos:

a) Grupo sulfhídrico: **captopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril, alacepril.**

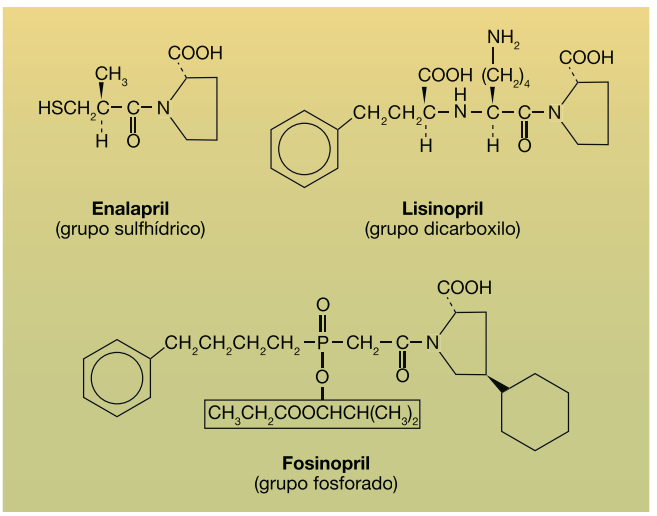


Figura 22-2. Representantes de grupos de inhibidores de la enzima convertidora. La hidrólisis del grupo enmarcado en el fosinopril lo convierte en el fármaco activo fosinoprilato.

b) Grupo dicarboxilo: **enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril, espirapril, perindopril, pentipril, cilazapril.**

c) Grupo fosforado: **fosinopril.**

El principal efecto que se deriva de la inhibición de la enzima convertidora es la reducción de la producción de angiotensina II (fig. 22-1). Pero la enzima actúa también sobre otros sustratos, como la bradicinina, cuyos niveles aumentan, y la bradicinina a su vez aumenta la síntesis de NO y de prostaglandinas; de ahí que todos ellos pueden contribuir al efecto final vascular de los IECA. Además, interfieren procesos de retroalimentación negativa, por lo que, a la larga, aumentan las concentraciones de angiotensina I; y, dado que ésta no puede convertirse en la II por estar inhibida la enzima de conversión, su metabolismo se desvía hacia la producción de angiotensina (1-7), que como se ha explicado en el apartado A,1, es vasodilatadora.

Los efectos cardiovasculares de los IECA, a corto y largo plazo, son complejos y altamente beneficiosos, y se describen con detalle en los capítulos 36 (insuficiencia cardíaca) y 39 (hipertensión arterial). En principio, la eficacia clínica de todos los IECA es similar. Las diferencias estriban en la diversidad de su potencia farmacológica y sus diversas características farmacocinéticas. La mayoría de los productos se administran en forma de profármacos inactivos que son hidrolizados en el hígado y convertidos en el metabolito activo.

Los valores de biodisponibilidad y semivida plasmática se señalan en la tabla 22-1. Como se aprecia en esta tabla, muchos de ellos son profármacos que, al hidrolizarse, se convierten en el producto activo. Salvo en el caso del fosinopril y el espirapril, que se eliminan de forma equilibrada por el hígado y el riñón, el resto lo hace por el riñón y en buena parte como principio activo, por lo que su aclaramiento disminuye en caso de insuficiencia renal.

8.2. Reacciones adversas

En general los IECA son muy bien tolerados, a corto y largo plazo. En pacientes con alta actividad de renina o con depleción sódica la primera dosis puede producir un fuerte descenso de la presión arterial. Pueden producir retención de K^+ en pacientes con insuficiencia renal, o en quienes están recibiendo diuréticos ahorradores de potasio, β-bloqueantes o antiinflamatorios no esteroideos. Al inhibir el tono constrictor de la arteriola eferente del glomérulo renal, pueden producir insuficiencia renal en quienes presentan estenosis bilateral de la arteria renal. Provocan tos en el 5-20% de los pacientes, debido a acumulación de bradicinina, sustancia P o prostaglandinas.

Su administración está contraindicada en el embarazo, en particular durante el segundo y tercer trimestres, porque pueden provocar diversas alteraciones en el feto. Aparece angioedema en el 0,1-0,5% de los casos, localizado casi siempre en las vías respiratorias superiores y rara vez en el intestino. De forma ocasional producen erupciones dérmicas, proteinuria, disgeusia y neutropenia.

9. Antagonistas de la angiotensina II

Diversas modificaciones de la molécula peptídico de la angiotensina II originaron compuestos que, como la **saralasina** o [Sar^1, Val^5, Ala^8] la angiotensina, mantenían afinidad por el receptor AT_1 pero con menor eficacia intrínseca (agonistas parciales). Posteriormente se introdujo el primer antagonista no peptídico del receptor AT_1 (ARA-II), el **losartán,** con buena afinidad por el receptor, nula actividad intrínseca y buena absorción oral (fig. 22-3). Derivados suyos han dado origen al grupo de los sartanes, como son los siguientes en orden de afinidad relativa por este receptor: candesartán = omesartán > irbesartán = eprosartán > telmisartán = valsartán > losartán.

Tabla 22-1. Características farmacocinéticas de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Fármaco	Principio activo	Biodisponibilidad (%)	$T_{máx}$ (h) (principio activo)	$t_{1/2}$ (h) (principio activo)
Benazepril	Benazeprilato	37	1-2	10-11
Captopril		75	1	2
Cilazapril	Cilazaprilato	60	2	10
Delapril	MI, MIII	67-96	0,5-2	8
Enalapril	Enalaprilato	60	3-4	1,1
Espirapril	Espiraprilato	45	2-3	40
Fosinopril	Fosinoprilato	36	3	11,5
Imidapril	Imidaprilato	42	7	7-9
Lisinopril		30	6	12
Moexipril	Moexiprilato	13	1,5	2-12
Perindopril	Perindoprilato	75	3-7	Bifásica: 3-10; 30-120
Quinapril	Quinaprilato	60	2	Bifásica: 2; 25
Ramipril	Ramiprilato	50-60	3	Trifásica: 2-4; 9-18; > 50
Trandolapril	Trandolaprilato	70	4-10	10
Zofenopril	Zofenoprilato	100	1,5	5,5

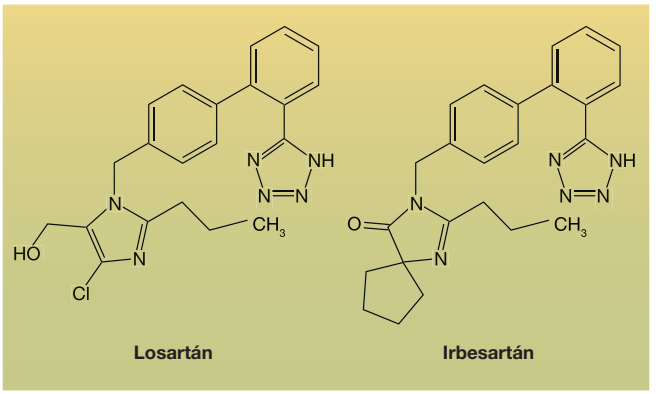


Figura 22-3. Fármacos representativos de antagonistas no peptídicos de la angiotensina II. Irbesartán: semivida prolongada; losartán: semivida corta.

Las consecuencias del bloqueo selectivo AT_1 no son idénticas a las producidas por los IECA. Estos aumentan la concentración de otros sustratos de la enzima de conversión, como ya se ha indicado, mientras que los ARA-II no lo hacen y quizá por ello no producen tos ni angioedema. Los IECA pueden elevar las concentraciones de angiotensina (1-7) más que los ARA-II, y éstos permiten la activación de receptores AT_2; los ARA-II consiguen una mayor inhibición de la actividad AT_1 que los IECA porque éstos inhiben la acción de la enzima convertidora de la angiotensina I pero no inhiben otras vías alternativas de síntesis de angiotensina II.

Su biodisponibilidad es moderada; se unen intensamente a proteínas y en general su semivida plasmática oscila entre 5 y 15 h (tabla 22-2). En caso de insuficiencia renal es conveniente reducir las dosis de candesartán, losartán y olmesartán.

La utilización de los ARA-II en las enfermedades cardiovasculares se explica en los capítulos 36 y 39.

Sus reacciones adversas son muy moderadas. A diferencia de los IECA, no provocan tos ni angioedema, pero al igual que los IECA no se deben administrar a partir del segundo trimestre de embarazo, son peligrosos en pacientes muy dependientes de renina y pueden incrementar las concentraciones de K^+ cuando se asocian a diuréticos ahorradores de dicho ion.

Tabla 22-2. Características farmacocinéticas de los antagonistas de AT_1

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	V_d (L)	Unión a proteínas (%)	$t_{1/2}$ (h)
Candesartán cilexetilo	40	7	99	9
Eprosartán	13	13	98	5-9
Irbesartán	60-80	53-93	20	15
Losartán	25-35	35		6-9
Olmesartán medoxomilo	25	16-29	99,7	10-15
Telmisartán	50	500	99,5	> 20
Valsartán	23	17	94-97	9

B. CININAS

1. Estructura, síntesis y degradación

Las *cininas* son péptidos derivados de los *cininógenos* (α_2-globulinas de síntesis principalmente hepática) por la acción de las *calicreínas* (serina-proteasas específicas). Existe un cininógeno de alto (110 kD, plasmático) y otro de bajo (70 kD, tisular) peso molecular. También existen dos tipos de calicreína, la plasmática (36 kD) y la tisular (páncreas, riñón, glándula salival, etc.) de menor tamaño molecular (29 kD).

La calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para producir el nonapéptido *bradicinina*. La calicreína tisular puede actuar sobre los cininógenos de alto y bajo tamaño molecular, dando lugar al decapéptido *calidina* o Lys-bradicinina (fig. 22-4).

La actividad de la calicreína surge por la acción de proteasas sobre *precalicreínas* inactivas. La precalicreína plasmática circula formando un complejo 1:1 con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular. La proteasa que activa la precalicreína plasmática es el factor Hageman. A su vez, este factor se activa por contacto con superficies moleculares cargadas negativamente (p. ej., colágeno, lipopolisacáridos bacterianos, heparina, productos plaquetarios y depósito de uratos). También la calicreína puede activar el factor Hageman, cerrando así un mecanismo de retroalimentación. No se ha identificado la proteasa que activa la precalicreína tisular.

A su vez, el mecanismo promotor de la cascada de las cininas está vinculado a otros procesos biológicos. Así, el factor Hageman es un componente de la coagulación intrínseca (factor XII) (v. cap. 45) y la calicreína puede activar la cascada del complemento, y la fibrinólisis al convertir el plasminógeno en plasmina (v. cap. 45).

La formación de cininas está controlada por varios sistemas. El primero está constituido por los inhibidores plasmáticos de proteasas; los mejor conocidos son la α_2-macroglobulina, el inhibidor del primer componente activado del complemento y la α_1-antitripsina. Este último es también importante en la inhibición de la calicreína tisular.

Otro mecanismo de control del sistema es la rápida degradación de las cininas, cuya semivida plasmática es muy corta (de alrededor de 15 s). De este eficiente proceso se encargan enzimas poco selectivas: las *cininasas I* y *II*. La cininasa I (plasmática o carboxipeptidasa N, y unida a membrana o carboxipeptidasa M) da lugar a las des-Arg-cininas, sin actividad biológica, excepto en condiciones de lesión tisular. La actividad de la cininasa II, que origina productos inactivos, radica en dos enzimas de amplia distribución: *a)* la enzima convertidora de angiotensina, localizada en el endotelio vascular (sobre todo pulmonar; y de hecho, el 80-90% de la

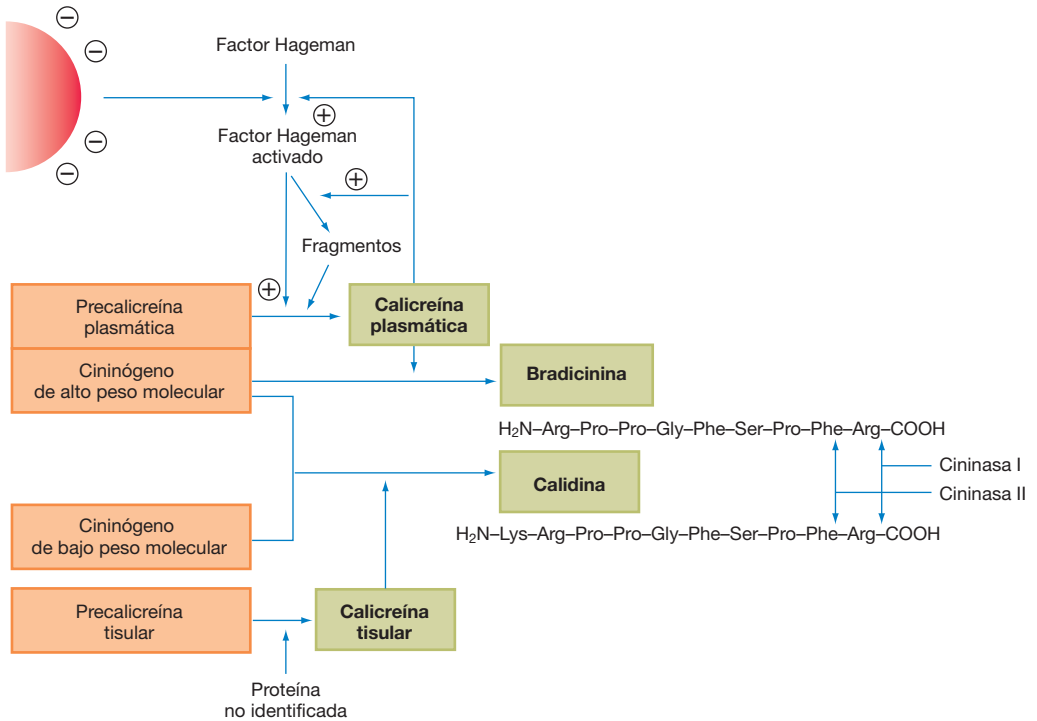


Figura 22-4. Sistema calicreína-cininas. Estructura y síntesis de cininas. El factor Hageman es activado por contacto con una superficie cargada negativamente.

bradicinina es destruida en un solo paso por pulmón), el epitelio tubular renal y las células neuroepiteliales, y *b)* la endopeptidasa neutra 24.11, también activa sobre la sustancia P, el péptido natriurético auricular, la encefalina (encefalinasa), la neurotensina y otros péptidos. Debe recordarse que la afinidad de la enzima convertidora de angiotensina por cininas es dos órdenes de magnitud mayor que por angiotensina I.

2. Mecanismo de acción

Los perfiles farmacológicos de la bradicinina y la calidina son semejantes, de modo que la calidina no requiere convertirse en bradicinina para ser biológicamente activa. La acción de las cininas se ejerce por dos tipos de receptores: B_1 y B_2. El receptor B_2 se expresa de forma constitutiva y media la mayoría de los efectos de la bradicinina y la calidina. Este receptor ha sido clonado, pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G y su estimulación activa la fosfolipasa C, la proteincinasa C y la fosfolipasa A_2 (síntesis de prostanoides) (v. cap. 3). El receptor B_1 tiene mayor afinidad por des-Arg-cininas que por la propia bradicinina, siendo su expresión inducible *(up regulation)* por lesión tisular. Es interesante observar que la existencia de estos metabolitos de bradicinina está precisamente aumentada en situaciones de lesión tisular e inflamación.

3. Efectos farmacológicos y papel en fisiopatología

Las cininas son potentes vasodilatadoras. Esta dilatación se ejerce principalmente sobre las arteriolas (receptor B_2) en la circulación muscular esquelética, renal, cutánea, esplácnica, coronaria y cerebral, mientras que en las grandes arterias de conducción y las grandes venas se produce contracción (receptor B_1). Las cininas producen también relajación de vénulas (receptor B_2). La dilatación de los vasos de resistencia implica un descenso de la presión arterial sistémica y taquicardia refleja (no hay estimulación cardíaca directa). Las cininas —junto a otros mediadores— se han implicado en el ajuste circulatorio (p. ej., cierre del conducto arterial y vasoconstricción umbilical) del recién nacido. La relajación del músculo liso vascular por cininas (receptor B_2) es dependiente de endotelio, es decir, implica la liberación del «factor relajante endotelial» (v. cap. 21) y prostanoides. En la microcirculación (capilares y vénulas poscapilares), las cininas aumentan la permeabilidad vascular (receptores B_2) por contracción de células endoteliales y producen edema.

Los efectos de las cininas sobre el músculo liso extravascular varían según la especie. En la especie humana producen broncoconstricción, sobre todo en personas asmáticas. Existen datos que indican la implicación de las cininas en la regulación del metabolismo glúcido en el músculo estriado.

Las cininas estimulan intensamente las terminaciones nerviosas sensoriales (receptores B_2), donde producen despolarización; por consiguiente, causan dolor y evocan reflejos nociceptivos. Existen también receptores de bradicinina en los ganglios sensoriales y la médula espinal.

La activación de receptores de cininas en el túbulo colector incrementa el transporte electrogénico de Cl^-. A su vez, la aldosterona aumenta la concentración de calicreína en el riñón. Estas acciones sugieren un papel de las cininas en la regulación local de la función renal.

A pesar de sus acciones vasculares y sobre el equilibrio hidroelectrolítico, no está claro el papel de las cininas en la homeostasia de la presión arterial. En cambio —aunque mal conocido— parece evidente que desempeñan un papel en la nocicepción y la inflamación. Numerosos datos experimentales sugieren la implicación de las cininas en la rinitis (alergia e infección por rinovirus), el angioedema hereditario (donde se ha descrito un déficit del inhibidor del primer componente activado del complemento), la gota (inflamación por depósitos de uratos) y el *shock* endotóxico. El hallazgo de que la cininasa II (endopeptidasa neutra 24.11) es idéntica al antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común añade una nueva dimensión al papel de las cininas en patología.

4. Manipulación farmacológica

4.1. Inhibición de la actividad de la calicreína

La **aprotinina** es un péptido de 58 aminoácidos obtenido de la parótida y el pulmón bovinos, inhibidor competitivo de varias proteasas (calicreína, tripsina, plasmina y algunos factores de la coagulación). Inactiva por vía oral, su semivida por vía parenteral es corta (unos 150 min). Se ha utilizado en el tratamiento de la pancreatitis aguda, el síndrome carcinoide, en hemorragias por fibrinólisis patológica y en ciertos tipos de *shock,* pero su eficacia clínica no está totalmente establecida. Sin embargo, parece eficaz para evitar la pérdida de sangre que habitualmente ocurre en cirugía cardíaca que requiere *by-pass* cardiopulmonar. Se investigan nuevos péptidos con analogía estructural a la zona del sustrato (cininógeno) que sufre la acción catalítica de la calicreína.

4.2. Antagonistas de los receptores de las cininas

Se dispone de péptidos antagonistas selectivos de los receptores B_2. El mejor estudiado es el **icatibant,** que tiene aplicaciones potenciales en alergopatías, el tratamiento del angioedema, el síndrome carcinoide y la pancreatitis aguda. También se han desarrollado antagonistas no peptídicos del receptor B_2 (p. ej., WIN64338). Los antagonistas selectivos de B_1 (des-Arg Hoe 140 y des-Arg^9 [Leu^8]-bradicinina) y los antagonistas mixtos B_1/B_2 (p. ej., [D-Arg^0, Hyp^3, D-Phe^7]-bradicinina) pueden resultar atractivos en infecciones por rinovirus, dolor en quemados y tratamiento del asma alérgica. Sin embargo, por el momento, ningún antagonista de la bradicinina ha alcanzado uso clínico.

C. ENDOTELINAS

1. Producción de endotelinas

El endotelio vascular humano produce un péptido de 21 aminoácidos (fig. 22-5) denominado endotelina 1 (ET-1), el más potente vasopresor conocido, filogenéticamente relacionado con las *sarafotoxinas* (obtenidas de un veneno de serpiente). La ET-1 deriva de un precursor inactivo (*big* ET-1) por la acción de una metaloproteasa neutra caracterizada como endopeptidasa muy atípica, la *enzima convertidora de la endotelina.* Este precursor deriva a su vez de una preproendotelina de 212 aminoácidos. En la especie humana se han aislado los isopéptidos ET-2 y ET-3. La ET-1 es la única endotelina presente en células endoteliales y se expresa también en una gran variedad de tejidos; la distribución de ET-2 es más restringida (riñón e intestino); la ET-3 se expresa en el cerebro, el pulmón, el intestino y la glándula adrenal. Parece que las endotelinas no están presentes de forma constitutiva, sino que son reguladas por cambios en la transcripción génica en respuesta a una amplísima variedad de estímulos físicos (desgarro o tensión) y químicos (hipoxia, endotoxina, trombina, adrenalina, angiotensina II y quimiocinas).

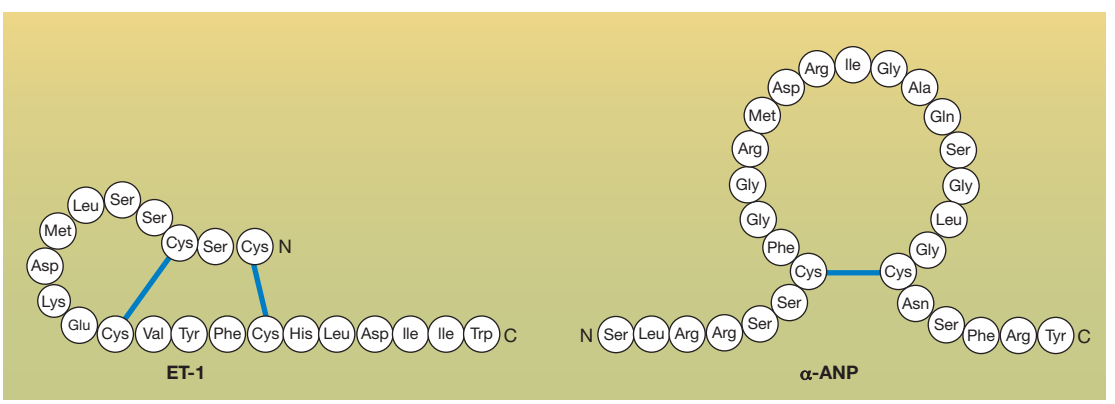


Figura 22-5. Estructura química de la endotelina 1 (ET-1) y del péptido natriurético auricular (α-ANP). Las líneas de unión entre residuos de cisteína en la ET-1 y el ANP indican puentes disulfuro.

2. Receptores de endotelina

Se han identificado dos subtipos de receptores a la endotelina, ET_A (rango de afinidad: ET-1 = ET-2 > ET-3) y ET_B (ET-1 = ET-2 = ET-3). Estos receptores tienen una amplia distribución (corazón, pulmón, riñón, cerebro, hígado, intestino, placenta y útero). El primero se expresa en el músculo liso vascular causando vasoconstricción, mientras que el segundo, aunque en el músculo liso vascular produce vasoconstricción, provoca vasodilatación de origen endotelial y aclaramiento de la ET-1 circulante. El receptor de endotelina está acoplado a la proteína G, activando la fosfolipasa C, la proteincinasa C y mitogénesis (ET_A), y la fosfolipasa A_2 (ET_B).

3. Significado fisiológico y patológico

La ET-1 es vasoconstrictora en la mayoría de las zonas vasculares estudiadas. Las concentraciones plasmáticas de ET-1 en voluntarios sanos son muy bajas, por lo que puede considerarse que actúa localmente y no como hormona circulante. Es muy probable que exista un equilibrio, fisiológicamente relevante, entre este factor vasoconstrictor y los factores relajantes endoteliales prostaciclina y óxido nítrico. La ET-1 genera la proliferación de músculo liso vascular en la subíntima, una acción que sugiere su implicación en la aterogénesis. Es posible que el aumento de la ET-1 sea importante en la vasoconstricción umbilical del recién nacido.

Además de acciones vasculares directas, la ET-1 modula la transmisión adrenérgica y colinérgica, y está implicada en el reflejo quimiorreceptor arterial. Debido a la amplia distribución de receptores, es probable que la ET-1 tenga funciones en diversos órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso. Se ha descrito inmunorreactividad de tipo endotelina en macrófagos y monocitos (pero no en polimorfonucleares y linfocitos), lo que sugiere su implicación en la inflamación.

Se han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de ET-1 en el infarto agudo de miocardio y la angina vasoespástica, el *shock* cardiogénico y endotóxico, la hemorragia subaracnoidea, la insuficiencia renal aguda, en episodios agudos de asma y en algunos tipos de cáncer. También se ha implicado a la endotelina en la hipertensión pulmonar hipóxica crónica, en la granulamatosis de Wegener y en el hemangioendotelioma.

El perfil farmacológico de la ET-2 es semejante al de la ET-1; en cambio, la ET-3 posee débil actividad vasoconstrictora y antiagregante plaquetaria. La carencia de inhibidores y antagonistas altamente selectivos hace difícil precisar el papel de las diferentes endotelinas en fisiopatología.

4. Manipulación farmacológica

Es prematuro definir áreas donde la actuación pueda tener interés terapéutico. La patología vascular es una buena candidata, pero no necesariamente la única. Hay dos formas posibles de intervención:

a) Inhibidores de la enzima convertidora de endotelina; un inhibidor relativamente selectivo, el **fosforamidón,** disminuye la presión arterial en ratas normotensas e hipertensas.

b) Antagonistas selectivos de receptores a endotelina. El **bosentán,** un antagonista mixto ET_A/ET_B, se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (v. cap. 39, G, II, B.4). Aunque se han realizado ensayos clínicos con antagonistas selectivos del receptor ET_A **(ambrisentán, sitaxsentán),** éstos no han demostrado una mayor eficacia que el *bosentán* en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, lo que puede atribuirse a la presencia de receptores ET_B en la musculatura lisa vascular y en los fibroblastos capaces de provocar vasoconstricción y proliferación. El atrasentán, un antagonista selectivo ET_A, ha sido estudiado en el carcinoma de próstata y en otros tipos de cáncer, pero la relevancia clínica de esta clase farmacológica está aún por definir.

D. ATRIOPEPTINAS Y OTROS PÉPTIDOS

1. Introducción

Las atriopeptinas son un grupo de péptidos dotados de un anillo de 17 aminoácidos cerrado por un puente disulfuro (esencial para su actividad biológica), pero con diferencias en los aminoácidos del extremo N-terminal. El más interesante en nuestro ámbito es el péptido natriurético auricular humano (α-ANP), que tiene 28 aminoácidos (fig. 21-3) y que deriva mediante hidrólisis de un precursor de 126 aminoácidos (pro-ANP). Inicialmente se localizó en miocitos auriculares, pero se ha demostrado su amplia distribución en vasos, pulmón, médula suprarrenal y SNC (péptido natriurético cerebral [BNP]).

Se han descrito dos tipos de receptores (ANP_A y ANP_B) por los que el α-ANP tiene afinidad similar. Estos receptores están acoplados positivamente a guanilil ciclasa y su activación promueve la formación de GMPc (v. cap. 3). Un tercer tipo de receptor (ANP_C) es biológicamente inactivo, pero vehicula el acceso de ANP al interior celular, donde es degradado por enzimas lisosomales. Además de este mecanismo, la endopeptidasa neutra 24.11 degrada el ANP abriendo el anillo entre Cys^7 y Phe^8.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

El ANP inhibe la recaptación de Na^+ en el túbulo proximal y disminuye la reabsorción de Na^+ y agua en los túbulos colectores medulares. Así pues, es natriurético y diurético sin modificar la eliminación de K^+. Parte de estos efectos se debe a sus acciones vasculares sobre el riñón, donde produce dilatación de la arteriola aferente glomerular, aumento de la velocidad de filtración glomerular y redistribución del flujo sanguíneo. Es vasodilatador e inhibe la producción de renina y aldosterona.

En el SNC destaca su presencia en núcleos relacionados con el control de la ingesta de agua y la inhibición de la secreción de vasopresina.

A pesar de este conjunto de acciones, no se considera que el α-ANP circulante sea un regulador fisiológico del equilibrio hidroelectrolítico. Sin embargo, la distensión de la pared auricular por aumento de la volemia, aumento de la presión arterial, etc., es el mecanismo que desencadena la secreción de ANP. Sus concentraciones plasmáticas están elevadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica y en determinados casos de hipertensión esencial.

3. Aplicaciones terapéuticas

El propio ANP tiene interés potencial como diurético, ya que es un intenso natriurético sin pérdida de potasio y es capaz de deprimir el sistema renina-angiotensina. Este perfil lo haría útil en la retención hí-

drica resistente a diuréticos convencionales o cuando existe deterioro de la función glomerular. Para que tenga uso clínico es necesario encontrar análogos de mayor semivida y que sean activos por vía oral. Una posibilidad es la sustitución de Cys^7 por ácido 3-mercaptopropiónico que lo hace resistente a endopeptidasas.

Otra alternativa es el bloqueo de los receptores ANP_C o la inhibición de la endopeptidasa neutra, con el fin de incrementar el efecto del ANP endógeno. La indicación clínica de estos inhibidores sería como diuréticos y en la insuficiencia cardíaca. Algunos fármacos (p. ej., el *candoxatrilo*) se han estudiado en ensayos clínicos. También se han estudiado inhibidores duales de la enzima convertidora de angiotensina y de la endopeptidasa neutra. Estos fármacos serían útiles en hipertensión asociada a expansión de volumen y baja renina donde la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora es limitada. Debe recordarse en este caso que los inhibidores de la endopeptidasa neutra tienen también potencial como analgésicos, ya que son inhibidores de la encefalinasa (v. cap. 26).

4. Otros péptidos

Es creciente el número de péptidos de acción local (auto/paracrino) identificados en diversas partes del organismo. Muchos de estos péptidos se encuentran en células del sistema APUD (v. caps. 25 y 43).

II. CITOCINAS

1. Características generales

Se denominan *interleukinas* los autacoides de carácter polipeptídico que desempeñan un papel en la respuesta inmunológica, la reacción inflamatoria y la hemopoyesis. El origen celular de las interleukinas es muy diverso. Las producidas por linfocitos T y monocitos activados por estimulación antigénica se denominaron *linfocinas* y *monocinas*, respectivamente. La complejidad de sus acciones intercelulares sobre los diversos tipos de leucocitos —y no sólo de linfocitos y monocitos— justifica la denominación de *interleukinas*. El hallazgo de que algunas de ellas son producidas por otros tipos celulares y pueden actuar sobre ellos (células endoteliales y epiteliales, fibroblastos, astrocitos, etc.) ha conducido a la denominación más genérica y preferible de *citocinas*.

Se trata de hormonas locales genuinas (sistema auto/paracrino), aunque algunas tienen además una función endocrina. Se han descrito más de 50 citocinas con escasa relación estructural entre ellas, aunque por lo general son moléculas monocatenarias de 8 a 25 kD. Algunas citocinas son glucoproteínas cuyo tamaño molecular no excede los 80 kD. No están preformadas (es decir, no se expresan de forma constitutiva), sino que su síntesis se induce en respuesta a estímulos activadores, se liberan y actúan sobre receptores específicos de membrana celular, cuya expresión es también a veces un fenómeno transitorio de *up-regulation*. Las citocinas ejercen su actividad de un modo secuencial, coordinado y están sometidas a una compleja interregulación destinada a mantener la homeostasia de procesos de proliferación, diferenciación y reparación celulares.

No es posible, en el reducido espacio de este capítulo, sintetizar un campo en intensa expansión como es el de las citocinas. Las hemos agrupado por su origen, es decir, por el tipo celular que de forma principal —pero no exclusiva— contribuye a su producción y por algunas de sus características, para exponer a continuación sus receptores específicos e indicaciones terapéuticas. Es recomendable la consulta de bibliografía especializada.

2. Citocinas derivadas de monocitos

El «sistema de fagocitos mononucleares» tiene una amplia distribución (monocitos, macrófagos tisulares, células de Kupffer, células mesangiales renales, etc.) y una diversidad de funciones, desde la fagocitosis hasta fenómenos inmunitarios complejos, como es el hecho de que los monocitos sean las células presentadoras de antígeno (APC) a los linfocitos T. Los monocitos activados liberan una diversidad de factores que participan en la respuesta inflamatoria y en la lesión tisular: enzimas lisosómicas, radicales libres, mediadores lipídicos (eicosanoides y factor activador de plaquetas [PAF]) y varias citocinas, como se indica a continuación.

La interleucina 1 (IL-1) es un polipéptido (~17 kD) con dos formas, IL-1α (unida a célula) e IL-1β (soluble y predominante en fluidos biológicos). También existe un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), quizás un modulador endógeno de la actividad de IL-1. Aunque la fuente principal de IL-1 es el macrófago activado, es producido asimismo por otros muchos tipos celulares (fibroblastos, células endoteliales y epiteliales, algunos linfocitos B, etc.) en respuesta a lesión tisular, infección o *challenge* antigénico. La IL-1 tiene una gran diversidad de funciones biológicas, como sugiere el hecho de que la mayoría de células de nuestro organismo puede expresar receptores para esta citocina. Así, la IL-1 es primordial en la respuesta inmunitaria (mitógeno de linfocitos T y B; v. fig. 24-1) e inflamatoria, tanto local (promueve la síntesis de mediadores lipídicos, óxido nítrico y otras citocinas, y de moléculas de adhesión leucocitaria), como sistémica (estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, causa neutrofilia y fiebre).

En el factor de necrosis tumoral (TNF) existen dos formas, α y β, esta última es denominada también *linfotoxina*, produce prostanoides, citocinas y moléculas de adhesión en células endoteliales, es quimiotáctico de neutrófilos y macrófagos, y activa fibroblastos. La IL-1 actúa de modo sinérgico con TNF-α.

La IL-6 (19-30 kD) es un mediador inflamatorio que funciona también como hormona circulante (pirógeno y proteínas de fase aguda) y está implicada en la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, así como en la hemopoyesis. Los macrófagos producen asimismo un factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos (G-CSF) (v. cap. 46).

3. Citocinas derivadas de linfocitos

La activación de determinadas subpoblaciones de linfocitos T (colaboradores, *helper* o $CD4^+$) por estimulación antigénica da lugar a la producción de una diversidad de citocinas. La mejor estudiada es la **IL-2** (~15 kD), que causa expansión clonal de linfocitos T específicos para el antígeno, constituyendo así un punto clave en la respuesta inmunológica (v. cap. 24). Además, tiene actividad sobre linfocitos B, linfocitos citolíticos (conocidos también como *natural killer cells*) y monocitos. La **IL-3** (~15 kD) es un estimulador pluripotencial de células hemopoyéticas.

La **IL-4** (~15 kD) genera la proliferación y maduración de linfocitos B, y el crecimiento y activación de linfocitos T (diferenciación de células T_H2), y otros tipos celulares (eosinófilos, monocitos, mastocitos y timocitos). La **IL-5** (~20 kD) es un factor activador de eosinófilos con poco efecto sobre linfocitos B en la especie humana.

Los linfocitos T también producen IL-6, TNF-β, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos **(GM-CSF)** (v. cap. 46, apartado III), e interferón γ.

4. Factores quimiotácticos

Estos mediadores son parte esencial del fenómeno de atracción o reclutamiento celular que tiene lugar en el área donde se ha producido lesión tisular e inflamación. Cabe citar los mediadores lipídicos como leucotrieno B_4, 15-HETE y PAF (v. cap. 21), componentes del complemento (C5a), los *factores quimiotácticos de eosinófilos* (ECF-A) preformados en basófilos/mastocitos y un grupo de citocinas denominadas **quimiocinas.**

Se han descrito unas 50 quimiocinas o citocinas quimiotácticas de naturaleza peptídica (70-130 aminoácidos) que se distribuyen en cuatro subfamilias en relación con el número y la distribución de los residuos cisteína presentes en la porción aminoterminal, así son denominadas C, CC, CXC y CX_3C. Se caracterizan por manifestar actividad quimiotáctica selectiva para distintos subtipos celulares. Las quimiocinas CXC (p. ej., **IL-8** o CXCL8, de ~8 kD) tienen preferencia por neutrófilos. Los miembros de la subfamilia CC pueden atraer macrófagos y leucocitos (excepto neutrófilos), como es el caso de RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted* o CCL5), MIP-1α *(monocyte-inflammatory protein-1α* o CCL3), y **MCP** *(monocyte chemotactic protein* o CCL2, 7, 8, 12 y 13) o, por el contrario, ser selectivas de eosinófilos, como la **eotaxina** (CCL11). **Linfotactina α** (XCL1) y **linfotactina β** (XCL2) son los únicos miembros descritos de la subfamilia C. También la fractalquina (CX_3CL1) es la única quimiocina de esta subfamilia, y presenta la peculiaridad de ser una mucina asociada a membrana con un motivo quimiocina del tipo CX_3C. Las quimiocinas no sólo están implicadas en la inflamación aguda y crónica, sino también en mielopoyesis, angiogénesis y en la supresión del virus de la inmunodeficiencia humana.

5. Otras citocinas

Los **interferones** (IFN) son proteínas generadas por la infección vírica y otros estímulos. Se han descrito tres clases: IFN-α (19,5 kD), IFN-β e IFN-γ (40-50 kD). Casi cualquier célula puede producir IFN-α e IFN-β (macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, etc.) a diferencia de IFN-γ de producción restringida a linfocitos T activados por antígeno. Todos los interferones tienen actividad antivírica y antitumoral. Además, IFN-γ tiene un papel central en el control de la respuesta inmunológica (v. caps. 24, 59 y 68).

Las células de la estroma de médula ósea generan un factor **(IL-7)** importante en el desarrollo de células precursoras de linfocitos B. La **IL-9** promueve el crecimiento de mastocitos. Algunas interleukinas tienen un carácter inhibidor; así, la **IL-10** inhibe la producción de varias citocinas (IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ) y la expansión clonal de linfocitos T, y también la **IL-11** posee actividad antiinflamatoria. También se ha descrito la existencia de otras interleukinas, desde la **IL-12** a la **IL-18.** En particular, la **IL-13** es considerada pivotal en el asma. El factor de crecimiento y transformación β **(TGF-β)** regula procesos de reparación (fibroblastos) y angiogénesis, pero posee actividad inhibidora de funciones inmunológicas y hemopoyéticas. Como se ha indicado, existen factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), macrófagos (M-CSF) y de ambos tipos celulares (GM-CSF) que se describen con más detalle en el capítulo 46. Además, existe una diversidad de *factores de crecimiento* que también se consideran citocinas (p. ej., el factor de crecimiento de origen plaquetario [PDGF], implicado en la patogenia de la arteriosclerosis y el asma, y el factor de crecimiento epidérmico humano implicado en algunos tipos de cáncer).

6. Receptores de citocinas

Los efectos de las citocinas están mediados por la activación de receptores específicos, algunos de los cuales ya han sido clonados. Los receptores de citocinas se agrupan en varias «superfamilias» por homología estructural. La superfamilia inmunoglobulina agrupa, entre otros, los receptores para IL-1 y M-CSF. La superfamilia hemopoyetina, a la que pertenece el receptor de eritropoyetina, incluye los receptores para IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, interferones, G-CSF y GM-CSF. Los receptores de IL-6 tienen características propias de estas dos superfamilias. Los receptores del TNF constituyen una familia diferente. Los receptores para quimiocinas forman parte de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (v. cap. 3).

Los mecanismos de transducción intracelular no están bien dilucidados. En varios casos se produce la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear κB (NFκB) y el AP-1. En otros, se produce a través de proteína G la activación de PLCβ, fosfolipasa D y proteincinasa C.

7. Implicaciones terapéuticas

Se espera que el impacto clínico derivado del creciente conocimiento de las citocinas sea considerable, aunque en la

actualidad sólo es posible ofrecer un número escaso de aplicaciones terapéuticas.

El grupo más desarrollado en cuanto a utilización terapéutica es, sin duda, el de los interferones. El IFN-α_{2A} y el IFN-α_{2B} se utilizan en algunas leucemias (tricoleucemia, leucemia mieloide crónica), en el linfoma cutáneo de células T, linfoma folicular, en el sarcoma de Kaposi asociado al sida, en el tratamiento de las hepatitis crónicas activas B y C, en el melanoma, y en cáncer renal avanzado (v. caps. 59 y 68). El IFN-β_{1A} y el IFN-β_{1B} resultan activos en el tratamiento de la hepatitis crónica y en la esclerosis múltiple (v. caps. 24 y 68). El INF-γ_{1B} se utiliza en la granulomatosis crónica, pero también podría tener actividad en la hepatitis, la leishmaniosis y la lepra. El G-CSF (en sus diversas formas, *filgrastim, lenograstim* y *pegfilgrastim*) y el GM-CSF *(molgramostim)* (v. cap. 46), se prescriben en la recuperación de neutropenias producidas por quimioterapia y radioterapia, y también de origen inmunológico, congénitas e idiopáticas.

La IL-2 (aldesleukina) tiene actividad inmunomoduladora y antineoplásica, y se utiliza en el tratamiento del cáncer renal (v. cap. 59), mientras que los anticuerpos monoclonales antagonistas de la IL-2 (**daclizumab** y **basiliximab**) se emplean en el control del rechazo de órganos trasplantados (v. cap. 24); El TNF-α recombinante *(tasonermina)* presenta actividad clínica como antitumoral e inmunomodulador, y los antagonistas de TNF-α, **etanercept, infliximab** y **adalimumab,** se aplican en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn (v. caps. 23 y 44). El anticuerpo monoclonal *trastuzumab,* que se une al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2, ha sido introducido en el tratamiento del cáncer de mama (v. cap. 59). El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (v. más adelante), cuyo uso se ha aprobado en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático. El **imiquimod** es un fármaco con actividad antivírica y antitumoral a través de la formación de interferones, TNF-α, IL-2 y otras citocinas en células del sistema inmunitario. Aún se encuentran en estudio otras aplicaciones terapéuticas. Así, la IL-1 podría tener interés como mieloprotector. La IL-1ra, así como fármacos que inhiben la síntesis (inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β) y la liberación de IL-1, tienen actividad potencial como antiinflamatorios. Recientemente se ha introducido la **anakinra** (IL-1ra recombinante humano [rhu-Ilra]) en el tratamiento de la artritis reumatoide (v. cap. 23). La IL-3 y la IL-6 al parecer mejorar la recuperación de plaquetas. La manipulación de IL-3, IL-4 e IL-5 podría ser de utilidad en el tratamiento de alergias y asma; sin embargo, el tratamiento dirigido a neutralizar la función de IL-4 o IL-5 no ha tenido un gran éxito en pacientes con asma persistente. El TGF-β tiene un papel potencial en la prevención de la mucositis. Es evidente que la disponibilidad de interleukinas recombinantes y el hallazgo de antagonistas selectivos permitirá mayores aplicaciones terapéuticas en este campo en un futuro próximo.

III. MEDIADORES EN LA ANGIOGÉNESIS

1. Desarrollo de los vasos sanguíneos

La neoformación de vasos sanguíneos es un proceso que facilita la irrigación indispensable de los tejidos y órganos que se desarrollan y se renuevan, de los tejidos que se injertan en un trasplante o de los que se ven privados de circulación como resultado de una obstrucción sanguínea. Pero, al mismo tiempo, la neoformación de vasos facilita el desarrollo, crecimiento y arraigue de tejido tumoral o la multiplicación de vasos en tejidos cuyo exceso entorpece la función, como es el caso de la mácula o la retina del ojo.

Se debe diferenciar entre vasculogénesis y angiogénesis. La *vasculogénesis* es la diferenciación *in situ* de precursores de células endoteliales tal como ocurre en el desarrollo del embrión. La *angiogénesis,* en cambio, es la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante brotes nuevos o mediante división de antiguos vasos: es el proceso por el que una red vascular se va refinando y adaptando a sí misma. En la edad adulta, los nuevos vasos sanguíneos se forman exclusivamente por angiogénesis. Así ocurre, por ejemplo, en los procesos fisiológicos del ciclo reproductivo femenino, del crecimiento del cabello, de la cicatrización de las heridas y, quizás, en la regulación de la presión arterial. Pero también observamos angiogénesis en situaciones patológicas: la degeneración macular, las retinopatías proliferativas (p. ej., la retinopatía diabética), el cáncer, la psoriasis o la artritis reumatoide.

La angiogénesis es un proceso complejo que requiere la acción coordinada de múltiples factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular, que aparece como respuesta a la hipoxia y a otros estímulos, con el objeto de aliviar la isquemia tisular. En esta cascada de acontecimientos, inicialmente las citocinas provocan vasodilatación de los vasos existentes y aumento de la permeabilidad vascular, que van seguidas de la degradación de la matriz extracelular que los rodean; esto facilita la migración quimiotáctica y la proliferación de células endoteliales. Por detrás de este frente que avanza, formado por células endoteliales en proliferación, se encuentra un área en donde las células endoteliales dejan de proliferar y se asocian para formar la luz que ha de dar origen a un nuevo tubo capilar. Finalmente, estos vasos se funden y generan una red por la que ya puede circular la sangre en la región recién vascularizada. Esta nueva red vascular madura posteriormente y experimenta una remodelación hasta formar la red regular estable.

Para que esta cascada angiogénica se ejecute con éxito se necesita la influencia recíproca de un conjunto de factores angiogénicos que promueven e inhiben el crecimiento. Existen varios activadores de los factores angiogénicos, incluida la hipoxia. Estos *factores angiogénicos,* que son liberados en el tejido local, activan a las células endoteliales y les lanzan señales para conseguir la migración, la proliferación y la diferenciación hasta conseguir la formación capilar. En

sentido inverso, existen *inhibidores de la angiogénesis* que equilibran a los factores proangiogénicos. Entre estos inhibidores se encuentran la trombospandina, la angiostatina, la endostatina y el factor pigmento derivado del endotelio (PEDF). Como *activadores de la angiogénesis* se encuentran las familias del VEGF y del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los factores de crecimiento transformantes (TGF-α y TGF-β), la angiopoyetina 1 y la angiopoyetina 2.

2. Factor de crecimiento del endotelio vascular A y sus implicaciones terapéuticas

Aunque existen varios reguladores potenciales de la angiogénesis, parece que la señalización producida por VEGF-A representa el paso crítico limitante de la velocidad. El VEGF-A es esencial tanto para la vasculogénesis como la angiogénesis embrionarias, de modo que la inactivación de incluso un solo alelo de su correspondiente gen provoca la muerte del embrión. Dentro de la familia del gen VEGF-A hay otros miembros, como son el VEGF-B, el VEGF-C, el VEGF-D y el factor de crecimiento placentario, que parecen desempeñar un papel más limitado en la angiogénesis.

El VEGF-A es una glucoproteína homodímera a la que se fija la heparina, y es específica de las células endoteliales de los vasos. Induce angiogénesis, permeabilidad vascular y linfangiogénesis. Actúa además como factor de supervivencia que impide la apoptosis mediante expresión de factores antiapoptóticos. Los vasos recién formados muestran inicialmente una marcada dependencia del VEGF-A, lo que no ocurre en los vasos ya bien formados probablemente porque se rodean de pericitos y matriz extracelular. El VEGF-A es regulado por la hipoxia, merced al papel desempeñado por la transcripción del factor inducido por hipoxia (*Hypoxia-Inducible Factor* [HIF]). En la especie humana se han identificado al menos cuatro isoformas principales, que son producidas por corte y empalme del gen humano VEGF-A situado en el cromosoma 6p21.3 organizado en 8 exones y 7 intrones: $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{189}$ y $VEGF_{206}$. Todas las isoformas poseen una zona sensible al corte producido por la plasmina, dando origen a una forma bioactiva más pequeña y difusible: el $VEGF_{110}$. Todas las isoformas VEGF-A poseen propiedades angiogénicas y de permeabilidad vascular, aunque en grados variables, y no está claro cuál pueda ser la más mitogénica.

El VEGF-A ha de actuar sobre sus correspondientes receptores: VEGFR. Son del tipo de los que poseen actividad tirosincinasa y se expresan en la superficie de las células endoteliales. Se conocen dos: VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1 o KDR). El VEGF-A se une a ambos, si bien el VGFR-2 es el principal mediador de las propiedades mitogénica, angiogénica y permeabilizadora vascular. Hay un tercer receptor, el VEGFR-3 (Flt-4) que está prácticamente ubicado en el sistema de vasos linfáticos y recibe sólo las influencias de los VEGF-C y VEGF-D.

2.1. Factor de crecimiento del endotelio vascular A en patología

Se ha implicado al VEGF-A en la patogenia de enfermedades oculares como son la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y la retinopatía diabética. En los seres humanos aumenta la expresión de VEGF-A en las células epiteliales pigmentadas que aparecen en las etapas iniciales de la DMRE, lo que sugiere que este factor tiene un papel en la iniciación de la neovascularización, y no que sea la consecuencia. Además, se han obtenido altas concentraciones de VEGF-A en membranas de neovasos coroideos seccionados de pacientes con DMRE, así como en el humor vítreo de pacientes con neovascularización coroidal subretiniana. Igualmente se ha observado una correlación positiva entre concentraciones intraoculares de VEGF-A y la formación de vasos sanguíneos oculares en pacientes con retinopatía diabética. Aumentan los valores de VEGF-A en retina y en vítreo tanto en animales como en humanos con retinopatía isquémica provocada por daño oxidativo o hipoxia. Pueden ser varias las isoformas de VEGF implicadas, especialmente las $VEGF_{121}$ y $VEGF_{165}$.

Visto el papel considerable que desempeña el VEGF como regulador de la angiogénesis, así como en el desarrollo vascular y en la permeabilidad vascular, se ha convertido en una diana atractiva para el tratamiento de unas enfermedades oculares altamente onerosas, como son la degeneración macular y las retinopatías proliferativas. A ello se ha de añadir otra realidad no menos atractiva, como es la posibilidad de interferir el desarrollo y crecimiento de una masa neoplásica.

2.2. Formas de acción terapéutica

Básicamente van a ser las siguientes:

a) Acción directa sobre el factor VEGF, por mecanismos distintos: **pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab.**

b) Terapias basadas en ARN pequeños de interferencia (ARNsi):

α) El ARNm del VEGF-A, y para ello se han elaborado los productos **Cand-5,** *ALN-VEG01,* dirigidos a evitar la producción de VEGF-A

β) El ARNm del receptor VEGFR1 mediante el producto **Sirna-027.**

γ) Inhibidores de la tirosincinasa receptorial: vatalanib, AG-013958, AG-013711, AG-013764.

2.2.1. Acción directa sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular

El **pegaptanib** es un ligando oligonucleótido de ARN (aptámero) que se fija al $VEGF_{165}$ humano y al $VEGF_{164}$ murino, con alta afinidad y especificidad. Se produjo utilizando una evolución sistemática de ligandos por un proceso de enriquecimiento exponencial para aislar ligandos oligonucleótidos de ARN que se unieran al $VEGF_{165}$ con gran especificidad. El pegaptanib es un oligonucleótido ARN con 28 bases, y se fija cerca del dominio del VEGF-A al cual se fija la heparina. De este modo impide que el $VEGF_{165}$ e isoformas más largas se unan a los receptores VEGFR; por tanto, no impide la acción de otras formas más pequeñas de VEGF. La inyección de pegaptanib intravítreo inhibe la adhesión leucocitaria, la neovascularización patológica de la retina y la extravasación vascular mediada por VEGF. En ensayos clínicos con pacientes que tienen degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), el pegaptanib reduce la velocidad de pérdida de la agudeza visual.

El **ranibizumab** es una molécula quimera formada por una secuencia humana sin capacidad de fijación (lo que la hace menos antigénica en primates) y un epitopo derivado de ratones que se fija con alta afinidad al VEGF-A. Este producto fue diseñado de forma intencionada para tratar la DMRE neovascular, mediante la manipulación de la estructura de un anticuerpo monoclonal murino en toda su longitud (A.4.6.1, MAb) dirigido contra el VEGF-A humano. La forma humanizada de esta molécula se denomina **bevacizumab** y fue aprobada

por la *Food and Drug Administration* norteamericana para tratar el cáncer colorrectal metastático. A diferencia del pegaptanib, el ranibizumab se fija a, e inhibe, la actividad biológica de todas las formas activas de VEGF-A y sus productos activos de degradación. El ranibizumab es una forma Fab pequeña, lo que le permite penetrar en la retina, lo cual no consigue la molécula de pleno tamaño.

2.2.2. Terapias basadas en ARN pequeños de interferencia (ARNsi)

La interferencia por ARN (ARNi) es uno de los mecanismos por los que el ARN controla la expresión de los genes (v. cap. 73). Consiste en el silenciamiento postranscripcional y específico de una secuencia de un determinado gen (PTGS), que está provocado por un ARN «de doble hebra» (*double-strand* [ARNds]), y es compartido por muchos mecanismos de silenciamiento de genes. En la ARNi, el ARNds es procesado en pequeños segmentos de ARN de interferencia (ARNsi) de 21-23 nucleótidos de longitud, formación de un complejo [proteína-ARNsi], unión de este complejo al ARN y, finalmente, degradación del ARNm señalado como diana.

En el laboratorio, el ARNi es un poderoso instrumento que permite inactivar genes en los organismos, convirtiéndose en una alternativa a la técnicas *knock-out*. Pero ha mostrado también potencialidad terapéutica por su especificidad y eficiencia. En nuestro caso los objetivos o dianas son:

a) El ARNm del VEGF-A, y para ello se han elaborado los productos **Cand-5,** ALN-VEG01, dirigidos a evitar la producción de VEGF-A.
b) El receptor VEGFR1 mediante el producto **Sirna-027.**

Todos los estudios preclínicos realizados con estos productos muestran disminuciones sustanciales de VEGF-A en el primer caso, o del receptor VEGFR-1 en el segundo. Eso supuso una reducción significativa del área de neovascularización coroidal. Se dispone ya de ensayos clínicos en fases I y II. Por ejemplo, en 23 pacientes con degeneración macular tratados con Sirna-27, en todos se estabilizó el área de vascularización, y el 23% mejoró su agudeza visual.

2.2.3. Inhibidores de la tirosincinasa receptorial

Se están desarrollando inhibidores de tirosincinasa de molécula pequeña, capaces de hacer diana en todos los receptores VEGF. Por ejemplo, el **vatalanib** es un potente inhibidor de las tirosincinasas de todos los receptores conocidos VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3), con cierta mayor potencia sobre los dos primeros. En un modelo animal de neovascularización retiniana, la administración subcutánea diaria en ratones recién nacidos inhibió de forma significativa la vascularización de la retina. La inyección intravítrea redujo los cambios angioproliferativos en el ratón. La administración diaria oral inhibió la neovascularización en el espacio subretiniano en ratones transgénicos. Se están haciendo estudios clínicos en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad.

Otros productos son *AG-013958, AG-013711 y AG-013764,* que inhiben tirosincinasas de VEGFR y PDGFR.

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez A, Cerda-Nicolas M, Naim Abu Nabah Y, Mata M, Issekutz AC, Panes J, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. Blood. 2004;104:402-8.
Blume A, Kaschina E, Unger T. Angiotensin II type 2 receptors: signalling and pathophysiological role. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001;10: 239-46.
Clozel M. Endothelin receptor antagonists: current status and perspectives. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35(Suppl 2):S65-S68.
Fitzgerald KA, O'Neill LAJ, Gearing AJH, Callard RE. The citokine facts book. 2.ª ed. San Diego: Academic Press; 2001.
Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996;36:281-306.
Johnston SL. Biologic therapies: what and when? J Clin Pathol. 2007;60:8-17.
Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. Am J Ophtalmol. 2006;142:660-8.
Levin ER. Endothelins. N Engl J Med. 1995;333:356-63.
Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharmacol Rev. 1995;47:25-49.
Margolius HS. Kallikreins and kinins. Molecular characteristics and cellular and tissue responses. Diabetes. 1996;45(Suppl 1):S14-S19.
Mateo T, Abu Nabah YN, Abu Taha M, Mata M, Cerda-Nicolas M, Proudfoot AE, et al. Angiotensin II-induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines. J Immunol. 2006;176:5577-86.
Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. Pharmacol Ther. 2006;110:386-414.
Nabah YN, Mateo T, Estelles R, Mata M, Zagorski J, Sarau H, et al. Angiotensin II induces neutrophil accumulation in vivo through generation and release of CXC chemokines. Circulation. 2004;110:3581-6.
O'Byrne PM. Cytokines or their antagonist for the treatment of asthma. Chest. 2006;130:244-50.
Opgenorth TJ. Endothelin receptor antagonism. Adv Pharmacol. 1995; 33:1-65.
Pastell K. Anakinra for arthritis. Trends Pharmacol Sci. 2001;22:401.
Ribeiro S, Horuk R. The clinical potential of chemokine receptor antagonists. Pharmacol Ther. 2005;107:44-58.
Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. Pharmacol Rev. 1994;46:325-415.
Schmaier AH. Plasma kallikrein/kinin system: a revised hypothesis for its activation and its physiologic contributions. Curr Opin Hematol. 2000; 7:261-5.
Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral Renin Inhibitors. Lancet. 2006;368:1449-56.
Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clin Sci (Londres). 2005;109:227-41.
Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: roles in cardiovascular health and disease. Am Heart J. 1995;130: 601-10.
Timmermans PB, Duncia JV, Carini DJ, et al. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. J Hum Hypertens. 1995;9(Suppl 5): S3-S18.
Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The angiotensin IV system: functional implications. Front Neuroendocrinol. 1995;16:23-52.

23 Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos

M. Feria

En el presente capítulo se estudia un conjunto de fármacos con características diferenciales bastante nítidas, que pueden agruparse de la siguiente manera:

I. Fármacos analgésicos que poseen actividad antitérmica y, en su mayoría, antiinflamatoria. Con frecuencia se les conoce por su acrónimo (AINE: AntiInflamatorios No Esteroideos), para diferenciarlos de los glucocorticoides con actividad antiinflamatoria que se estudian en el capítulo 52.

II. Fármacos antiartríticos. Poseen efecto antiinflamatorio y carecen por sí mismos de actividad analgésica. Tienen la capacidad potencial de interferir en la evolución de ciertas enfermedades reumáticas de carácter crónico y progresivo, en particular la artritis reumatoide y sus variantes. Comprende desde los clásicamente denominados «fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide» hasta las recientes incorporaciones inmunoterapéuticas, como son las «terapias biológicas».

I. ANALGÉSICOS ANTITÉRMICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Propiedades diferenciales

Se trata de un conjunto de fármacos analgésicos que, aun con matizaciones, presenta claras diferencias (tabla 23-1) en relación con el otro gran grupo de analgésicos, los opioides, que se estudian en el capítulo 26. El fármaco prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE (tabla 23-1 y fig. 23-1).

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente; es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro, o viceversa. Asimismo, su toxicidad puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica. De ahí que su utilización clínica dependa tanto de su eficacia como de su toxicidad relativa.

Tabla 23-1. Principales grupos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
Ácidos	
Acético	
Fenilacético	Diclofenaco
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Antranílico	Ácido mefenámico
Enólicos	
Oxicams	Piroxicam, meloxicam
Pirazolidindionas	Fenilbutazona
Pirazolonas	Metamizol
Nicotínico	Clonixina
Propiónico	Ibuprofeno, naproxeno
Salicílico	Ácido acetilsalicílico
No ácidos	
Paraaminofenoles	Paracetamol
Inhibidores de la COX-2	
Metilsulfonilfenilo	Etoricoxib
Sulfonamida	Celecoxib
Sulfonilpropanamida	Parecoxib

COX: ciclooxigenasa.

Por sus acciones farmacológicas características, con frecuencia se autoprescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica, a muchos otros. Como comparten una capacidad elevada de provocar reacciones adversas de intensidad y gravedad diversas, de las cuales los consumidores no suelen ser conscientes, su toxicidad aguda y crónica reviste interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación.

2. Mecanismo general de acción

Los principales efectos terapéuticos, así como muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibidor de la actividad de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, que se transforman en prostaglandinas

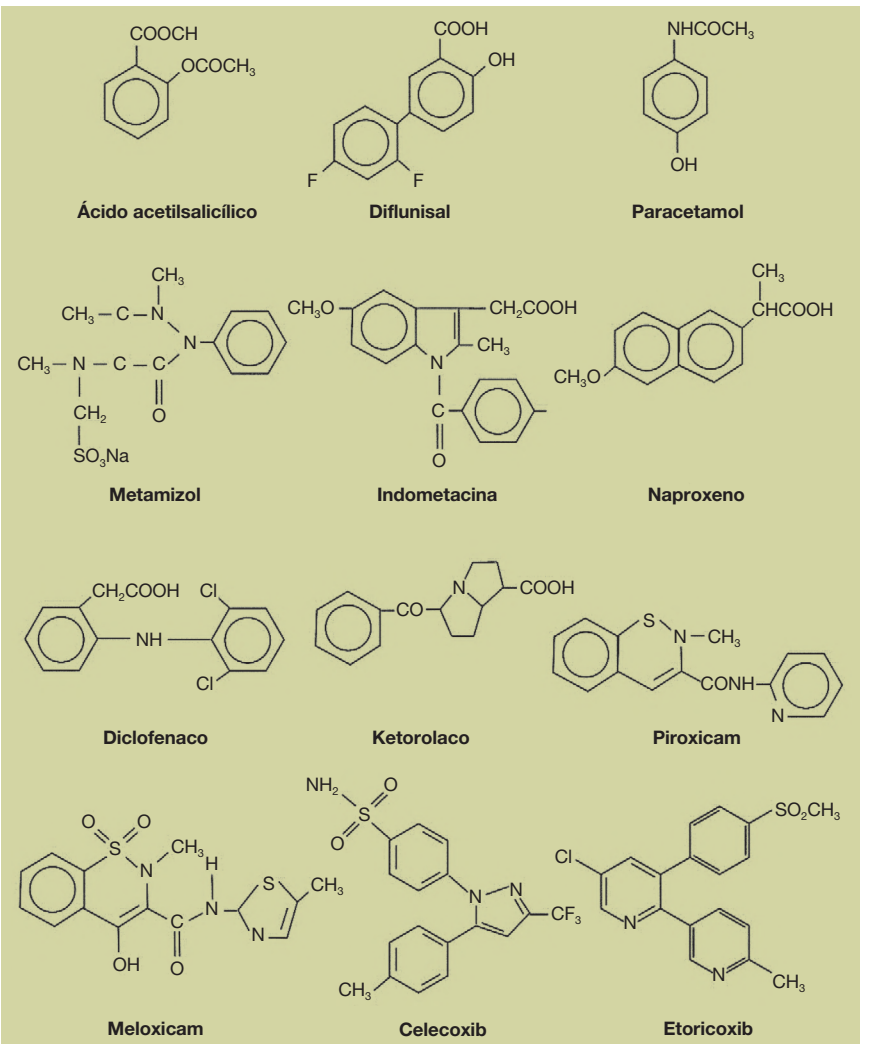


Figura 23-1. Estructura química de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

(PG) y tromboxanos (v. cap. 20). Algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Es preciso destacar que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares implicados en la modulación de una determinada función o proceso patológico, y que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada biosintética que tiene su origen en el ácido araquidónico (p. ej., no afectan a la actividad enzimática de las lipoxigenasas que originan leucotrienos e hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE), ni otras vías no enzimáticas que dan lugar a los isoprostanos). Se comprende así la limitación que poseen estos fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores.

Los eicosanoides se forman a partir de la actividad enzimática de las prostaglandin sintasas 1 y 2, que convierten el ácido araquidónico libre, liberado de las membranas celulares por la actividad enzimática de la fosfolipasa A_2, en PGG_2 y PGH_2. La reacción implica una ciclooxigenación y una peroxidación, por lo que habitualmente tales sintasas se denominan COX-1 y COX-2. Múltiples sintasas e isomerasas, con cierta especificidad tisular, catalizan la formación de los cinco eicosanoides activos más importantes, que incluyen la prostaciclina (PGI_2), el tromboxano A_2 (TXA_2) y las prostaglandinas PGE_2, PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$, que actúan sobre receptores específicos (IP para PGI_2; $TP_{\alpha,\beta}$ para TXA_2; FP para $PGF_{2\alpha}$; $EP_{1\text{-}4}$ para PGE_2 o $DP_{1,2}$ para PGD_2). La activación de estos receptores, asociados a proteínas G, inician las cascadas de señalización (incremento o disminución de la producción

de AMPc, aumento de la concentración intracelular de calcio), mediadoras de los efectos fisiológicos de los eicosanoides (v. cap. 21).

Todos los AINE inhiben las COX de forma reversible, excepto el AAS, que, uniéndose covalentemente y acetilando la serina 529 en la COX-1 o 516 en la COX-2, lo hace de forma irreversible. El descubrimiento de la existencia de al menos dos isoformas de la COX (COX-1 y COX-2), con localización y funciones diferentes, pareció abrir nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINE que afectaran de forma selectiva a una u otra isoforma. La COX-1 es esencialmente una isoforma de expresión constitutiva, es decir, es el producto de un gen que se transcribe de forma estable y continua, y es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (p. ej., citoprotección de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria, hemodinámica renal o diferenciación de macrófagos). Por el contrario, la COX-2 es el producto de un gen con un elevado nivel de regulación y cataliza la producción local de PG en situaciones fisiológicas y patológicas (v. cap. 21). En condiciones basales su expresión está muy restringida, aunque se detectan niveles constitutivamente elevados en el sistema nervioso central (SNC), conducto deferente y corteza renal, en consonancia con su implicación en la neurotransmisión, reproducción y fisiología renal. Además, la expresión de la COX-2 es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y el crecimiento celular (interferón γ, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina 1 [IL-1], factores de crecimiento, etc.), y tiene un papel esencial en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular normal y patológica.

La mayoría de los AINE de que se dispone en la actualidad inhibe, a concentraciones terapéuticas, la actividad enzimática de ambas isoformas de forma no selectiva (fig. 23-2). Para aquellos que se postulan como inhibidores selectivos de la COX-2, los denominados coxibs, deberíamos considerar tal efecto como una variable continua, ya que se observa un considerable solapamiento en dicho efecto entre alguno de ellos, como el celecoxib, y AINE clásicos, como el diclofenaco (tabla 23-2).

La acción anticiclooxigenásica de los AINE no sólo tiene como consecuencia la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Algunos de sus efectos pueden deberse a la derivación del metabolismo del ácido araquidónico hacia otros mediadores lipídicos. Así, y concretamente en el caso del AAS, la acetilación de la COX-2 redirige su actividad hacia la síntesis de lipoxinas, con actividad antiinflamatoria y antihiperalgésica.

Por último, no debe perderse de vista que la eficacia y los efectos adversos de los AINE dependerán, aparte de su selectividad relativa por una u otra COX, de la variabilidad genética de las mismas o de las enzimas metabolizadoras de los AINE, de su concentración plasmática y su semivida, de las interacciones con otros fármacos o de las características del paciente.

Las concentraciones de AINE alcanzadas en los tejidos son, en general, suficientemente elevadas como para inhibir la enzima *in vivo*, y se aprecia un claro descenso en la concentración de eicosanoides tisulares, plasmáticos y urinarios tras la administración de estos fármacos. Sin embargo, existen diferencias en la actividad de las COX en los diversos tejidos, en su susceptibilidad a la acción inhibidora de los distintos AINE o en la capacidad relativa de éstos de inhibir la síntesis de cada una en exudados inflamatorios frente a la de inhibir la migración leucocitaria. Esto puede indicar que otras acciones de los AINE independientes de la inhibición de las COX contribuyen a alguno de sus efectos terapéuticos. Si a ello se suman las diferencias en la selectividad

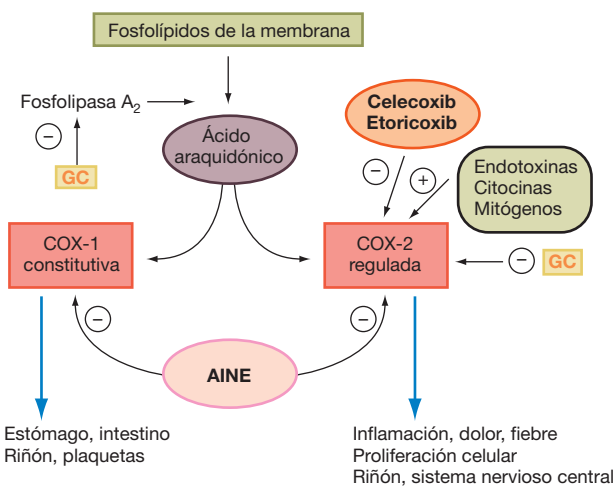


Figura 23-2. Representación esquemática de la acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (GC) e inductores de la expresión sobre la COX-1 y COX-2.

Tabla 23-2. Selectividad COX-2/COX-1, calculada a partir de las IC_{50} medidas en ensayos de sangre total, de diversos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de uso clínico

AINE	Relación COX-2/COX-1
Ácido acetilsalicílico	4,4
Celecoxib	0,13
Diclofenaco	0,33
Etodolaco	0,41
Etoricoxib	0,009
Ibuprofeno	5
Indometacina	2,5
Ketorolaco	3
Lumiracoxib	0,006
Meloxicam	0,5
Naproxeno	3,8
Piroxicam	5
Valdecoxib	0,03

IC_{50}: concentración que inhibe el 50%. Un valor del cociente inferior a 1 indica una inhibición preferente de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Modificada de Patrignani et al., 1997; Fitzgerald et al., 2001; Patrono C, 2006.

a la inhibición de COX-1 y COX-2, así como sus peculiaridades farmacocinéticas que condicionan una diferente difusión tisular, celular o subcelular, podemos empezar a entender la diversa potencia y el espectro de acción farmacológica de estos fármacos.

3. Acciones farmacológicas con interés terapéutico

3.1. Acción analgésica

La actividad antiálgica de los AINE es de intensidad moderada o media; alcanzan un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a éstos presentan como ventaja que no alteran el sensorio o la percepción, lo cual resulta, en conjunto, en una utilización clínica menos comprometida. Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversa etiología, incluidas las formas moderadas de migraña. A dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolores postoperatorios y postraumáticos, ciertos cólicos (p. ej., renales) y dolores de origen canceroso en sus primeras etapas. Los AINE están especialmente indicados en ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de las PG (p. ej., dismenorreas o situaciones, como metástasis óseas, que evolucionan con intensa actividad osteoclástica).

Los AINE no alteran los umbrales de percepción del dolor nociceptivo, es decir, aquel que nos permite reaccionar rápidamente frente a un estímulo lesivo agudo. Sin embargo, son especialmente eficaces frente al dolor originado en escenarios inflamatorios agudos con participación relevante de las PG. En éstos, su efecto analgésico se debe a la combinación de su acción antiinflamatoria y de su acción antihiperalgésica, moderando la sensibilización central y periférica de la nocicepción, que acompaña de forma natural a la inflamación. Son varios los mecanismos de acción analgésica que se postulan. *A nivel periférico,* las PG, liberadas por el traumatismo o la inflamación, aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres (nociceptores) a través de la activación de diversos canales iónicos (p. ej., los canales para el sodio Na_v 1.8 y Na_v 1.9, resistentes al bloqueo por tetrodotoxina; o canales iónicos no selectivos, como el receptor TRPV1 para la capsaicina) (fig. 23-3 A). Los AINE, a través de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas producidas por ambas isoformas de la COX, especialmente PGE_1 y PGE_2, impiden su acción sensibilizadora de los nociceptores y disminuyen la acción algógena de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.). *A nivel central,* la PGE_2 ejerce un bloqueo sobre la transmisión glicinérgica de carácter inhibidor, con lo cual aparece un estado de hiperexcitabilidad; la inhibición de la forma constitutiva de la COX-2 impide el bloqueo de la transmisión inhibidora y de este modo se restaura el estado de sensibilidad (fig. 23-3 B). Además, y en el caso concreto del AAS, se ha demostrado su capacidad de generar lipoxinas, mediadores lipídicos que, actuando sobre la microglía, ejercen un efecto antihiperalgésico atenuando la activación del NF-κB y bloqueando la fosforilación de cinasas como el p38 y ERK (fig. 23-3 B).

Además, se proponen, entre otros, los siguientes mecanismos de acción central: *a)* incorporación a la membrana plasmática, modificando su viscosidad e interfiriendo en la generación de las señales de transducción dependientes de proteínas G; *b)* activación de vías serotoninérgicas descendentes que participan en la inhibición de la información dolorosa en el asta posterior de la médula espinal; *c)* hiporregulación del sitio modulador *redox* del complejo receptor NMDA-canal iónico, y *d)* abolición de la inducción por aminoácidos excitatorios de genes de expresión inmediata (p. ej., *c-fos*).

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria de los AINE contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas. Otro factor que se debe considerar como algogénico en la inflamación es la infiltración celular. En la medida en que los AINE controlen ambos procesos, se manifestará en mayor grado su acción analgésica, pero en determinadas inflamaciones reumáticas el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los AINE como analgésicos y como antiinflamatorios; de ahí su limitación en el tratamiento de estos procesos, como se explica más adelante.

3.2. Acción antitérmica

La fiebre es una respuesta autonóma, neuroendocrina y conductual compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de tejidos, tumores, etc., y sirve a una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4 °C. Como mecanismo de alerta y defensa cumple una función adaptativa fisiológica y no debería ser *siempre* objeto de tratamiento (p. ej., no se ha demostrado que la disminución de la temperatura corporal hasta valores dentro del intervalo considerado normal mejore la curación de enfermedades infecciosas y muchos autores sostienen que, siempre que sea compatible con la comodidad del paciente, valores inferiores a 39 °C no deberían ser tratados).

El mantenimiento de la homeostasia térmica adecuada depende de un delicado equilibrio entre los mecanismos de producción y conservación del calor, y aquellos implicados en su disipación, cuyo control se lleva a cabo por medio de un grupo de neuronas situadas en la región del área preóptica/hipotálamo anterior (PO/HA), que fisiológicamente se estimulan ante incrementos de temperatura y responden poniendo en marcha los mecanismos disipadores de calor. El desencadenamiento de una reacción febril implica la existencia de *pirógenos endógenos* (citocinas, como IL-1β, IL-6, TNF-α, e interferones β y γ; v. cap 22) o tóxicos (endotoxinas o lipopolisacáridos libe-

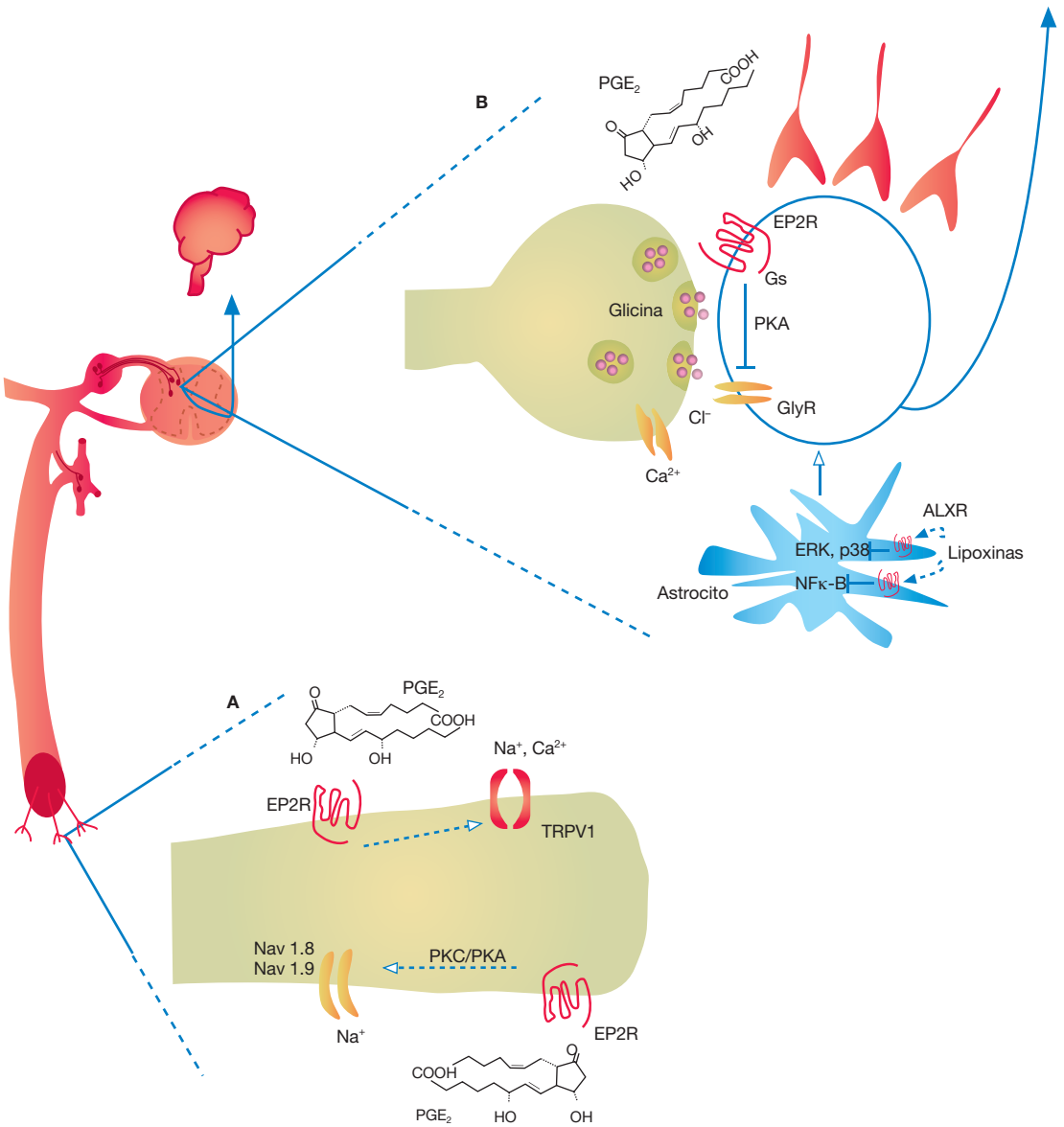


Figura 23-3. Representación esquemática de algunos mecanismos periféricos y centrales responsables de la acción sensibilizadora e hiperalgésica de la PGE_2. *A)* Periféricamente, la PGE_2 aumenta la excitabilidad de los nociceptores, facilitando la activación de canales de Na^+ resistentes al bloqueo por tetrodotoxina y del receptor para la capsaicina, por fosforilación dependiente de PKA/PKC. *B)* En las astas dorsales, la PGE_2 induce hiperexcitabilidad reduciendo la acción inhibidora de la glicina, a través del bloqueo por fosforilación de su receptor. El esquema incluye una mención a la participación de la microglia y al efecto de las lipoxinas, mediadores lipídicos con efectos antiinflamatorio y antihiperalgésico, a través los cuales parece actuar el AAS. ALXR: receptor para la lipoxina A4; Cinasas: ERKy p38; EP2R: receptor para la PGE_2; Factor de transcripción: NF-κB; GlyR: receptor para la glicina; Nav 1.8 y 1.9: canales de sodio resistentes al bloqueo por tetrodotoxina; PGE_2: prostaglandina E_2; TRPV1: receptor para la capsaicina.

rados de bacterias gramnegativas) en áreas del sistema nervioso central (SNC) relacionadas con el control de la temperatura. Como áreas centrales importantes en el reconocimiento de los pirógenos endógenos circulantes destacan los órganos circunventriculares, que carecen de barrera hematoencefálica y, dentro de éstos, especialmente el órgano vascular de la *lamina terminalis*. El reconocimiento del o de los pirógenos origina la síntesis de prostaglandinas, principalmente PGE_2, como primer paso en la patogenia de la fiebre, que actuarían (mediante el incremento en el AMPc) como mediadores paracrinos locales en el propio órgano vascular y áreas adyacentes (PO/HA), a partir de las cuales se coordinaría la respuesta febril.

La acción antitérmica del AAS y otros AINE se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentraciones centrales de PGE_2, mediante la inhibición directa de la actividad enzimática de la COX-2. Un caso especial es el del

paracetamol, que posee efectos analgésicos y antitérmicos notables, pero no efectos antiinflamatorios. Su efecto antitérmico parece depender de la inhibición preferente de la COX-2 central o de una variante de esta isoforma (¿tal vez una COX-3?), en función de su buena penetración en el SNC y su dependencia de un entorno, como el neuronal, bajo en peróxidos. Además, los salicilatos y el ibuprofeno, pero no el paracetamol, son capaces de reducir la producción de PGE_2 mediante reducción de la translocación nuclear del NF-κB y la consiguiente represión de la expresión de la COX-2.

Un mecanismo central adicional puede ser la liberación de sustancias antitérmicas endógenas, como la arginina-vasopresina. En este sentido, el efecto antitérmico de los salicilatos y la indometazina es bloqueado por antagonistas del receptor V_1 (v. cap. 50). Entre los efectos periféricos que podrían contribuir al efecto antitérmico se encuentran: el aumento de la producción de moléculas antiinflamatorias (p. ej., adenosina o lipoxina A_4), la disminución de la producción de citocinas pirogénicas (p. ej., TNF o IL-1β) o la reducción de la expresión de moléculas de adhesión (p. ej., VCAM-1 e ICAM-1).

3.3. Acción antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos (p. ej., infecciones, lesiones de diversa índole, procesos isquémicos, interacciones antígeno-anticuerpo, etc.), aunque, en ocasiones, su exageración y persistencia no parezca que sirve a tal propósito. La respuesta inflamatoria puede dividirse, al menos, en tres fases en las que intervienen mecanismos diferentes: *a)* fase aguda, cuyos signos distintivos son la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad capilar; *b)* fase subaguda, en la que se produce una infiltración leucocitaria y de células fagocíticas, y *c)* fase crónica, en la cual existen signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados. El número de células tisulares (células endoteliales, mastocitos y macrófagos) y sanguíneas (leucocitos y plaquetas), y de mediadores químicos (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina) que intervienen en los procesos inflamatorios es muy amplio y variable, y también es diferente su participación en cada proceso. Aunque en muchas ocasiones la inflamación es autolimitada por el curso temporal del proceso que la desencadenó, en otras, especialmente frente a agresiones autoinmunes, la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores pueden generar procesos en cascada, que facilitan su cronificación.

La capacidad de los AINE para reducir la inflamación es variable, si bien, en general, son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas, y dependerá del tipo de proceso inflamatorio, de la participación relativa de algunos eicosanoides en él y de la posibilidad de que actúen, además, por mecanismos complementarios de acción independientes de la inhibición de las COX. Al inhibir la síntesis de PG y tromboxanos, los AINE reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica (v. cap. 21, I, 4.1), interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación.

Parece evidente que la acción anticiclooxigenásica de los AINE contribuye a su acción antiinflamatoria, interfiriendo en la síntesis de mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico. Este sirve como sustrato de la 5-lipoxigenasa neutrofílica generando leucotrieno B4, con acciones netamente inflamatorias, pero también de la 15-lipoxigenasa tisular que genera lipoxinas, con efecto antiinflamatorio. Al mismo tiempo, la COX-2 inducida en macrófagos convierte el ácido araquidónico en PGE_2 que tiene, inicialmente, efectos proinflamatorios. La elevación de sus concentraciones, sin embargo, puede inhibir a la propia COX-2, y a la 5-lipoxigenasa, e inducir la transcripción de la 15-lipoxigenasa. Así, tras predominar durante horas como señal proinflamatoria, la PGE_2 se transforma en una señal antiinflamatoria. Uno de los mecanismos que explica el efecto antiinflamatorio del ácido acetilsalicílico es la acetilación de la COX-2, que en consecuencia pasa de generar PGE_2 a generar lipoxinas.

Por otro lado, la explosión de información relativa a las moléculas de adhesión que gobiernan la migración leucocitaria desde los vasos sanguíneos y su acumulación en focos inflamatorios, ha puesto de manifiesto otros mecanismos que pueden ser relevantes en las primeras etapas de la inflamación. Más que ser atraídos hacia las áreas de lesión o infección por un gradiente de concentración de moléculas quimiotácticas, los leucocitos son dirigidos hacia el foco inflamatorio por la interacción con el endotelio activado por citocinas o productos bacterianos. Tras ser *captados* por el endotelio, a la altura de las vénulas poscapilares, los leucocitos son activados, reforzándose su adhesión a él y migrando a través de los vasos. La interacción entre las células endoteliales y los leucocitos tiene lugar por el concurso de moléculas de adhesión pertenecientes a tres grandes familias: integrinas, selectinas y proteínas de membrana pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Pues bien, algunos AINE inhiben el aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión celular (p. ej., selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) en células endoteliales estimuladas.

La expresión preferente de la COX-2 inducible o regulable en focos inflamatorios, así como la eficacia clínica demostrada por los inhibidores de la COX-2 en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, sugieren que buena parte del efecto antiinflamatorio de los AINE se debe a la inhibición de esta isoforma. Sin embargo, no podemos perder de vista que la COX-1 también se expresa en la membrana sinovial de las articulaciones inflamadas, y que aún desconocemos muchos detalles de la dinámica de instauración, mantenimiento y resolución de los procesos inflamatorios.

Los AINE pueden interferir, además, en diversas funciones de los neutrófilos, que son las células más abundantes en la inflamación aguda: su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres; muchos de estos efectos son independientes de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y es posible que

tengan que ver con otras acciones biológicas de los AINE, como su capacidad de interferir en el metabolismo de nucleótidos cíclicos, la actividad de la fosfolipasa A_2, la incorporación de precursores del ácido araquidónico a la membrana de monocitos y macrófagos, la integridad de la membrana lisosómica o el acoplamiento entre ciertos receptores y sus moléculas efectoras, incluidos aquellos regulados por proteínas G. Asimismo, debe recordarse que las prostaglandinas estables (PGE_1, PGE_2, PGI_2) poseen propiedades tanto pro como antiinflamatorias. Entre las primeras destacan la capacidad de producir vasodilatación, actuar sinérgicamente con el componente C5a del complemento o el leucotrieno B_4 para producir edema, mediar en el desarrollo de fiebre y mialgia en respuesta a la IL-1, actuar en sinergia con la bradicinina para producir dolor o inhibir la función de los linfocitos T supresores. Entre las segundas se ha demostrado que pueden inhibir *in vitro* la activación de neutrófilos, plaquetas y fagocitos mononucleares interfiriendo en el acoplamiento estímulo-respuesta y reducir procesos inflamatorios experimentales. Dependiendo del efecto que predomine en una fase concreta de un determinado proceso inflamatorio, los AINE incluso podrían tener efectos deletéreos sobre éste.

Todos estos complejos mecanismos cobran especial importancia en las inflamaciones de carácter crónico, y entre ellas en la *artritis reumatoide,* clásicamente tratada con AINE en sus fases iniciales y moderadas. La articulación afectada por la artritis reumatoide representa una respuesta autoinmune localizada en la que confluyen todos los elementos propios de dicha respuesta: activación de linfocitos T y B, liberación de numerosas linfocinas (IL-1, IL-2, IFN-γ, TNF-α, etc.), formación y depósito de inmunocomplejos, intensa proliferación de células endoteliales y sinoviales, y acumulación de polimorfonucleares (neutrófilos).

El *pannus,* de origen sinovial, prolifera e invade agresivamente el cartílago y los tendones mediante la acción de diversas proteinasas, llegando a producir resorción ósea. Los neutrófilos son activados por agentes flogísticos circulantes (p. ej., por el C5a), aumenta la expresión de CD11b/CD18 en su superficie y la de moléculas de adhesión endotelial (selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) acumulándose en los microvasos de las áreas afectadas, en la sinovial bajo el estímulo quimiotáctico del LTB_4, el PAF y otros factores. Fruto de todas estas interacciones es la generación por los neutrófilos de radicales libres, la desgranulación y liberación de múltiples enzimas y la generación de eicosanoides: LTB_4 de la vía de la lipoxigenasa y PGE_2 (preferentemente) de la vía de la COX. Esta última contribuye a la vasodilatación local con aumento de la permeabilidad vascular, a la producción de fiebre, a la sensibilización local de nociceptores articulares, a la resorción ósea y a la modulación de la respuesta inmune. También las células sinoviales, activadas por la IL-1 de los macrófagos y otros factores, sintetizan y liberan eicosanoides y muchos otros productos enzimáticos.

Se comprende que, en todo este conjunto de células y mediadores celulares de la inflamación, el papel de las PG sea muy limitado. Sin embargo, es posible que en las primeras fases de estos procesos y en determinados casos contribuyan de un modo más relevante, de forma que la inhibición de su síntesis por los AINE reduzca parte de la compleja sintomatología articular. De lo expuesto se desprende la imposibilidad de controlar todos los mecanismos patogénicos del proceso inflamatorio de la artritis reumatoide mediante la inhibición de las COX con AINE. Su acción analgésica y antiinflamatoria parcial contribuye a mejorar de forma sintomática las lesiones de evolución moderada, pero en absoluto es capaz de controlar el curso progresivo de la enfermedad.

3.4. Acción antiagregante plaquetaria

Es una acción que no comparten todos los AINE, aunque sea consecuencia de su efecto inhibidor de la COX-1. Reviste especial interés terapéutico en el caso del AAS debido, probablemente, al hecho de que su efecto inhibidor de la COX es irreversible. Esta inhibición, que en la mayoría de las células del organismo se solventa con la síntesis de nuevas moléculas de COX, cobra un especial protagonismo, terapéutico o indeseable, en las plaquetas. Éstas son incapaces de sintetizar nuevas proteínas y una vez acetilada su COX-1, en el paso por la circulación portal previamente a la desacetilación hepática del AAS, resulta inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Como consecuencia de esta acción se produce un marcado descenso de las concentraciones de TXA_2 plaquetario (responsable de parte de los mecanismos que inducen la agregación plaquetaria). Para conseguir de forma estable un efecto antiagregante eficaz debe inhibirse la síntesis de TXA_2 en un porcentaje superior al 95% y aún se discuten las dosis de AAS más idóneas para conseguir este resultado, aunque trabajos recientes sugieren que, tras inhibir de forma rápida la COX-1 con una dosis de 160-325 mg, una dosis diaria de 75-80 mg sería un buen compromiso entre eficacia antiagregante y efectos secundarios gastrointestinales. Esta acción, que se utiliza como medida terapéutica en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales puede, asimismo, devenir en reacción adversa facilitando la aparición de hemorragias, en especial en tratamientos o situaciones concurrentes que afecten a la coagulación sanguínea (v. cap. 45). El resto de los AINE clásicos inhibe también, de forma variable, la agregación plaquetaria, aunque su efecto es reversible, menos intenso y de duración más directamente dependiente de su eliminación plasmática.

3.5. Acción uricosúrica

La acción uricosúrica es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia en el transporte de ácidos orgánicos que sólo es apreciable con algunos AINE (p. ej., dosis elevadas de salicilato, fenilbutazona y sulfinpirazona). Esto no limita la utilidad de otros AINE, como la indometacina, en el tratamiento del ataque agudo de gota, en el cual, a dosis altas, son útiles en virtud de su acción analgésica y antiinflamatoria (v. cap. 57).

4. Reacciones adversas comunes

4.1. De localización gastrointestinal

Como grupo, los AINE se caracterizan por provocar un número elevado de alteraciones y lesiones gastrointestinales (las más frecuentes leves, pero algunas muy graves). Son frecuentes (15-25%) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras objetivables por endoscopia (el 40% en pacientes que toman AINE durante 3 meses). En tratamientos crónicos, la frecuencia con que aparece una úlcera gástrica o duodenal se estima en un 15 y un 5%, respectivamente. Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones, e incrementan el número de ingresos hospitalarios y de fallecimientos. A título de ejemplo, el número de muertes por uso de AINE, en Estados Unidos, en pacientes con artritis reumatoide o artrosis, se ha estimado en 16.500 al año, cifra superior a las registradas por el sida, el mieloma múltiple, el asma, el cáncer cervical o la enfermedad de Hodgkin.

En la mayoría de los pacientes, las úlceras gastroduodenales son asintomáticas, no relacionadas con síntomas dispépticos, y las complicaciones graves se presentan de forma abrupta. Así, es importante la identificación de los subgrupos de pacientes y de los factores de riesgo que predispongan a presentar una complicación: edad superior a 60 años; antecedentes de úlcera péptica, hemorragia o perforación relacionada o no con el uso de AINE; tratamiento con AINE muy ulcerógenos, a dosis elevadas o de acción prolongada; existencia de enfermedad grave (cardiovascular, renal o hepática, diabetes e hipertensión), y consumo concurrente de corticoides o anticoagulantes; e infección por *Helicobacter pylori*.

Como ocurre con otros efectos, la incidencia y gravedad de la alteración gastrointestinal difieren según el fármaco que se considere. En relación con aquellas reacciones adversas que afectan de forma más significativa la morbimortalidad (hemorragias o perforaciones), podemos concluir que: *a)* existen amplias diferencias entre los diversos AINE en cuanto al riesgo de inducir una hemorragia gastrointestinal o la perforación de una úlcera; *b)* dado que no existen diferencias importantes en la eficacia, la elección de un tratamiento de primera línea con estos fármacos debería basarse en su toxicidad relativa; *c)* de los fármacos más habitualmente utilizados, el ibuprofeno y el diclofenaco son los menos gastrolesivos; el AAS, el sulindaco, el naproxeno y la indometacina se sitúan en un nivel intermedio, y el ketoprofeno, el piroxicam y el ketorolaco son los más gastrolesivos; *d)* algunas de las diferencias pueden explicarse por las dosis utilizadas (en principio, dentro del rango eficaz), pudiendo perderse la ventaja relativa de los menos gastrolesivos al aumentar la dosis; *e)* el paracetamol, a dosis superiores a 2 g/día, se ha asociado epidemiológicamente con un aumento del riesgo de complicaciones graves; *f)* los inhibidores de la COX-2 son claramente menos lesivos que cualquier AINE clásico, aunque no totalmente inocuos, y pierden su ventaja con el uso concomitante de dosis bajas de AAS, situación relativamente usual en la población más susceptible de tratamiento, y *g)* el riesgo es dependiente de la dosis y aumenta con el consumo combinado de más de un AINE, o con dosis bajas de AAS.

Los AINE dañan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: *a)* un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado, y *b)* un efecto sistémico, que es menos específico de la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE con la mucosa.

La mayoría de los AINE son ácidos débiles que, a pH bajo, son solubles en lípidos y atraviesan las membranas plasmáticas de las células de la superficie gastrointestinal. Al pH intracelular se ionizan, pierden liposolubilidad y son parcialmente atrapados dentro de dichas células. En esta situación, los AINE lesionan las células de la mucosa por diversos mecanismos que incluyen: desacoplamiento de fosforilación oxidativa mitocondrial, reducción de la formación de trifosfato de adenosina (ATP), pérdida de la integridad funcional del citoesqueleto, aumento de la permeabilidad de la mucosa, pérdida de Na^+ y K^+ intracelular, retrodifusión de H^+ desde la luz gástrica e inhibición de la síntesis de PG y, por lo tanto, de su efecto protector sobre la mucosa (v. cap. 21).

Endoscópicamente, esta lesión se describe como una gastritis superficial y una hemorragia submucosa que, en general, no permite anticipar los síntomas, no suele tener significación clínica y puede resolverse incluso con el uso continuado de AINE. La lesión local puede minimizarse o eliminarse utilizando preparaciones galénicas de AINE con cubierta entérica, profármacos (p. ej., sulindaco), reduciendo la acidez gástrica con un antagonista de receptores H_2 (p. ej., ranitidina) o con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol). En contraste con la lesión superficial aguda producida por la acción local, el uso crónico de AINE puede producir úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse. Estos efectos, al parecer, son el resultado de la acción inhibidora sistémica de la síntesis de prostaglandinas. Muchos de los mecanismos fisiológicos protectores de la mucosa gastroduodenal son dependientes de dicha síntesis y su alteración reduce la producción de mucosidad, la secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo a la mucosa. Esta alteración de la barrera protectora permite el desarrollo de una lesión crónica. Además, los AINE alteran la agregación plaquetaria (dependiente de la síntesis de prostaglandinas), lo cual contribuye a aumentar el riesgo de que se produzcan hemorragias, especialmente si existe lesión previa.

Aunque el hecho de que el fármaco entre en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. No existe relación entre la intensidad de la sintomatología dispéptica y la existencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas. Los efectos sistémicos de los AINE son suficientes para causar ulceraciones y complicaciones, sin la contribución de sus efectos locales. Esto se pone de manifiesto por el hecho de que el uso de preparaciones rectales, parenterales o con cubierta entérica puede reducir, pero no eliminar, la incidencia de ulceración gastrointestinal.

A estos efectos pueden sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración leucocitaria en vasos de la mucosa o la existencia de otros agentes ulcerógenos, como el alcohol, el tabaco o el propio estrés producido por el dolor crónico.

Profilaxis y tratamiento de la úlcera asociada a AINE. A pesar de la elevada incidencia de ulceraciones, el riesgo de presentar una complicación gastrointestinal durante el consumo crónico de AINE por la población en general es relativamente bajo (1-5% al año). En cualquier caso, este riesgo

podría minimizarse mediante una selección adecuada de los AINE menos ulcerógenos y de una adecuada profilaxis farmacológica en los pacientes en situación de alto riesgo.

En estudios epidemiológicos retrospectivos se ha comprobado que el etodolaco, el diclofenaco, el ibuprofeno y los salicilatos no acetilados son menos lesivos para la mucosa gástrica que otros AINE, aunque las comparaciones en muchas ocasiones no se hacen entre dosis igualmente eficaces. Siempre que estuvieran indicados, el uso de estos AINE debería acompañarse de una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales. Por otro lado, la utilización de AINE que inhiben selectivamente la COX-2 debería tenerse presente, en especial en pacientes con alto riesgo gastrointestinal y bajo riesgo cardiovascular.

Dado que la profilaxis de las úlceras en la población general consumidora crónica de AINE es muy costosa y en muchos casos innecesaria, debería ceñirse a aquellos grupos o pacientes de alto riesgo. En estos pacientes, el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o de un análogo sintético de la PGE_1 (p. ej., el misoprostol), ha demostrado ser más eficaz que el de los antagonistas H_2. El *omeprazol,* a dosis de 20 mg/día, reduce la incidencia de úlceras gástricas al 5% y de las duodenales al 0,5%. El *misoprostol,* que restaura la función protectora de la mucosa gástrica con el aumento del flujo sanguíneo mucosal, de la secreción mucosa y de la secreción de bicarbonato, a la dosis de 800 µg/día, disminuye la incidencia de úlceras gástricas y duodenales a menos del 1,5% tras 3 meses de tratamiento con AINE. Además, en un estudio multicéntrico prospectivo se demostró una reducción del 40% en la incidencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes que tomaban de forma simultánea un AINE y misoprostol durante 6 meses. Sin embargo, el uso del misoprostol no está exento de problemas. Por un lado, la diarrea es un efecto secundario frecuente (39% de incidencia en pacientes que toman 800 mg/día), aunque puede minimizarse, a costa de una menor protección, introduciendo el misoprostol a dosis más bajas (100 µg cuatro veces al día) para incrementarlas de forma gradual. Por el otro, una protección máxima se alcanza con dosis de 200 µg cuatro veces al día, lo cual incide en el cumplimiento terapéutico. Con el fin de afrontar este problema se han diseñado preparados galénicos que combinan dosis fijas de AINE (p. ej., diclofenaco) con misoprostol, aunque no parece que aporten un beneficio terapéutico adicional. Otra estrategia preventiva que ha demostrado cierta utilidad es la administración de acexamato de cinc (300 mg/día) que, en pacientes reumáticos tratados con diferentes AINE, previene significativamente la aparición de lesiones gástricas y duodenales. Por último, no se dispone de datos que permitan recomendar el uso de sucralfato o antiácidos en la prevención de las úlceras inducidas por AINE.

Si aparece una úlcera péptica en el curso del tratamiento con AINE, es evidente que lo ideal sería suspender la administración del fármaco, reducir su dosis al mínimo o sustituirlo por paracetamol o un salicilato no acetilado. Las úlceras gastroduodenales responden algo mejor a un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 40 µg/día) o al misoprostol (800 mg/día) que a los antagonistas H_2, incluso a dosis altas. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, aunque, en general, cuanto mayores sean las úlceras y más prolongada la administración del AINE, más largo será el tratamiento. Tras la curación de la úlcera, si debe continuarse el tratamiento con un AINE, la profilaxis más efectiva es el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones. En relación con el controvertido tema de la erradicación de la infección por *H. pylori,* existe cierto consenso en que si se efectúa previamente al inicio del tratamiento con AINE, parece reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales posteriores, pero no así en usuarios crónicos.

4.2. Riesgo cardiovascular

Es un efecto que ha cobrado especial importancia al comprobar los accidentes cardiovasculares provocados por los inhibidores COX-2, los coxibs. Los metaanálisis de ensayos clínicos, en que se comparan inhibidores selectivos de la COX-2 con placebo o AINE clásicos, así como los de estudios epidemiológicos, donde se analiza el riesgo de problemas cardiovasculares graves en pacientes tratados con AINE, han puesto de manifiesto la asociación del uso prolongado de inhibidores de la COX-2, y de algunos otros AINE, con un mayor riesgo aterotrombótico.

El efecto de los inhibidores selectivos de la COX-2 y, como empezamos a ver, también de algunos AINE no selectivos sobre la aterotrombogénesis podría ser un problema de clase con matices individuales. El mecanismo que más consenso suscita, aunque no el único, es el que implica a ambas isoformas de la COX en la regulación de la homeostasis plaquetaria (v. acción antiplaquetaria). Así, una mayor inhibición de la COX-2 frente a la COX-1 y, por ende, de la síntesis de la PGI_2 endotelial, desplazaría el balance TXA_2/PGI_2 hacia un estado de proagregación plaquetaria y vasoconstricción. En este sentido, podría aceptarse que cuanto más selectivo sea un coxib, mayor riesgo conllevaría de producir fenómenos trombóticos. Sin embargo, existen diferencias estructurales entre los inhibidores de la COX-2 que podrían contribuir a dibujar una gama de perfiles de riesgo cardiovascular. El celecoxib y el valdecoxib son sulfonamidas, mientras el rofecoxib y el etoricoxib son metilsulfonas. La estructura de sulfona de estos últimos es, posiblemente, la responsable de su actividad prooxidante, del aumento de la oxidación de LDL, de la disminución de la capacidad antioxidante del plasma humano y del aumento de la generación no enzimática de isoprostanos. Los otros antiCOX-2 y los AINE clásicos no parecen tener esta actividad prooxidante e, incluso, el celecoxib parece tener actividad antioxidante. Además, estas acciones no parecen tener relación con la inhibición enzimática de las COX. Por otro lado, la vasodilatación dependiente del flujo, reflejo de la liberación endotelial de óxido nítrico, mejora en presencia de celecoxib, pero no de rofecoxib. Por último, los efectos sobre la COX-2 renal (v. toxicidad renal) y, en consecuencia, sobre la presión arterial, podría introducir nuevas diferencias entre los AINE en relación con el incremento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Con los datos de que se dispone se puede afirmar que: *a)* en relación con los coxibs, su uso continuado conlleva un aumento del riesgo cardiovascular, principalmente infarto de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos; este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos tres casos adicionales de aterotrombosis por cada 1.000 años/paciente en tratamiento; para pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular el riesgo absoluto es mayor; *b)* en relación con el diclofenaco, el uso de dosis de 150 mg/día se asocia a un aumento del riesgo aterotrombótico del mismo orden que algunos coxibs o, al me-

nos, según el recientemente publicado ensayo MEDAL, al del etoricoxib; *c)* el ibuprofeno, a dosis de 2.400 mg/día, pero no 1.200 mg/día, se asocia a un aumento del riesgo; *d)* el naproxeno, a dosis de 1.000 mg/día, se asocia a menor riesgo que los coxibs, y *e)* para el resto de los AINE no se dispone de datos, aunque parece prudente no excluir que exista un incremento del riesgo cardiovascular, en especial si se usan a dosis altas y de forma continuada.

4.3. De localización renal

Ambas isoformas, COX-1 y COX-2, desempeñan funciones muy importantes en la fisiología renal. La COX-1 se expresa constitutivamente en el endotelio vascular y participa en la regulación hemodinámica. En cuanto a la COX-2: *a)* se expresa de forma constitutiva en los vasos, glomérulos, túbulos e intersticio renal, y *b)* se induce por la elevación de la renina, las dietas bajas en sodio y la deshidratación. Además, la COX-2 es necesaria para un adecuado desarrollo renal. La PGE_2 interviene para disminuir la reabsorción de sodio y la PGI_2 para aumentar la de potasio, aparte de ser un potente vasodilatador, necesario para sostener el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración glomerular en presencia de una disminución del volumen circulante. La preocupación por la toxicidad renal de los AINE no es nueva. Provino, en los años 1950-1980, de estudios epidemiológicos sobre un fármaco analgésico, la fenacetina; luego, de estudios sobre los salicilatos y AINE no selectivos; y, más recientemente, de los inhibidores de la COX-2, que se postularon como inocuos para el riñón.

Debemos distinguir entre dos tipos de acciones renales de los AINE: las agudas y la crónica. Las primeras, la reducción de la función renal y la retención de agua y electrólitos, están claramente relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales y con la interferencia en las funciones controladas por las mismas. De la segunda, la nefropatía analgésica, su mecanismo no está suficientemente aclarado.

a) Reducción de la función renal. El efecto agudo de los AINE en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable, posiblemente en consonancia con la escasa importancia de la síntesis de PG vasodilatadoras en esta situación. Sin embargo, en situaciones patológicas en las que esté afectada la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de PG, que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuados (v. cap. 21). Esto ocurre en estados de hipotensión y en todos aquellos en los que exista hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la contracción de volumen por depleción sódica o la cirrosis hepática con ascitis. Son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal aquellos pacientes con glomerulonefritis crónica o ancianos en tratamiento con diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). En estas situaciones, los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal.

Como ocurre con otros efectos, el riesgo varía según el fármaco: es relativamente alto con fenoprofeno, indometacina o fenilbutazona; intermedio para el naproxeno, ibuprofeno, sulindaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam y AAS a dosis moderadas, y muy bajo para el paracetamol. Los inhibidores de la COX-2 parecen situarse en este aspecto en el nivel intermedio. El reconocimiento rápido de los signos cardinales de una insuficiencia renal aguda (elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, hiperpotasemia, aumento de peso y oliguria) y, habitualmente, la retirada del AINE responsable revierten la situación en 72-96 h.

b) Retención de agua, sodio y potasio. La aparición de edema y la retención de sodio son los efectos renales más comunes de los AINE, con una prevalencia del 3-5% de los pacientes tratados; suele ocurrir poco después de iniciar un tratamiento y suele ser benigna y de escasa significación clínica (p. ej., aumento de 1-2 kg de peso). Se debe al bloqueo por los AINE de las siguientes acciones mediadas por prostaglandinas: modulación de la reabsorción tubular de agua y sodio, antagonismo de la hormona antidiurética y redistribución del flujo sanguíneo corticomedular.

Otro efecto potencialmente grave es la hiperpotasemia, cuyo mecanismo es doble: *α)* tienden a bloquear la liberación de renina mediada por PG, disminuyendo la secreción de aldosterona y la secreción de potasio; *β)* al favorecer la retención de Na^+, disminuyen su aporte al túbulo distal de la nefrona y su intercambio con potasio. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia son los que reciben suplementos de este catión o están en tratamiento con diuréticos ahorradores de K^+ o IECA, así como aquellos con insuficiencia cardíaca, diabetes o mieloma múltiple. Aunque todos los AINE pueden producir este efecto, el uso de la indometacina está especialmente relacionado con esta reacción adversa. La hiperpotasemia es fácilmente reversible tras la retirada del AINE causante.

Como consecuencia de los efectos citados, los AINE pueden provocar edemas, poner de manifiesto o agravar la insuficiencia cardíaca o la hipertensión, o bien desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, reducen la eficacia diurética de la furosemida y de ciertos tratamientos antihipertensores.

c) Toxicidad renal crónica: nefropatía analgésica. La asociación entre nefropatía y AINE se puso de manifiesto en la década de 1950, en relación con el uso de la fenacetina sola o en asociación. A lo largo de estos últimos 50 años, varios estudios de casos y controles, dos pequeños estudios de cohorte y numerosas comunicaciones de casos clínicos, alertaron sobre la posibilidad de una asociación entre el consumo de AINE (incluido el paracetamol) y la aparición de nefropatía intersticial crónica, que desemboca en necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. El diagnóstico etiológico es vital, porque *la enfermedad sólo mejora con la retirada de los AINE,* pudiendo evolucionar, en caso contrario,

hacia la insuficiencia renal terminal o hacia la formación de un carcinoma uroepitelial.

El cuadro tiene un comienzo insidioso, cuyas únicas manifestaciones son una reducción de la función tubular y de la capacidad de concentrar la orina, que pueden permanecer larvadas durante mucho tiempo; posteriormente aparecen los síntomas de una insuficiencia renal progresiva (hipertensión, poliuria con nicturia, aumento de creatinina, anemia, hematuria), o de una afectación renal aguda (hematuria, polaquiuria, disuria, cólicos renales o infección). En estadios avanzados puede desprenderse la papila renal y aparecer signos de pielo o hidronefrosis, secundarios a la obstrucción de las vías urinarias. Siempre se ha considerado que el cuadro puede ser ocasionado casi por cualquier AINE, siempre que el consumo sea crónico y abusivo, aunque un consumo moderado (de hasta 3-4 dosis/semana) parece seguro. No todos los AINE parecen estar asociados al mismo riesgo. Por ejemplo, parece existir acuerdo en que el fenoprofeno es el AINE más nefrotóxico y que la indometacina es más nefrotóxico que los demás. Por el contrario, el sulindaco, piroxicam, meloxicam y los salicilatos no acetilados parecen respetar en mayor grado la función renal. El riesgo del paracetamol es un tema debatido, pero no debe descartarse su posible asociación con el desarrollo de nefropatía analgésica. En relación con los inhibidores de la COX-2, aunque no se dispone de datos, no deberían, en este sentido, considerarse inocuos en absoluto.

El mecanismo de la nefropatía analgésica es esencialmente desconocido, aunque recientemente se ha sugerido su dependencia de la inhibición de la COX-2. Esta isoforma tiene un papel esencial en la transcripción de genes implicados en la síntesis de transportadores de osmolitos orgánicos, como sorbitol, inositol y betaína. El bloqueo de la COX-2, sobre todo en situaciones de estrés hipertónico, impide la acumulación de estos osmolitos, altera la osmolaridad en la médula renal interna y pone en marcha mecanismos de apoptosis, determinantes, en última instancia, de la muerte de las células intersticiales.

En cualquier caso, de los estudios epidemiológicos pueden extraerse algunas enseñanzas: *a)* el uso crónico de asociaciones de AINE conlleva mayor riesgo que el de sus componentes por separado; *b)* el riesgo parece asociarse con la dosis acumulativa (más de 5.000 dosis, según algunos estudios) y los años de abuso (p. ej., se han detectado disfunciones en la capacidad de concentración de la orina en pacientes artríticos con más de 2 años en tratamiento con AINE o nefropatía analgésica en el 26% de los consumidores crónicos y abusivos de AINE en un estudio prospectivo de 11 años), y *c)* el riesgo aumenta con la edad (más de 65 años), en especial asociada a insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e insuficiencia renal.

Aunque tras la retirada de la fenacetina, a comienzos de la década de 1980, se redujo de forma espectacular la incidencia de la nefropatía analgésica desde un 3% en 1980 hasta el 0,2% en el año 2000, y en la actualidad ya no supone un problema de salud pública, no por esto debería bajarse la guardia y es necesario seguir velando por un uso racional de los analgésicos, sobre todo en combinaciones.

4.4. Fenómenos de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad que adoptan formas variadas (rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulares, urticaria generalizada, asma bronquial, hipotensión o *shock* anafiláctico) aparecen en el 1-2% de los pacientes en tratamiento con AINE. Pueden ser de carácter *alérgico* (infrecuentes, de mecanismo inmunológico con anticuerpos o linfocitos sensibilizados) o *seudoalérgico* (más habituales, indistinguibles clínicamente de las anteriores y posiblemente relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en conexión con una sensibilidad individual especial). En las de carácter alérgico predominan el angioedema y el *shock* anafiláctico, y menos frecuentes son la urticaria y el asma bronquial; son producidas por AINE de grupos químicos específicos (p. ej., pirazolonas) y no son cruzadas con otros AINE. En las de carácter seudoalérgico predominan la rinorrea, la vasodilatación facial y el asma bronquial (habitualmente en conexión con antecedentes previos de rinitis vasomotora instaurada en la edad adulta, congestión nasal crónica, pólipos nasales y ataques de asma); pueden ser producidas por cualquier AINE y son cruzadas entre ellos. En tales casos es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios los salicilatos no acetilados, el dextropropoxifeno, el meloxicam o el paracetamol.

Es posible que en las reacciones seudoalérgicas intervenga, aparte de un factor personal, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ya que, hasta ahora, es el único elemento común capaz de explicar las reacciones cruzadas entre moléculas químicas tan diversas. Este efecto podría dirigir el metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos y otros productos de la vía de las lipoxigenasas, lo cual distorsionaría el delicado equilibrio entre los diversos eicosanoides que, en determinadas circunstancias, daría lugar a una respuesta exagerada.

En pacientes en tratamiento con AINE son relativamente frecuentes las reacciones dérmicas leves (p. ej., hasta el 10% con prurito, erupciones cutáneas inespecíficas, erupciones fijas). Menos frecuentes, pero más graves, son el *eritema multiforme,* que puede llegar a alcanzar la gravedad *del síndrome de Stevens-Johnson,* la *púrpura,* la *fotodermatitis,* preferentemente asociada a derivados del ácido propiónico, y la *necrólisis epidérmica tóxica* (síndrome de Lyell), excepcional, pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINE (fenbufeno, piroxicam, diflunisal, diclofenaco, paracetamol). Los inhibidores de la COX-2 también pueden producir estas reacciones cutáneas graves, como se ha puesto de manifiesto con la retirada del valdecoxib por este motivo.

4.5. Reacciones hematológicas

Aunque en conjunto su frecuencia es baja, el amplio uso de los AINE y la gravedad de algunas de ellas (p. ej., agranulocitosis o anemia aplásica) obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están relacionadas con las propiedades farmacológicas ya descritas (p. ej., hemorragias por exceso de actividad antiagregante plaquetaria) o con una condición especial del paciente (p. ej., episodios hemolíticos en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G-6-PD]).

La mayoría de las reacciones hematológicas se debe a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. A ellas pertenecen la agranulocitosis, la anemia aplásica, la trombocitopenia y la anemia hemolítica. La incidencia en su conjunto es tan baja (del orden de unos pocos casos por millón de habitantes/año) que es muy difícil establecer la incidencia relativa en un grupo específico de AINE. En su día destacó la agranulocitosis por aminopirina y también está bien documentada la de la fenilbutazona; sin embargo, la del metamizol parece que es muy inferior a lo que se pensaba. La anemia aplási-

ca puede estar relacionada con pirazolonas, indometacina y diclofenaco. La anemia hemolítica de origen inmunológico es muy infrecuente, aunque se han descrito algunos casos con el ácido mefenámico y, en menor grado aún, con AAS, ibuprofeno y otros.

B. SALICILATOS

1. Características químicas

Comparten como núcleo fundamental el **ácido salicílico,** 2-hidroxibenzoico (fig. 23-1). Los salicilatos con utilidad terapéutica son productos de síntesis en los cuales se han utilizado diversas estrategias de modificación de la molécula. Entre los utilizados en clínica destacan:

a) El **AAS** es un éster de ácido acético del que se han obtenido algunos derivados: el **acetilsalicilato de lisina,** una sal soluble desarrollada para permitir también su administración por vía parenteral, que tras su absorción libera el AAS.

b) Derivados del ácido salicílico: **salicilato de bencilo, colina, dietilamina, metilo,** etc.; **diflunisal;** salicilazasulfapiridina o **sulfasalazina** (v. apartado II. A, 2 y cap. 43); **fosfosal** (éster O-fosforilado del ácido salicílico), y **salicilamida.**

c) Existen, además, ciertas formulaciones galénicas que tratan de cubrir diversos objetivos:

α) Formulaciones **tamponadas-efervescentes:** diseñadas con el fin de aumentar la solubilidad y, por lo tanto, la velocidad de absorción, y minimizar la irritación local de la mucosa gástrica. Contienen, en su mayoría, la asociación de AAS, ácido cítrico y bicarbonato sódico; en agua se libera CO_2, que produce la efervescencia y desintegración de la tableta, se forma acetilsalicilato sódico, actuando el citrato y bicarbonato como sistema tampón que fija el pH a 5,5-6,5.

β) Formulaciones de **liberación controlada:** diseñadas con la finalidad de reducir la irritación gástrica, prolongar el tiempo de absorción y la duración del efecto. Utilizan la técnica de la microencapsulación de cristales de AAS con etilcelulosa, con la que se consigue un retraso en la disolución y liberación del AAS, que pasa al intestino delgado, donde se absorbe de forma más lenta, gradual y sostenida.

γ) Formulaciones para **aplicación tópica:** diseñadas para la administración de salicilatos en forma de aerosol, crema, pomada, gel, gotas, etc. En ocasiones, las diversas sales de salicilato se presentan junto con anestésicos locales, corticoides o antibióticos en formulaciones galénicas que no resisten el más mínimo análisis. En otras, con mayor fundamento científico, se pueden encontrar en preparados para el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas.

2. Acciones farmacológicas

2.1. Acciones analgésica, antitérmica y antiinflamatoria

El fundamento de estas acciones se ha expuesto en apartados anteriores. El AAS, como ya se ha indicado, acetila e inhibe de forma irreversible las COX, mientras que la acción inhibidora de éstas por los salicilatos no acetilados es reversible. Además, el AAS se metaboliza rápidamente a ácido salicílico, el cual inhibe *in vitro* sólo débilmente la producción de prostaglandinas. *In vivo,* el efecto analgésico del AAS es superior al del salicilato sódico, pero la actividad antiinflamatoria de ambos es similar. Las acciones analgésica y antitérmica del AAS guardan relación con la inhibición directa de la actividad ciclooxigenásica, pero su acción antiinflamatoria, que requiere dosis más elevadas, se debe al salicilato que suprime la transcripción de la COX-2, posiblemente a través de una vía dependiente de la proteincinasa C.

2.2. Acciones metabólicas

A las dosis utilizadas en la mayoría de sus indicaciones clínicas, los salicilatos no interfieren de forma significativa con los procesos metabólicos esenciales. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en el límite superior de las utilizadas en otros tiempos en el tratamiento de la artritis reumatoide, afectan intensamente el metabolismo intermediario y, aunque no se conoce en qué grado esto puede contribuir al efecto antirreumático, ciertamente contribuye a provocar el cuadro tóxico por sobredosificación.

A dosis tóxicas, los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa, disminuyen la producción de adenosín trifosfato (ATP), interfieren con el metabolismo aerobio de la glucosa, inhiben las deshidrogenasas y la 6-fosfofructocinasa de la glucólisis, y la vía de las pentosas. La reducción de la producción de ATP repercute en la producción de AMPc y en determinadas reacciones anabólicas (p. ej., la síntesis de glucosaminoglucanos, glucoproteínas y colágeno del tejido conjuntivo). Asimismo, pueden originar depleción del glucógeno hepático, hiperglucemia y glucosuria.

A concentraciones elevadas, los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio: aumentan la ventilación, disminuyen la P_{CO2} y, por consiguiente, favorecen la aparición de *alcalosis respiratoria,* que se observa en adultos, pero rara vez en niños. Como compensación aumenta la eliminación renal de HCO_3. Esta acción puede coincidir con un aumento del consumo de O_2, de la producción de CO_2 y de metabolitos ácidos (pirúvico y láctico), como consecuencia indirecta de la interferencia con el metabolismo de hidratos de carbono, lo cual tiende a producir *acidosis metabólica.* Al progresar el cuadro tóxico, la estimulación del centro respiratorio va seguida de depresión, lo que impide la eliminación del CO_2 producido en los tejidos. En consecuencia, aparece un cuadro de *acidosis metabólica y respiratoria,* que constituye una urgencia médica.

2.3. Otras acciones

A dosis bajas (p. ej., 1-2 g/día), el salicilato inhibe la secreción activa de *ácido úrico* en el túbulo renal, mientras que a dosis elevadas (p. ej., más de 5 g/día) inhibe la reabsorción activa comportándose como uricosúrico. El diflunisal tiene actividad uricosúrica a dosis bajas.

El AAS muestra una notable actividad *antiagregante plaquetaria* a dosis inferiores a las analgésicas (v. I, A, 3.4 y cap. 45). A concentraciones elevadas interfiere en la síntesis de protrombina.

3. Características farmacocinéticas

La farmacocinética de los salicilatos es compleja por los siguientes motivos: *a)* la dosificación y duración del tratamiento es función de su uso clínico específico: como antiagregantes (dosis muy bajas y consumo crónico) o como analgésicos-antitérmicos (dosis intermedias y consumo puntual o discontinuo); *b)* la existencia de gran diversidad de formas galénicas, con características de liberación y absorción del principio activo diferentes; *c)* la diferente cinética del AAS y del ion salicilato que de él se deriva, y *d)* la existencia de un metabolismo saturable, que afecta a la semivida en forma dependiente de la dosis (tabla 23-3).

El AAS se absorbe muy bien en el estómago y el duodeno; puesto que su pKa es de 3,5, en el medio ácido del estómago se encuentra predominantemente en forma no ionizada, lo cual facilita su absorción por difusión simple; el $t_{máx}$ es de 1 h, pero existen formas más so-

Tabla 23-3. Características farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Metabolismo presistémico	$t_{1/2}$ (h)	Vd (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento (mL/kg/min)	Excreción urinaria (%)[a]
Salicilatos							
Ácido acetilsalicílico	> 80	Alto	0,25-0,3	0,15	49	9,3	1,4
Diflunisal	90	—	8,4-12,5	0,10	99,9	0,10	6
Salicilato sódico	100	—	2-4	0,17	95	0,88	2-30
(dosis elevadas)			15-30		80	0,18 (pH-dependiente)	
Paraaminofenoles							
Paracetamol	75-90	20%	1,5-3	0,95	< 20	5	3
Pirazolonas							
Metamizol	> 90	—	6-9	0,20	40-60		
Propifenazona	> 90		1-1,5				
Ácidos propiónicos							
Fenoprofeno	80-90	Escaso	1,4-2,9	0,10	99	0,5-1,1	2-5
Flurbiprofeno	92	—	5,5	0,15	99,5	0,35	2
Ibuprofeno	> 80	—	2-3	0,15	99	0,75	< 1
Ketoprofeno	100	Escaso	1,8	0,15	99,2	1,2	< 1
Naproxeno	99	5%	14	0,16	99	0,13	< 1
Ácidos acéticos							
Aceclofenaco	100	—	4-5		99		
Diclofenaco	54	40%	1-2	0,17	99,5	4,2	< 1
Indometacina	90-100	Escaso	1-6	0,29	90	1,4	15
Ketorolaco	80-100	Escaso	4-6	0,21	99,2	0,5	5-10
Sulindaco	90		7-8	2	94	1,5	< 1
			16 (sulf.)				
Tolmetina	> 90	Escaso	5	0,54	99,6	1,3	7
Ácidos antranílicos							
Ácido mefenámico	> 90	0	2	1,3	99		< 6
Oxicams							
Lornoxicam	90-100	—	4		99		< 1
Meloxicam	89	11%	20		99,5	0,11	< 1
Piroxicam	100	—	30-60	0,15	99	0,036	< 5
Tenoxicam	100	—	60-75	0,14	99	0,025	< 1
Inhibidores de la COX-2							
Celecoxib	22-40		11	5,7	> 97	0,7	< 1
Etoricoxib	95-100		22	1,7	92		< 2
Parecoxib[b]	83		8-11		98		< 5

[a] Como producto activo sin metabolizar.
[b] Como valdecoxib.

lubles (AAS tamponado, efervescente y acetilsalicilato de lisina) en las que, al acortarse la desintegración y favorecer la motilidad de la pared gástrica, se acelera la absorción, siendo el $t_{máx}$ de unos 30 min. A su paso por la mucosa y, especialmente, en el primer paso hepático, parte del AAS se hidroliza a salicilato; cuanto más rápida es la absorción, menor es la hidrólisis y mayor la $C_{máx}$ plasmática, pero existe también una gran variabilidad interindividual en la velocidad de hidrólisis del AAS y, por lo tanto, en la $C_{máx}$ alcanzable. El alimento reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. Las formas con cubierta entérica o de liberación retardada liberan el AAS de forma más gradual en el intestino delgado, permitiendo una hidrólisis a salicilato *in situ* y en el primer paso hepático más completa, lo cual conduce a concentraciones plasmáticas indetectables de AAS. Por el contrario, con la administración parenteral de la forma soluble de acetilsalicilato de lisina se reduce el primer paso hepático, se consiguen concentraciones más elevadas de AAS y una acción analgésica más intensa. La absorción de AAS por vía rectal es más lenta y errática. La semivida de eliminación del AAS es muy rápida, del orden de 15-20 min, aunque, en términos de salicilato, dependiendo de la dosis y el pH urinario, varía desde 2-3 h (dosis única) hasta 20-30 h (dosis repetidas en el intervalo antirreumático).

El salicilato se fija intensamente a la albúmina plasmática, aumentando su fracción libre de forma proporcional al aumento de la concentración plasmática, si hay hipoalbuminemia o disfunción renal, o durante el embarazo. Difunde a todos los tejidos y líquidos orgánicos, incluida la leche y el líquido sinovial, y su concentración máxima en este último es inferior a la plasmática, aunque puede llegar a superarla en equilibrio estacionario.

Un porcentaje variable del salicilato (10% de promedio) se elimina por la orina sin metabolizar, aunque dependiendo del pH de ésta, pueden registrarse valores extremos (de entre el 2 y el 30% si la orina es ácida o alcalina, respectivamente). La mayoría se metaboliza en el hígado a ácido salicilúrico (75%), glucurónido salicilfenólico (10%) y salicilacilo (5%), y ácido gentísico (< 1%). Los dos primeros procesos siguen cinéticas de orden 0 y son, por lo tanto, saturables, lo cual origina semividas de eliminación del salicilato de 2-3 h para concentraciones analgésicas (< 10 mg/100 ml) y de 15-30 h para concentraciones antiinflamatorias (20-30 mg/100 ml). El tratamiento prolongado con dosis elevadas produce cierto grado de inducción hepática, que tiende a reducir las concentraciones plasmáticas.

4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las de *localización gastrointestinal*, como ya se ha descrito en el apartado A, 4.1. Su frecuencia e intensidad son máximas con el AAS y disminuyen de forma variable con los salicilatos no acetilados, el diflunisal y las diversas formas galénicas (tamponadas-efervescentes, de liberación retardada y de aplicación tópica) diseñadas, entre otros motivos, con tal fin. La frecuencia e intensidad de las lesiones se puede minimizar con cualquier medida que reduzca la concentración local en la mucosa (p. ej., tomando las tabletas o cápsulas con un vaso entero de agua o leche). Ya se han indicado los factores que aumentan el riesgo (v. apartado A, 4.1). Los salicilatos pueden disminuir la función renal, sobre todo cuando sus concentraciones séricas superan los 25 mg/100 ml, aunque el riesgo de complicaciones derivadas de este efecto no es clínicamente relevante en pacientes con función renal normal. El riesgo es mayor en función de ciertos factores ya comentados en el apartado A, 4.2, y en determinadas condiciones, como el lupus eritematoso, la artritis reumatoide o situaciones que requieren una mayor participación de las prostaglandinas renales.

Son poco frecuentes las *reacciones de hipersensibilidad* (v. apartado A, 4.3), al menos en comparación con otros fármacos. Reacciones broncoespásticas al AAS son más probables en pacientes con la tríada asma, alergias y pólipos nasales provocados por el AAS. Es más probable que el angioedema y la urticaria se presenten en pacientes con antecedentes de angioedema o urticaria idiopática recurrentes. Otras reacciones por hipersensibilidad son las erupciones dérmicas, que presentan características muy diversas: eritematosas, eccematoides, escarlatiniformes, descamativas o acneiforme pustular.

Aunque en los estudios en animales se ha demostrado una definida actividad teratogénica, en aquellos llevados a cabo con AAS en humanos (no se han realizado estudios controlados con el resto de los salicilatos) no se ha podido demostrar ningún efecto derivado de su uso durante el primer trimestre del embarazo. Si embargo, el consumo crónico de dosis elevadas durante el tercer trimestre del embarazo, o durante las dos últimas semanas de éste, es peligroso tanto para la madre como para el feto y se ha asociado con gestaciones prolongadas, muerte o lesión fetal, así como aumento del riesgo de hemorragias maternas, fetales o neonatales y constricción o cierre prematuro del *conducto arterioso*. Por lo tanto, una embarazada no debería tomar AAS durante el último trimestre, a menos que tal tratamiento fuera prescrito y controlado por un médico.

En niños y adolescentes con accesos febriles agudos, derivados de determinadas infecciones víricas (p. ej., gripe, varicela), el uso de AAS se ha relacionado *epidemiológicamente* con el desarrollo del síndrome de Reye, una encefalopatía aguda que cursa con degeneración grasa del hígado y disfunción mitocondrial. La elevada mortalidad asociada con este síndrome (20-40%) contraindica el uso de AAS en estos pacientes.

Salicilismo. Es una forma de intoxicación moderada de carácter crónico que cursa, entre otros, con los siguientes síntomas: cefalea, acúfenos, pérdida de audición, confusión mental, somnolencia, sudación, diarrea y sed. Algunos de estos síntomas (p. ej., los acúfenos) se presentan a concentraciones plasmáticas de salicilato en el intervalo de las necesarias para obtener un efecto antiinflamatorio (tabla 23-4).

Intoxicación por sobredosificación. La dosis letal en adultos oscila entre 10 y 30 g y, en niños, sobre los 4 g. La gravedad de la intoxicación no depende del nivel plasmático en un determinado momento, sino de su relación con el tiempo transcurrido tras la ingestión (tabla 23-5). La sintomatología es florida, derivada de sus efectos sobre el SNC (*tinnitus,* confusión, agitación y alucinaciones), centro respiratorio (respiración dificultosa), equilibrio ácido-base (alcalosis-acidosis), metabolismo intermediario (hiperglucemia-hipoglucemia, glucosuria y elevación de metabolitos ácidos), y agregación plaquetaria y síntesis de protrombina (petequias y hemorragias).

El tratamiento exige establecer un buen diagnóstico y efectuar un lavado gástrico, aplicar carbón activado (50-100 g en adultos), corregir la hipertermia, la deshidratación, el equilibrio ácido-base, la cetosis, la hiperglucemia y provocar la diuresis alcalina forzada. La diálisis perito-

Tabla 23-4. Relación entre concentración sérica de salicilato y sus efectos terapéuticos y tóxicos[a]

Concentración (mg/100 mL)	Efecto	
	Terapéutico	Tóxico
0-10	Analgésico Antitérmico Antitérmico	
15-35	Antiinflamatorio Uricosúrico	
20		*Tinnitus,* acúfenos
25		Prueba de función hepática anormal, disminución de la función renal y vómitos
30		Disminución del tiempo de protrombina y sordera
>35		Hiperventilación
>40		Acidosis metabólica y signos de toxicidad grave

[a] Los efectos tóxicos pueden aparecer a concentraciones inferiores en pacientes mayores de 60 años.

Tabla 23-5. Relación entre el grado de toxicidad tras sobredosis de salicilatos y sus concentraciones plasmáticas a las 6-12 h tras ingestión

Toxicidad	Horas tras ingestión	Concentración de salicilato	
		mg/100 mL	mmol/L
Leve	6	45-65	3,26-4,71
	12	35-55	2,53-3,98
Moderada	6	65-90	4,71-6,52
	12	55-75	3,98-5,43
Grave	6	> 90	> 6,52
	12	> 75	> 5,43

neal, hemodiálisis o hemoperfusión están indicadas si las concentraciones plasmáticas son superiores a 100 mg/100 ml (aunque con otros fármacos puede ser necesario realizar la diálisis a concentraciones de salicilato inferiores), alteración muy grave del equilibrio ácido-base o falta de respuesta al tratamiento. Debe vigilarse la aparición de edema pulmonar y de convulsiones, y tratarlos si es necesario. Administrar sangre o vitamina K_1, si es necesario, para tratar la hemorragia. En niños es mayor la propensión a la intoxicación y la gravedad del pronóstico y, si son muy pequeños, los únicos signos de sobredosis pueden ser los cambios conductuales, una acusada somnolencia o una respiración rápida o profunda. La monitorización de la concentración plasmática de salicilato debe continuar, en cualquier caso, hasta que se alcancen niveles no tóxicos (tabla 23-5).

5. Interacciones

El uso de salicilatos puede dar lugar a un número elevado de interacciones farmacológicas, tanto de carácter farmacocinético como farmacodinámico. A continuación se describen sólo aquellas que pueden tener una mayor relevancia clínica.

De *carácter farmacocinético:* los salicilatos pueden desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas. Esto puede dar lugar a problemas hemorrágicos (p. ej., con los anticoagulantes orales derivados de la cumarina o indandiona), a un aumento del efecto hipoglucemiante (p. ej., de los antidiabéticos orales) o a un aumento de la toxicidad del metotrexato.

Las sustancias que alcalinizan la orina (p. ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, citratos, bicarbonato sódico o antiácidos que contengan calcio o magnesio) aumentan la excreción urinaria y disminuyen las concentraciones plasmáticas, mientras aquellas que la acidifican (p. ej., cloruro amónico, ácido ascórbico o fosfatos de sodio o potasio) producen el efecto contrario. El alimento, importante en ocasiones para disminuir la irritación gástrica, puede retardar la absorción y alargar el $t_{máx}$, pero no la cantidad total absorbida, lo cual es importante sólo si se necesita una analgesia rápida.

Las preparaciones tamponadas de AAS interfieren en la absorción oral de diversos fármacos (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino, ketoconazol, lomefloxacino, norfloxacino, ofloxacino o tetraciclinas). Por lo tanto, si se usan simultáneamente, los salicilatos deberían administrarse entre 2 y 6 h antes.

De *carácter farmacodinámico:* en virtud de su efecto inhibidor de la agregación plaquetaria y, a dosis elevadas, de la síntesis de protrombina, el AAS puede favorecer la hemorragia en el paciente tratado con anticoagulantes orales, heparina o fármacos trombolíticos, lo cual obliga a una monitorización muy cuidadosa del régimen antitrombótico o, si el AINE se usa con fines analgésicos, a la utilización de paracetamol o una sal salicílica. El riesgo de hemorragia aumenta, asimismo, con el uso simultáneo de AAS y fármacos que puedan producir hipoprotrombinemia (p. ej., cefamandol, cefoperazona o ácido valproico).

El uso simultáneo o secuencial de salicilatos y vancomicina, u otros fármacos ototóxicos, debe evitarse a causa del aumento de la ototoxicidad potencial de tal combinación (que incluso puede ser irreversible). Por último, no es recomendable el uso simultáneo de AAS y fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperuricemia o de la gota (p. ej., probenecida o sulfinpirazona), a causa de la disminución del efecto uricosúrico de estos fármacos por concentraciones de salicilato tan bajas como 5 mg/100 ml.

6. Otros salicilatos

6.1. Diflunisal

Es un derivado difluorofenilo del ácido salicílico (fig. 23-1) que inhibe también la síntesis de prostaglandinas. A diferencia del AAS: *a)* no se transforma en ácido salicílico; *b)* posee muy buena eficacia analgésica (comparable, aunque más duradera, a la dosis de 500 mg, que la del AAS o paracetamol a la dosis de 650 mg), pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antitérmica, y *c)* su acción se prolonga durante 8-12 h. Se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 2-3 h, aunque el alimento reduce algo la $C_{máx}$. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99%. Se elimina principalmente por vía renal, tras sufrir glucuronoconjugación hepática (dependiente de la dosis). En la leche alcanza concentraciones de entre el 2 y el 7% de las plasmáticas. En función de su larga semivida (8-12 h) y su cinética de eliminación no lineal, se tarda unos 7-9 días en alcanzar una concentración estable a las dosis analgésicas ordinarias de 500-750 mg cada 12 h. Esto obliga a administrar una dosis de carga inicial de 1 g, seguida de 500 mg cada 12 h.

La incidencia de reacciones adversas es, en general, inferior a la del AAS, aunque en tratamientos prolongados (6-18 meses) pueden aparecer: *a)* reacciones adversas gastrointestinales diversas, incluida la úlcera péptica y la hemorragia gastrointestinal, aunque con menor frecuencia (1-9%) que con el AAS; *b)* disuria, alteraciones renales (incluida insuficiencia renal), hematuria o proteinuria (< 1%); *c)* cefaleas (3-9%), insomnio (1-3%), vértigo, nerviosismo, parestesias (< 1%), y *d)* erupciones cutáneas (3-9%) y demás reacciones dermatológicas características de los salicilatos. A dosis terapéuticas inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia, aunque con mucha menor intensidad que el AAS y de forma reversible. Además, puede desplazar a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas. Existe sensibilidad cruzada entre el diflunisal y el AAS. Aunque con una frecuencia muy baja, se ha descrito un síndrome por hipersensibilidad potencialmente mortal, caracterizado por síntomas constitucionales (fiebre, escalofríos) y problemas cutáneos. Puede existir, además, una afectación multisistémica (alteraciones en la función hepática y renal, ictericia, leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia), que demanda la interrupción inmediata del tratamiento.

Su consumo está contraindicado en pacientes hipersensibles al diflunisal o en aquellos en los que el AAS u otros AINE precipitan ataques de asma, urticaria o rinitis. No se recomienda su uso en niños menores de 12 años, durante la lactancia o en el tercer trimestre de la gestación.

A dosis de 500-750 mg/día se ha demostrado tan efectivo como el AAS (2-4 g/día) en el tratamiento de la artritis reumatoide y artrosis, aunque con un mejor perfil de tolerancia. A estas dosis, en tratamientos prolongados, produce una disminución consistente de las concentraciones séricas de ácido úrico.

6.2. Fosfosal

Preparado muy hidrosoluble, razón por la cual quizá presente menor acción irritativa local sobre la mucosa gástrica, pero poco potente: la dosis antiálgica mínima es de 1.200 mg/6-8 h en adultos y 300 mg/8 h en niños.

6.3. Acetilsalicilato de lisina

Es una sal soluble del AAS que permite tanto la administración oral como parenteral. Aunque es mejor tolerado que otros preparados del AAS, no está absolutamente desprovisto de efectos gastrolesivos. Se administra a dosis similares al AAS, teniendo en cuenta que 500 mg de éste equivalen a 900 mg de acetilsalicilato de lisina. El dolor agudo es su principal indicación, en cuyo caso pueden obtenerse por vía parenteral concentraciones plasmáticas más elevadas y en menor tiempo. Su perfil de reacciones adversas no difiere demasiado del AAS.

6.4. Formas de liberación retardada

La microencapsulación prolonga el $t_{máx}$ (2-4 h), reduce la $C_{máx}$ y prolonga la duración de unas concentraciones plasmáticas adecuadas, lo cual permite la administración cada 8 h. Como contrapartida, no tienen valor en el dolor agudo, aunque sí en el dolor crónico moderado o con componente inflamatorio y en aplicaciones como antiagregante. La dosis en adultos es de 500-1.000 mg/8 h.

6.5. Formas tamponadas-efervescentes

En solución efervescente, en virtud de su mejor desintegración y más rápida absorción gástrica, permiten alcanzar antes las concentraciones plasmáticas máximas de AAS. La solución tamponada produce cierta protección de la mucosa gástrica. Sin embargo, la alcalinización de la orina, debido al bicarbonato contenido en estas preparaciones, provoca una excreción renal más rápida, por lo que son muy útiles para aliviar dolores agudos, pero poco eficaces para conseguir niveles estables de forma mantenida, como se requieren en el dolor crónico.

6.6. Formas de aplicación tópica

Las preparaciones tópicas, diseñadas para alcanzar concentraciones localmente elevadas en el área afectada, permiten conseguir concentraciones detectables en tejidos articulares con menor riesgo de toxicidad sistémica. Pueden ser suficientes para el tratamiento de tendinopatías periarticulares y reumatismo de tejidos blandos, pero no para el tratamiento de una articulación en degeneración. En cualquier caso, la aplicación tópica de estos preparados no excluye su absorción sistémica y la posibilidad de aparición de algunas de las reacciones adversas a los salicilatos.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Dolor

Para valorar la eficacia antiálgica de los diversos salicilatos es preciso considerar la existencia o no de actividad inflamatoria, la localización y el tipo de dolor (agudo o crónico), así como otros factores que puedan intervenir en la génesis y la perpetuación del dolor. La eficacia antiálgica en el dolor agudo es dependiente de la dosis, hasta un techo equivalente a unos 1.200 mg de AAS; si existe un componente inflamatorio, la acción antiinflamatoria contribuye a reducir el dolor, pero en general la eficacia antiálgica es inferior a la de los opioides. La frecuencia de administración dependerá del tipo de dolor y su respuesta a la primera dosis. Hay dolores que ceden con una sola dosis, pero si persisten requieren dosis de 500-1.000 mg cada 4-5 h para el AAS y otros salicilatos convencionales, y 500-750 mg cada 12 h para el diflunisal. La eficacia antiálgica aumenta en asociación con un opioide menor (p. ej., codeína).

Las indicaciones antiálgicas más frecuentes son:

a) Neuralgias, cefaleas y dolores de diversos tipos y orígenes (cefaleas tensionales, dolores radiculares, de causa tumoral, dentarios o por infecciones, como otitis, sinusitis, etc.). El tratamiento de la jaqueca tiene connotaciones diferentes: si las crisis son de intensidad moderada e inferiores a dos al mes, pueden ser controladas con AAS u otros AINE, a dosis que varían dependiendo de la intensidad de la crisis; si son muy intensas, pueden requerir el uso de ergotamina (v. cap. 18) o de sumatriptán (v. cap. 22), y si su frecuencia es superior a dos al mes, es conveniente recurrir a fármacos profilácticos (p. ej., propranolol).

b) Dolores postoperatorios o posparto: si son de intensidad ligera o moderada responden a los salicilatos; el acetilsalicilato de lisina, por ser hidrosoluble, se puede administrar por vía parenteral a la dosis de 12,5-25 mg/kg.

c) Dismenorrea: aunque los salicilatos son eficaces, es más frecuente la utilización de otros AINE (p. ej., derivados del ácido propiónico); su eficacia parece estar relacionada con la inhibición de la síntesis de PG, que contribuye a la patogenia de este síndrome.

d) Dolor de origen canceroso: constituye el primer escalón de la escalera terapéutica de la Organización Mundial de la Salud para el dolor canceroso. En los siguientes escalones se asocia con opioides menores (habitualmente codeína), antes de pasar a los opioides mayores por vía oral (fundamentalmente morfina). Se utilizan en cualquier momento del proceso canceroso en que aparezcan dolores producidos por metástasis óseas, aunque otros AINE tienen un mejor perfil cinético y de tolerabilidad en esta situación.

7.2. Síndromes articulares

a) *Artritis reumatoide:* en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los salicilatos han sido desplazados por AINE más recientes, no porque su eficacia terapéutica sea superior, sino porque, en general, presentan una menor incidencia de reacciones adversas y por la comodidad en la administración, y, en consecuencia, son mejor aceptados por los pacientes.

b) *Artrosis:* la dosis de AAS es de 2-4 g/día y la del diflunisal, de 500-750 mg/día. Otros AINE son igual de eficaces y mejor tolerados.

c) En la *artritis idiopática juvenil*, la dosis de AAS es de 90-130 mg/kg/día, aunque ha sido desplazado por el naproxeno y la tolmetina. En la fiebre reumática, 80 mg/kg/día, en cuatro dosis.

d) *Tendinitis, bursitis, etc.* Son necesarias dosis de 3-4 g/día; pueden ser más eficaces otros AINE (indometacina, diclofenaco, piroxicam, etc.).

7.3. Fiebre

La acción antitérmica del AAS es algo superior a la del salicilato. La dosis en el adulto es de 500-1.000 mg cada 4-6 h y en el niño, 10-20 mg/kg cada 6 h. Si la vía oral no es tolerada, se emplea la vía rectal, aunque la absorción es más errática.

7.4. Inhibición de la agregación plaquetaria

Se expone con detalle en el capítulo 45.

7.5. Enfermedad de Kawasaki

El AAS está indicado, en virtud de sus efectos antitérmico, antiinflamatorio y antitrombótico, en el tratamiento del síndrome ganglionar mucocutáneo *(enfermedad de Kawasaki)* en niños. El AAS reduce la fiebre y la inflamación (p. ej., linfadenitis, mucositis, conjuntivitis y serositis) características de este síndrome, y puede reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares (en especial en asociación con dosis elevadas de gammaglobulina). Las dosis de AAS indicadas son: desde el comienzo del estadio febril, 80-120 mg/kg/día, dividida en cuatro tomas, para mantener los niveles de salicilato en plasma entre 20 y 30 mg/100 ml, durante 14 días o hasta que ceda la inflamación; durante la fase de convalecencia, 3-5 mg/kg/día, en una sola dosis, durante 2 a 12 meses según la ausencia o presencia de anormalidades coronarias, respectivamente.

C. PARAAMINOFENOLES

Son derivados de la anilina. De todos ellos el más utilizado es el *paracetamol* o *acetaminofén* (fig. 23-1), metabolito activo de la fenacetina, retirada hace años del mercado por su asociación con la nefropatía analgésica. La *fenazopiridina*, que también pertenece a este grupo, en virtud de su elevada eliminación renal en forma activa se utiliza en el tratamiento sintomático de la cistitis, prostatitis y uretritis.

1. Acciones farmacológicas

El *paracetamol* en sentido estricto no es un AINE, ya que carece, al menos desde un punto de vista clínico, de actividad antiinflamatoria. Sin embargo, posee una eficacia antitérmica y analgésica comparable a la del AAS, aunque, obviamente, es menos eficaz que éste en dolores de origen inflamatorio.

El mecanismo de su acción analgésica, aún mal conocido, intenta explicarse por la inhibición en el SNC de nuevas variantes de la COX-1, como la denominada COX-3, y de la activación indirecta de vías serotoninérgicas bulboespinales, más específicamente de las acciones mediadas por receptores 5-HT_{1A}. Su efecto antipirético puede explicarse por su rápido y fácil acceso al SNC, donde inhibe la síntesis hipotalámica de PGE_2, aunque no conocemos la implicación de la COX-3 en la termorregulación. Su muy escasa potencia inhibidora de la COX-1 y COX-2 periféricas explican su nulo efecto antiinflamatorio y antiagregante plaquetario.

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe de forma rápida y casi por completo en el intestino delgado con una biodisponibilidad dependiente de la dosis de entre el 75 y el 90% (tabla 23-3). La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciado gástrico. La $C_{máx}$ se alcanza en 30-90 min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto.

Se distribuye de forma casi uniforme por los tejidos y líquidos orgánicos, con un V_d de 0,9 l/kg. En la leche puede alcanzar concentraciones de 10-15 µg/ml, 2 h después de la ingestión materna de una simple dosis de 650 mg. A concentraciones terapéuticas (5-20 µg/ml) no se fija a proteínas plasmáticas, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300 µg/ml), la fijación varía entre el 20 y el 50%. Es metabolizado hasta el 95% en el hígado. Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60%) o sulfato (35%). Una pequeña fracción (4-5%) se convierte en la fracción microsómica, utilizando el sistema de oxidasas mixtas y

citocromo P450, en un metabolito extremadamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimida, que en condiciones normales es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático reducido y, posteriormente, eliminado por la orina como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Con dosis de paracetamol muy elevadas, las vías metabólicas primarias se saturan y la velocidad de formación de este metabolito excede la de síntesis de glutatión hepático, reaccionando covalentemente con aminoácidos de enzimas y proteínas hepáticas a las que inactiva, y provoca una necrosis hepática aguda (v. apartado 4). La semivida de eliminación es de unas 2-2,5 h, que aumenta en recién nacidos y con insuficiencia hepática intensa.

3. Interacciones medicamentosas

A pesar de su amplio uso y frecuente administración junto a otros fármacos, la única interacción que puede revestir importancia clínica es la que puede presentarse en administración conjunta con anticoagulantes orales. Aunque a dosis terapéuticas el paracetamol no parece alterar la coagulación en la mayoría de los pacientes tratados con anticoagulantes orales, parece prudente controlar el tiempo de protrombina (INR) al comienzo y al final de un tratamiento regular a dosis superiores a 2 g/día.

4. Reacciones adversas

A dosis terapéuticas, el paracetamol es posiblemente uno de los analgésicos y antitérmicos más seguros, y la incidencia de reacciones adversas es muy baja. Por encima de los 2 g diarios se aprecian ocasionalmente complicaciones gastrointestinales similares a las de los AINE clásicos. A veces se observan ligeros aumentos de enzimas hepáticas sin ictericia, de tipo reversible. Con dosis superiores aparece desorientación, mareos o excitación. Se han descrito también reacciones cutáneas de diversa índole y, muy rara vez, leucopenias de varios tipos. Su uso regular no parece asociarse al riesgo de nefropatía crónica, aunque una sobredosis puede provocar una insuficiencia renal aguda por necrosis tubular.

5. Intoxicación aguda

La sobredosis con paracetamol origina un cuadro tóxico de necrosis hepática, a veces complicado con lesiones renales, cardíacas y pancreáticas agudas. Se debe a la actividad de su metabolito reactivo N-acetilbenzoquinoneimida que, cuando el glutatión hepático se ha consumido en un 70-80% y ya no puede fijarlo, reacciona ávidamente con aminoácidos de proteínas hepáticas. Las dosis tóxica y mortal agudas mínimas son, en el adulto, de 10 y 15 g, respectivamente, pero también se ha descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5-8 g/día durante varias semanas o 3-4 g/día durante 1 año. Los niños al parecer son algo menos susceptibles a la toxicidad que los adultos. La hepatotoxicidad potencial aumenta con el uso prolongado de fármacos inductores del metabolismo hepático (p. ej., barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas, rifampicina o sulfinpirazona) o con el uso crónico de etanol.

Tabla 23-6. Relación de las concentraciones plasmáticas, en función del tiempo transcurrido tras la ingestión de una sobredosis de paracetamol, que requieren tratamiento con N-acetilcisteína por una posible hepatotoxicidad

Tiempo tras ingestión (h)	Concentración plasmática	
	µg/mL	µmol/L
4	150	993
6	100	662
8	70	463
10	50	331
15	20	132
20	8	53
24	3,5	23

La determinación de concentraciones plasmáticas antes de las 4 h postingestión no tiene valor predictivo de una posible hepatotoxicidad.

La evolución clínica de la sobredosis con paracetamol se establece en cuatro estadios en relación con el tiempo transcurrido tras la ingestión: *a)* estadio 1 (12-24 h): náuseas, vómitos, anorexia y diaforesis; *b)* estadio 2 (24-48 h): mejoría clínica aparente; los valores de transaminasas glutamicooxalacética y glutamicopirúvica, bilirrubina y protrombina comienzan a aumentar; *c)* estadio 3 (72-96 h): hepatotoxicidad máxima, y *d)* estadio 4 (7-8 días): eventualmente, recuperación.

Aunque la frecuencia de ingresos hospitalarios por sobredosificación con paracetamol es baja (de 1-2/10.000 habitantes en los países de nuestro entorno), un 0,6% de estos pacientes requiere un trasplante hepático. La gravedad del cuadro, que puede ser mortal, y su pronóstico han de valorarse mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de paracetamol en relación con el momento de la ingestión (tabla 23-6). De acuerdo con esta valoración, el tratamiento será sintomático o dirigido a neutralizar el metabolito reactivo con productos ricos en grupos SH. El más recomendado en el momento actual es la **N-acetilcisteína.** Puede administrarse por vía oral o intravenosa, si es posible dentro de las primeras 8 h tras la ingestión, pero el plazo puede prolongarse hasta las 24 h, si bien el riesgo de desarrollar una lesión hepática irreversible aumenta a medida que se retrasa el comienzo del tratamiento. Por vía oral se administran inicialmente 140 mg/kg, seguidos de 70 mg/kg cada 4 h durante 3 días. Por vía intravenosa se inyecta una infusión inicial de 150 mg/kg en dextrosa al 5% durante 15 min; en las siguientes 4 h, 50 mg/kg en 500 ml, y en las siguientes 16 h, 100 mg/kg en 1.000 ml. Si los vómitos son abundantes, es obligada la administración intravenosa.

La determinación de las concentraciones plasmáticas antes de las 4 h postingestión no tiene valor predictivo de una posible hepatotoxicidad.

6. Aplicaciones terapéuticas

El paracetamol, como analgésico y/o antitérmico, es un buen sustituto del AAS, especialmente cuando éste está contraindicado o su uso es desaconsejable: en pacientes que reciben trata-

miento anticoagulante o uricosúrico, presencia de úlcera péptica, gastritis, hernia de hiato, intolerancia o hipersensibilidad al AAS, y en pacientes con hemofilia u otros problemas de la coagulación. En el tratamiento de la artritis reumatoide no debe administrarse en lugar del AAS u otros AINE. Sin embargo, puede resultar útil para tratar el dolor en una artrosis moderada.

Por vía oral, la dosis habitual en adultos es de 500-650 mg/4 h o 1 g/6-8 h, sin exceder los 4 g/día. En niños, según su edad, se recomiendan las siguientes dosis 4-5 veces al día: 40 mg (0-3 meses), 80 mg (4-11 meses), 120 mg (1-2 años), 160 mg (2-3 años), 240 mg (4-5 años), 320 mg 6-8 años), 400 mg (9-10 años) y 480 mg (mayores de 10 años). También se ha recomendado para estas edades una dosis de 10 mg/kg por toma.

En supositorios, la dosis en adultos es de 650 mg/4-6 h, sin exceder los 6 supositorios en 24 h. En niños, 325 mg/4-6 h (6-12 años) sin exceder los 2,6 g/24 h; 120 mg/4-6 h (3-6 años), sin exceder los 720 mg/24 h; por debajo de 2-3 años la dosis debe ser individualizada por el médico en cada caso. Existe una forma soluble para administración por vía intravenosa en el dolor postoperatorio moderado o con fines antitérmicos, a razón de 1-2 g cada 6 h.

El paracetamol es el analgésico-antipirético de elección en pacientes *asmáticos*. Así, y en relación con el asma inducido por AAS, mientras la sensibilidad cruzada entre AINE es superior al 90%, menos del 2% de los pacientes asmáticos son sensibles a AAS y paracetamol; las reacciones al paracetamol son menos intensas y duraderas.

El paracetamol no parece agravar las *hepatitis crónicas*, aunque se recomienda reducir la dosis máxima diaria a 3 g, vigilar la función hepática y reducir la duración del tratamiento al mínimo. El *alcoholismo crónico*, a través de la inducción del CYP2E1 y de la depleción de glutatión, puede potenciar los efectos hepatotóxicos del paracetamol. Aunque no existe un consenso unánime, la *Food and Drug Administration* norteamericana aconseja limitar la dosis de paracetamol a un máximo de 2,5 g/día en pacientes alcohólicos con consumos de alcohol del orden de 60 g/día.

D. DERIVADOS PIRAZÓLICOS

En este grupo se encuentran algunos de los fármacos más antiguos utilizados como analgésicos. Con fines preferentemente analgésico y antitérmico se emplean el **metamizol** o la dipirona (metansulfonato sódico o magnésico de la noramidopirina) (fig. 23-1) y la **propifenazona** (isopropilantipirina). Con fines antiinflamatorio y analgésico, aunque prácticamente en desuso, está la **fenilbutazona.**

1. Metamizol y propifenazona

1.1. Acciones farmacológicas

El metamizol y la propifenazona se utilizan fundamentalmente por su efecto analgésico y antitérmico. La acción analgésica es dependiente de la dosis, y se alcanza un máximo con metamizol a la dosis de 2 g. Esta dosis consigue efectos antiálgicos comparables a los de dosis bajas de opioides (p. ej., 50-75 mg de petidina, 6-8 mg de morfina). En su acción analgésica existe un componente de acción central (v. apartado A, 3.1).

El metamizol es un analgésico comparable al AAS y superior al paracetamol, a igualdad de base y vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado o medio. En comparación con el AAS, es menos lesivo para la mucosa gástrica y no produce complicaciones hemorrágicas (ya que, aunque inhibe la COX plaquetaria y la síntesis del TXA_2, dicha inhibición es competitiva). El metamizol ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado con fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos.

1.2. Características farmacocinéticas

El metamizol se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-1,5 h. Su metabolismo es casi idéntico al de la amidopirina, hidrolizándose rápidamente a 4-metilaminoantipirina (activa), 4-aminoantipirina (activa), 4-acetil y 4-formilaminoantipirina (inactivas), y otros metabolitos no identificados. La semivida de los metabolitos activos oscila entre 2,5 y 4 h, y aumenta con la edad.

La propifenazona se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-1 h; la semivida es de 1-1,5 h y sus metabolitos son distintos de los del metamizol. Ninguno de los dos, a diferencia de la amidopirina, puede formar en el tubo digestivo el cancerígeno dimetilnitrosamina.

1.3. Reacciones adversas

Han preocupado especialmente las complicaciones hematológicas. La incidencia *real* de agranulocitosis, por cualquier causa, es muy baja: del orden de 5-8 casos/millón de habitantes/año y la de anemia aplásica, de 2-3 casos/millón de habitantes/año. El *riesgo relativo* de agranulocitosis por metamizol es más elevado que con otros AINE, mientras que el de anemia aplásica con cualquier pirazolona es bajo. El riesgo de agranulocitosis es superior en la mujer y aumenta con la edad. Puede producir, además, otras leucopenias, trombocitopenias y reacciones cutáneas.

En comparación con otros AINE, su acción sobre la mucosa gástrica es escasa, aunque forzando la dosis de metamizol (p. ej., uso frecuente de la ampolla de 2 g por vía oral) llega a producir claras lesiones gástricas. Aun cuando *per se* no produce complicaciones hemorrágicas, potencia el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.

En administración intravenosa rápida puede producir calor, rubor facial, palpitaciones, hipotensión y náuseas. En uso crónico no está exento de producir alteraciones renales (v. apartado A, 4.3). A dosis altas potencia el efecto de fármacos depresores del SNC. En la intoxicación aguda puede

llegar a provocar convulsiones, coma, paro respiratorio y cuadros de insuficiencia hepática.

La propifenazona produce reacciones de hipersensibilidad con cierta frecuencia, aunque parece producir menos efectos secundarios hematológicos y digestivos.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

El metamizol se utiliza fundamentalmente como analgésico, dado que, gozando de una elevada eficacia frente a dolores moderados, no produce tantas molestias gástricas como el AAS. Su empleo habitual es por vía oral (en cápsulas, 575-1.150 mg/6-8 h); pero en dolores de cierta intensidad (postoperatorios no intensos, cólicos, ciertos dolores neoplásicos, crisis de jaquecas, etc.) se administra por vía intramuscular o intravenosa lenta, a dosis de 2 g/8-12 h. Se presenta, asimismo, en forma de supositorios (adultos: 1 g; infantil: 0,5 g); la dosis pediátrica habitual es de un supositorio infantil (3-11 años) o medio supositorio infantil (1-3 años) cada 6-8 h. No debe perderse de vista que el metamizol, como cualquier otro AINE, posee un techo analgésico; no sustituye a un opioide en aquellos dolores postoperatorios que lo requieran y no debería utilizarse sobre la base de *«si precisa»* o *«si dolor»* (términos hospitalarios muy habituales) y en aquellos casos en los que la gravedad e impredecibilidad de algunas de sus reacciones adversas aconsejarían un uso más moderado y una valoración más juiciosa de la relación entre beneficio y riesgo. También se utiliza en el tratamiento de la fiebre elevada que no responda a otros antitérmicos. La propifenazona, por sus propiedades analgésicas y antitérmicas, se utiliza sobre todo en niños, especialmente por vía rectal.

Con cierta frecuencia se emplean estas pirazolonas, especialmente la propifenazona, en asociación con otros AINE (no recomendable), con opioides menores (p. ej., codeína), con anticolinérgicos y espasmolíticos (N-butilescopolamina), con estimulantes del SNC (cafeína), con sedantes (benzodiazepinas), antihistamínicos (productos antigripales) o miorrelajantes centrales. Aunque estas asociaciones deben ser valoradas críticamente en cuanto a su utilidad clínica real, dosificación de sus componentes y ritmo de administración, no parece que sean precisamente las pirazolonas los AINE idóneos para efectuar asociaciones utilizadas, en muchos casos, para el tratamiento de síntomas banales.

2. Fenilbutazona

La fenilbutazona posee buena actividad antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y uricosúrica. Aunque durante mucho tiempo ha sido útil en el tratamiento de algunas afecciones reumáticas: espondilitis anquilopoyética, artritis reumatoide, gota aguda y crónica, y otras artropatías, su notable toxicidad, así como la aparición de nuevos AINE, de similar eficacia pero, sobre todo, más seguros, la ha relegado a un plano muy secundario. En ediciones anteriores de esta obra se puede encontrar una descripción amplia de sus características farmacológicas y de su uso clínico.

E. DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

1. Características generales

Son derivados del ácido fenilpropiónico y, aunque sus estructuras químicas sean relativamente diferentes, forman un grupo bastante homogéneo por sus características farmacológicas. El primero de la serie fue el **ibuprofeno,** cuyo relativo éxito, en consonancia con la escasa incidencia de reacciones adversas, promovió el desarrollo de numerosas moléculas: **naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, dexibuprofeno, piquetoprofeno** y otros derivados de menor uso clínico (fig. 23-1).

Las diferencias principales entre los miembros de este grupo son, fundamentalmente, farmacocinéticas, ya que no difieren de manera significativa en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas. Todos ellos tienen acciones características de los AINE: analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria; inhiben ambas COX, si bien, por un lado, su potencia relativa es muy variable y, por el otro, no existe una buena correlación entre la potencia y la eficacia analgésica o antiinflamatoria. En conjunto se consideran antiinflamatorios de eficacia moderada, similar a la de la dosis de 2-3 g/día de AAS en enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., artrosis, artritis reumatoide), aunque también se observa un uso creciente con fines preferentemente analgésicos (p. ej., dismenorreas, dolor posparto o posquirúrgico, cefaleas vasculares).

Los derivados propiónicos tienen un carácter quiral; en su mayoría, las formas farmacéuticas son mezclas racémicas de los enantiómeros R (–) y S (+), siendo la forma S (+) la farmacológicamente activa. Asimismo, en el organismo el enantiómero R (–) es invertido a S (+) en una proporción variable de un producto a otro (mucho en el ibuprofeno y el fenoprofeno, y poco en el flurbiprofeno) y de un individuo a otro. En el caso del naproxeno, y en alguna forma farmacéutica del ibuprofeno y ketoprofeno, el isómero presente es el S (+).

Las características farmacocinéticas se encuentran resumidas en la tabla 23-3. Todos se absorben de forma bastante completa por vía oral y, en general, los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. La absorción por vía rectal es más lenta e irregular. Se unen intensamente a la albúmina, alrededor del 99% a las concentraciones plasmáticas habituales, aumentando la fracción libre en determinadas situaciones (p. ej., cirrosis hepática, artritis reumatoide y ancianos). Difunden bien y pasan al líquido sinovial, donde alcanzan concentraciones de entre el 50 y el 70% de las plasmáticas. Sin embargo, en administración crónica dichas concentraciones son más estables que las plasmáticas. Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en la leche materna (el 1% de la concentración plasmática para el naproxeno). Su metabolismo es intenso y variado, de forma que la excreción renal de la forma activa es mínima (en general < 1%). Entre los procesos metabolizadores destacan la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación, mayoritariamente con ácido glucurónico. Las semividas de elimina-

ción oscilan, en general, entre 2 y 4 h, excepto en los casos del flurbiprofeno (5,5 h) y el naproxeno (13-14 h). El piquetoprofeno se emplea únicamente por vía tópica.

Sus reacciones adversas son, en general, semejantes a las de los restantes AINE pero, en conjunto, su uso se asocia a una menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que la del AAS, la fenilbutazona o la indometacina. Por este motivo se prefieren en muchas situaciones clínicas que sean de intensidad leve o moderada, ya que su eficacia clínica no alcanza la de los AINE más potentes. Pueden originar en grado diverso: dispepsia, erosiones y ulceraciones gastrointestinales; alteraciones neurológicas en forma de sedación, somnolencia, mareo o cefalea; erupciones dérmicas y diversas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la fototoxicidad, y son infrecuentes las alteraciones hematopoyéticas y hepáticas. En cuanto a la función renal, siempre cabe esperar una interferencia cuando ésta dependa críticamente de la actividad local de los eicosanoides. Pueden aumentar el tiempo de hemorragia debido a su acción antiagregante.

2. Características diferenciales

2.1. Ibuprofeno

Sus propiedades farmacocinéticas se indican en la tabla 23-3. A las dosis más bajas (cuando se utiliza como analgésico o antitérmico) es bastante bien tolerado. A dosis más elevadas (uso como antirreumático) puede producir el mismo abanico de reacciones adversas que otros AINE: irritación gástrica, problemas hemorrágicos, erupciones cutáneas, edemas periféricos, tinnitus, mareo, cefalea, ansiedad, visión borrosa, agranulocitosis, anemia aplásica, insuficiencia renal aguda. Entre sus indicaciones están el tratamiento del dolor agudo leve o moderado, fiebre y dismenorrea: 200-400 mg/4-6 h. Como antitérmico, en niños mayores de 6 meses, la dosis unitaria es de 5-10 mg/kg, cada 4-6 h. Como antirreumático, en adultos, la dosis oral es de 1.200-3.200 mg/día, dividida en 3-4 tomas. En niños, 20-40 mg/kg/día, en 3-4 tomas. En cualquier caso, tras respuesta satisfactoria se utiliza la dosis mínima compatible con el control de síntomas. En general, el tratamiento de la artritis reumatoide requiere dosis más elevadas que el de la artrosis. El **dexibuprofeno** es la forma S(+). Su $t_{1/2}$ es de 1,8 a 3,5 h; la dosis es de 300 mg/5-8 h.

2.2. Naproxeno

El naproxeno ha alcanzado un cierto protagonismo en los últimos tiempos al desmarcarse, en cierta forma, de los riesgos cardiovasculares del resto de los AINE. Es posible que una afortunada combinación de efectos anti COX-1/COX-2, junto a peculiaridades farmacocinéticas expliquen su relativa inocuidad en este sentido. Sus propiedades farmacocinéticas se exponen en la tabla 23-3. El $t_{máx}$ es de 2-4 h (aunque el de su sal sódica es de 1-2 h y el de las formulaciones de liberación retardada de 4-9 h). Se metaboliza en el hígado por desmetilación y conjugación, y se elimina casi completamente por la orina (< 1% sin metabolizar). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal y las de origen neurológico, con frecuencia similar a la indometacina aunque menos intensas. Así, puede producir desde dispepsia leve y pirosis, hasta náuseas, vómito y hemorragia gástrica. Sus efectos centrales incluyen desde somnolencia, cefalea y mareo, hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Muy raramente ha producido ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis. Las preparaciones que contienen sodio deben utilizarse con precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de este catión.

Entre sus indicaciones están el tratamiento de la inflamación, del dolor agudo leve o moderado y la dismenorrea: 500 mg, inicialmente, seguido de 250 mg/6-8 h. En el tratamiento del ataque agudo de gota, 750 mg, inicialmente, seguido de 250 mg/8 h hasta que remita el ataque. Como antirreumático, 250-500 mg/12 h, por la mañana y por la noche (a largo plazo pueden ser suficientes dosis menores). Como antirreumático, en niños, la dosis para las preparaciones de liberación inmediata es de 10 mg/kg/día, dividida en dos tomas.

2.3. Fenoprofeno

Las propiedades farmacocinéticas se indican en la tabla 23-3. Se metaboliza en el hígado (por hidroxilación y conjugación), y el 90% se elimina por la orina. Su semivida es de 1,5-3 h. Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal (náuseas, vómito, malestar abdominal y dispepsia; 3-9%). También se han descrito erupciones cutáneas y, con menor frecuencia, alteraciones neurológicas. Sus indicaciones clínicas más habituales son: como analgésico, en el tratamiento del dolor leve o moderado y en la dismenorrea primaria, 200 mg/4-6 h; como antirreumático, inicialmente, según la gravedad de los síntomas, 300-600 mg/6-8 h, luego ajustar la dosis. No se ha establecido su seguridad y posología en niños.

2.4. Ketoprofeno

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad cercana al 100%). También se administra por vía rectal, tópica e intramuscular. Su $t_{máx}$ es de 0,5-2 h. Se fija en el 99,2% a proteínas plasmáticas. En 2 h alcanza concentraciones en el líquido sinovial de entre el 20 y el 25% de las plasmáticas. Se elimina por la orina (menos del 1% sin metabolizar) como glucurónido. Su semivida de eliminación es de unas 2 h para la formulación de liberación inmediata, 3-5 h en fórmulas de liberación prolongada) y aumenta ligeramente en ancianos. Sus reacciones adversas más frecuentes (en general, leves, aunque dependientes de la dosis) son aquellas que tienen su origen en el aparato gastrointestinal (dispepsia, fundamentalmente) y en el SNC (cefalea). Sus indicaciones preferentes son: como analgésico, en el tratamiento del dolor agudo leve o moderado y en la dismenorrea: 25-50 mg/6-8 h; como antirreumático, inicialmente 150-300 mg/día, en 3-4 dosis, posteriormente debe ajustarse según respuesta. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños. El **dexketoprofeno** es la sal de trometamina de la forma S(+). Su $t_{1/2}$ es de 1 a 2,7 h; la dosis es de 25 mg/8 h.

2.5. Flurbiprofeno

En la tabla 23-3 se exponen las propiedades farmacocinéticas. Su $t_{máx}$ es de 1,5 h para la formulación de liberación inmediata y de 5-8 h en formulación de liberación prolongada. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación y conjugación, eliminándose en un 98% por el riñón (hasta un 20-25% sin metabolizar). Sus efectos secundarios no difieren demasiado de los del ibuprofeno (destacan las náuseas, diarrea, dispepsia y malestar abdominal, en un 3-9%). Puede disminuir el efecto hipotensor del propranolol. Sus principales indicaciones son: antiinflamatorio, 50 mg/4-6 h; antidismenorreico, 50 mg/6 h; antirreumático, inicialmente 200-300 mg/día, 2-4 dosis, y luego la dosis más baja que permita el control continuado de los síntomas. No se han establecido su seguridad y eficacia en niños.

F. DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

Es un conjunto de fármacos que comparten diversos sistemas cíclicos (anillos indólicos, pirrólicos o fenilos) que contienen moléculas de ácido acético. Existen diversas series de derivados:

a) Indolacético: **indometacina, acemetacina** y **proglumetacina.**
b) Pirrolacético: **sulindaco, ketorolaco** y **tolmetina.**
c) Fenilacético: **diclofenaco** y **aceclofenaco.**

1. Indometacina

Introducida en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoide y procesos inflamatorios relacionados (fig. 23-1), su eficacia es muy notable, pero la incidencia elevada de efectos secundarios intolerables, a veces irreversibles y potencialmente mortales, ha limitado su uso. Los restantes derivados indolacéticos, de menor significación terapéutica, se utilizan también, por sus acciones analgésica y antiinflamatoria, en el tratamiento de procesos reumáticos.

Sus acciones farmacológicas son similares a las del AAS, presentan una poderosa actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica, aunque, curiosamente, una de sus reacciones adversas más frecuente sea la cefalea. Es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de PG. Su acción analgésica, independiente de su acción antiinflamatoria, se ejerce a niveles central y periférico. No es uricosúrica, aunque es muy eficaz como antiinflamatorio en el tratamiento agudo de la gota. Posee actividad antiagregante plaquetaria.

Por vía oral se absorbe de forma rápida ($t_{máx}$ < 2 h) y casi completa (el 90% en 4 h), aunque su $C_{máx}$ presenta una gran variabilidad interindividual, lo cual quizás explique la especial sensibilidad de algunas personas a la aparición de cefaleas o aturdimiento. Por vía rectal, la absorción es igualmente rápida, aunque la $C_{máx}$ es inferior, de ahí que algunas de estas reacciones adversas puedan disminuir o desaparecer al emplear esta vía. Se distribuye por todo el organismo, incluso al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en 5 h. Se une a proteínas plasmáticas (90%) y tisulares. Es metabolizada por O-desmetilación (50%), N-desacilación y glucuronoconjugación (10%). El 10-20% se elimina sin metabolizar por secreción tubular activa, un proceso que puede ser inhibido por la probenecida. La semivida es muy variable (1-6 h), posiblemente debido a diferencias en la circulación enterohepática.

Las reacciones adversas son relativamente abundantes y han restado utilidad a la buena eficacia de este fármaco. Destacan las reacciones neurológicas, bastante frecuentes: cefaleas frontales (25-50% en tratamientos prolongados), vértigo, aturdimiento, mareos, desorientación y confusión mental. Estos efectos pueden evitarse, en parte, administrando el producto por vía rectal antes de acostarse. Puede agravar la epilepsia, la depresión mental o el parkinsonismo. Son también frecuentes las complicaciones digestivas, de intensidad y gravedad diversas. También puede producir agranulocitosis (riesgo inferior al del metamizol y superior al de la fenilbutazona) o anemia aplásica (superior al de otros AINE). En cuanto a las complicaciones renales, véase el apartado A, 3. No debe emplearse durante el embarazo: durante el primer trimestre, por la posibilidad de efectos fetotóxicos y teratogénicos (demostrados en animales); durante el tercer trimestre, debido al peligro de un cierre prematuro del conducto arterioso y otros efectos secundarios para el feto. En ocasiones, produce reacciones alérgicas y dérmicas.

La mayoría de sus interacciones son de índole farmacodinámica, como consecuencia de su potente acción inhibidora de la síntesis de PG. Por ello, puede inhibir la actividad diurética de la furosemida y las tiazidas, la acción hipotensora del captopril y los β-bloqueantes, la acción nefrotóxica del triamtereno y reducir la excreción renal de litio. La probenecida inhibe su secreción renal y el salicilato interfiere con su absorción. Por su acción ulcerógena y antiagregante plaquetaria es peligrosa su asociación con anticoagulantes.

Salvo en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en el que la indometacina es fármaco de primera elección, en los otros procesos inflamatorios, dolorosos y/o febriles sólo se recomienda su uso en pacientes que no responden a AINE menos tóxicos.

Como antirreumático, por vía oral, se inicia el tratamiento con 25-50 mg/2-4 veces al día, pudiendo aumentarse la dosis, si es bien tolerada, en 25 o 50 mg a intervalos semanales hasta la obtención de una respuesta satisfactoria, sin rebasar los 200 mg/día. Existe una forma galénica oral de liberación prolongada con 75 mg de indometacina micronizada, que proporciona 25 mg de liberación inmediata y 50 mg de liberación prolongada. Esta forma es aplicable sólo en tratamientos crónicos (el 90% se absorbe en 12 h), habitualmente 75 mg en una sola toma en la mañana o la noche, tras titulación del paciente con una preparación de liberación inmediata. Como antirreumático en pediatría, sólo es recomendable el uso de las fórmulas de liberación inmediata una vez que han fracasado o existe intolerancia a agentes menos tóxicos. Por vía oral o rectal, se recomiendan 1,5-2,5 mg/kg/día, divididos en 3-4 dosis, hasta un máximo de 4 mg/kg/día o 150-200 mg/día, cualquiera que sea menor.

Como antiinflamatorio en el ataque agudo de gota, 100 mg inicialmente por vía oral seguidos de 50 mg, 3 veces al día hasta la remisión del dolor; luego, reducción gradual hasta la retirada. Como antiinflamatorio en otros procesos agudos (p. ej., bursitis o tendinitis), 75-150 mg/día, divididos en 3 o 4 dosis.

Como antitérmico, en procesos febriles rebeldes a otros tratamientos (p. ej., enfermedad de Hodgkin), 25-50 mg tomados 3 o 4 veces al día, por vía oral.

Su empleo para el cierre del conducto arterioso del recién nacido es muy discutible (por la variabilidad de resultados y la abundancia de reacciones adversas); se administra por vía intravenosa, a dosis de 0,1-0,2 mg/kg cada 12 h, 3 dosis en total (70% de resultados satisfactorios).

2. Sulindaco

Está estructuralmente relacionado con la indometacina. Posee las acciones antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria clásicas de los AINE, pero su potencia es de la mitad de la que tiene la indometacina.

El sulindaco es un sulfóxido y se comporta como profármaco, y su metabolito sulfuro es la molécula farmacológicamente activa. El metabolito sulfuro es 500 veces más potente como inhibidor de la síntesis de PG que el sulindaco. Este hecho podría explicar su menor toxicidad gastrointestinal, aunque ésta sea comparativamente mayor que la de muchos otros AINE. Un hecho distintivo e inusual del sulindaco es su relativa incapacidad para alterar la secreción de PG renales y la función renal. Esto se debe a la capacidad renal de metabolizar el derivado sulfuro y reconvertirlo en el sulfóxido original, que no inhibe significativa-

mente la síntesis de PG. Sin embargo, el hecho de que sea uno de los AINE menos tóxicos para el riñón no significa que no haya que utilizarlo con precaución en situaciones en que la función renal dependa críticamente de la síntesis de PG.

Las propiedades farmacocinéticas se exponen en la tabla 23-3. Sufre una oxidación y reducción hepática a sulfona y sulfuro, además de procesos de conjugación. La semivida del sulindaco es de unas 8 h y la del sulfuro de 16 h.

El sulindaco produce muchas de las reacciones adversas observadas con la indometacina, aunque con menor frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas más frecuentes (20%) son las de localización gastrointestinal (dolor abdominal y náuseas), efectos centrales (somnolencia, mareos, cefaleas y nerviosismo) en el 10% de los pacientes y erupciones cutáneas o prurito (5%). De forma ocasional se ha descrito la aparición de cálculos renales, obstrucción biliar y reacciones de hipersensibilidad.

Sus principales indicaciones son el tratamiento de la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota o seudogota, bursitis y tendinitis. Como antirreumático se admininstra por vía oral a la dosis de 150-200 mg, dos veces al día, que puede disminuirse o aumentarse en función de la respuesta del paciente hasta un máximo de 600 mg/día. La mejoría de la sintomatología artrítica puede observarse en 1 semana, aunque habitualmente la máxima efectividad se obtiene en 2-3 semanas. Los pacientes con función renal alterada pueden necesitar dosis más bajas. Como antigotoso o antiinflamatorio, 200 mg, 2 veces al día, con reducción gradual según respuesta. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

3. Tolmetina

Es un derivado pirrolacético con actividad antiinflamatoria, analgésica y antitérmica.

En la tabla 23-3 se exponen las propiedades farmacocinéticas. En el líquido sinovial alcanza concentraciones equivalentes al 15% de las plasmáticas. Sus reacciones adversas son similares a las del sulindaco (de localización gastrointestinal y en el SNC). Dada su presentación en forma de sal sódica (1,568 mmol de sodio por comprimido), se recomienda precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de sodio. Está indicada en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, artrosis y espondilitis anquilosante. Como antirreumático, las dosis recomendadas por vía oral, en forma de ácido libre (no la sal sódica), son inicialmente 400 mg, tres veces al día y en mantenimiento, de 600-1.800 mg/día. Las dosis pediátricas (no se han detectado problemas específicos en niños mayores de 2 años) son inicialmente de 20 mg/kg/día, dividida en 3-4 dosis, y en mantenimiento, de 15-30 mg/kg/día.

4. Ketorolaco

Es un derivado pirrolacético con muy buena eficacia y potencia analgésica (fig. 23-1). Como AINE clásico que es, posee también efecto antitérmico, aunque no se utiliza con tal fin, moderada eficacia antiinflamatoria e inhibe la agregación plaquetaria. Por vía intramuscular, la eficacia de 30 mg es comparable a la de 10 mg de morfina, pero, a diferencia de ésta, la acción analgésica apenas aumenta con dosis superiores. Su acción analgésica se debe probablemente a la inhibición periférica de la síntesis de PG, aunque se postula también que puede liberar ligandos endógenos del receptor κ-opioide.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 80%, aunque los alimentos ricos en grasa retardan su absorción; el $t_{máx}$ por esta vía es de 30-40 min, y de 40-50 min por vía intramuscular. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica (0,2% de las concentraciones plasmáticas). Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99%) y su semivida de eliminación es de 4-6 h en adultos jóvenes, algo mayor en ancianos y aumenta claramente si existe insuficiencia renal (10-18 h). Se metaboliza parcialmente (< 50%) en el hígado por glucuronidación e hidroxilación, y se elimina por el riñón (91%; un 50-60% como producto activo).

Sus reacciones adversas son como las del resto de los AINE, aumentando el riesgo, especialmente de las de localización gastrointestinal, con la duración del tratamiento y con la dosis diaria total. Los pacientes mayores de 65 años y/o aquellos con antecedentes de hemorragia, perforación o úlcera, están especialmente predispuestos a presentar hemorragias gastrointestinales (con resultados, a veces, mortales), incluso en tratamientos de duración corta (5 días) por vía parenteral. Con una frecuencia no desdeñable (6-17%) pueden presentarse: dolor abdominal, diarrea, somnolencia, cefaleas, mareo o náuseas. Menos comunes son el edema, dolor en el lugar de la inyección, estreñimiento o aumento de la sudación. Puede aumentar el tiempo de hemorragia.

Por vía intramuscular se administra a la dosis inicial de 30-60 mg, seguida de 30 mg cada 6 h, sin exceder los 120 mg/día. En ancianos y pacientes con la función renal alterada, por vía intramuscular se administra a la dosis inicial de 15-30 mg, seguida de 15 mg cada 6 h, sin exceder los 60 mg/día. La administración por vía oral sólo es recomendable como continuación de la administración parenteral inicial en el tratamiento de dolores agudos moderadamente intensos (en especial postoperatorios o cólicos renales), a la dosis inicial de 20 mg, seguida de 10 mg/4-6 h. En ancianos y pacientes con función renal alterada, la dosis oral es de 10 mg/6 h. *No se recomienda su administración por cualquier vía, o combinación de vías de administración sistémica, durante más de 5 días.* Su seguridad y eficacia no se han establecido en pacientes menores de 16 años.

Existe una preparación para uso oftálmico, en gotas de aplicación conjuntival. Dicha preparación produce concentraciones de ketorolaco en plasma casi indetectables, aunque penetra en el humor acuoso. Rara vez produce reacciones oculares de hipersensibilidad, queratitis o irritación ocular, aunque es relativamente frecuente una sensación de quemazón al aplicarlo a la conjuntiva. Está indicado en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional (una gota en cada ojo, 4 veces al día) y en la profilaxis o el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria en pacientes que sufren extracción de cataratas con o sin implantación de lentes intraoculares (una gota en cada ojo, cada 6-8 h, comenzando 24 h antes de la intervención y continuando durante 3-4 semanas).

5. Diclofenaco y aceclofenaco

Son derivados fenilacéticos con actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria potente, y eficacia comparable a la de los derivados del ácido propiónico (v. apartado E; fig. 23-1).

El **diclofenaco,** a las dosis habituales, interfiere menos en la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINE y es uricosúrico. Inhibe

la síntesis de PG, pero además disminuye la concentración de ácido araquidónico en leucocitos.

Las propiedades farmacocinéticas se exponen en la tabla 23-3. Se elimina por la orina (65%) y la bilis (35%), tras sufrir hidroxilación y conjugación. Pasa al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones menores que las plasmáticas, pero más mantenidas, lo cual explica que la duración de sus efectos sea más prolongada que lo que se deduciría de su semivida.

Las reacciones adversas son, en conjunto, similares a las de los derivados del ácido propiónico. El 15% de los pacientes presenta un aumento temporal de las transaminasas hepáticas que, si bien suele ser reversible, en ocasiones permanece y obliga a la retirada del tratamiento. Se han detectado algunos casos de anemia aplásica.

Sus indicaciones terapéuticas cubren un espectro que abarca desde el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, artrosis y espondilitis anquilosante hasta el del dolor agudo debido a procesos inflamatorios no reumáticos o la dismenorrea primaria. En los últimos años se ha popularizado su uso como analgésico en el dolor agudo de diversas etiologías (postoperatorio y cólico renal) o como antidismenorreico. La dosis habitual por vía oral es de 50 mg/8 h, aunque como dosis inicial pueden administrarse 100 mg. En el tratamiento del cólico renal se utiliza la forma soluble, por vía intramuscular, a la dosis de 75 mg, aunque no deben administrarse más de 2 dosis en 1 día. En procesos reumáticos, inicialmente 100-200 mg/día, en 2-4 dosis por vía oral y, tras respuesta satisfactoria, 75-100 mg/día, en 2-3 dosis. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

El **aceclofenaco** es un fármaco relacionado estructuralmente con el diclofenaco y que presenta buena biodisponibilidad, con un $t_{máx}$ por vía oral de 1,5-2 h. La semivida de eliminación terminal es de 4-5 h. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99%), difunde bien al líquido sinovial (65% de la concentración plasmática) y se elimina, en su mayor parte, por la orina tras metabolización. Sus reacciones adversas son como las de los AINE, aunque al parecer muestra mejor tolerancia gastrointestinal y, a diferencia del diclofenaco, no parece que aumente las transaminasas hepáticas. Ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones neurológicas (cefalea, vértigo o somnolencia) y aumento de la diuresis nocturna. Se utiliza como analgésico en el tratamiento del dolor agudo, por vía oral a dosis de 100 mg/12 h y, como analgésico y antiinflamatorio, en el dolor crónico de origen reumático. No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños menores de 7 años.

G. OXICAMS

Los oxicams son ácidos enólicos que se introdujeron a finales de la década de 1970 como AINE de vida media larga que permitían una sola toma diaria, algo ventajoso para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el **piroxicam** (cabeza del grupo y el primero introducido en la actividad terapéutica) y el **meloxicam** (fig. 23-1). Dentro de este grupo se encuentran, asimismo, el **tenoxicam** y el **lornoxicam,** de semividas larga y corta, respectivamente.

1. Piroxicam

Comparte las propiedades farmacológicas generales de los AINE, con actividades antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria.

Además de inhibir las COX-1 y COX-2, por mecanismos no estrictamente relacionados con dicha acción, inhibe la quimiotaxis, liberación de enzimas lisosómicas y agregación de los neutrófilos (y su capacidad generadora de aniones superóxido) e inhibe la proteoglucanasa y colagenasa en el cartílago, mecanismos que deben contribuir a su eficacia como antiartrítico.

El piroxicam es completamente absorbido tras la administración oral aunque, como otros oxicams, sufre una importante recirculación enterohepática que condiciona una semivida prolongada (de alrededor de 50 h, aunque con una gran variación interindividual) (tabla 23-3). Su $t_{máx}$ es de 2-4 h. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99%) y se distribuye al líquido sinovial, donde alcanza aproximadamente el 50% de la concentración plasmática. Se metaboliza intensamente, principalmente por hidroxilación y glucuronoconjugación, de tal forma que sólo el 5-10% de una dosis se elimina por la orina y heces sin metabolizar. La concentración en fase de equilibrio estacionario se alcanza en 7-12 días.

La incidencia de reacciones adversas puede alcanzar en total, según algunas series, hasta el 60% de los pacientes tras uso prolongado (p. ej., en el tratamiento de la artrosis o artritis reumatoide). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal (hasta un 25%), y la incidencia de aparición de úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales es del 1,2%. De forma ocasional puede causar un síndrome similar al de la enfermedad del suero. Con baja frecuencia (1-3%) puede producir alteraciones neurológicas (p. ej., sedación, somnolencia, mareo o cefaleas). Con una frecuencia inferior al 1% pueden aparecer otras reacciones adversas, como hemorragias nasales, exacerbación de una insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo es mayor que con la mayoría de los AINE en pacientes con alteraciones de la función renal.

Debido a su elevada tasa de fijación a proteínas debería utilizarse con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Además, el piroxicam disminuye la excreción renal de litio con consecuencias clínicas importantes.

Está indicado para el tratamiento sintomático agudo o crónico de la artritis reumatoide y la artrosis. También se ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota o seudogota, trastornos musculoesqueléticos agudos y dismenorrea. Como antirreumático, la dosis oral de piroxicam es de 20 mg 1 vez al día; en ocasiones puede bastar 1 dosis de 10 mg o aumentarse a 30 mg, con el consiguiente riesgo de que aumenten las reacciones adversas. Por vía rectal se administran 20 mg/día en uno o dos supositorios. En consonancia con su larga semivida, la valoración de la eficacia de un tratamiento crónico con piroxicam no debería establecerse antes de 7-12 días. En tratamientos agudos (p. ej., gota) se llegan a administrar 40 mg/día durante 3-4 días. En el tratamiento de la dismenorrea se utilizan 40 mg el día de comienzo de los síntomas y, posteriormente, 20 mg/día si es necesario.

2. Tenoxicam

El tenoxicam es un fármaco estructuralmente relacionado con el piroxicam, con el cual comparte características farmacológicas. Como analgésico y antiinflamatorio es tan eficaz y potente como el piroxicam, el diclofenaco o la indometacina. No es eficaz como antitérmico.

Su perfil farmacocinético se caracteriza por: completa absorción por vía oral, elevada fijación proteica (> 98,5%), bajo volumen de distribución, eficiente penetración en el líquido sinovial (40-50% de las

concentraciones plasmáticas) y semivida de eliminación muy larga (60-75 h). Su $t_{máx}$ se ve afectado por la existencia de alimentos (1-2,6 h en ayunas y 4-6 h con alimentos). Su biodisponibilidad rectal es el 80% de la oral. Se metaboliza completamente en el hígado, y sus metabolitos glucuronizados se eliminan por la orina y las heces. Con la administración de una sola dosis diaria, las concentraciones plasmáticas estables tardan 10-15 días en alcanzarse.

La toxicidad es similar a la del piroxicam, aunque algunos estudios han destacado menor frecuencia de reacciones adversas. Se ha utilizado en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante y diversos procesos dolorosos no articulares (p. ej., bursitis, tendinitis, ciática, etc.). También puede ser eficaz en la gota aguda y lesiones de tejidos blandos. El tenoxicam se utiliza en procesos reumáticos y extraarticulares a una dosis única diaria de 20 mg, aunque a veces es suficiente una dosis de mantenimiento de 10 mg/día en tratamientos prolongados. En ataques agudos de artritis gotosa se recomienda comenzar con 40 mg/día, durante 2 días, seguido de 20 mg/día durante 5 días.

3. Meloxicam

El meloxicam se distingue por inhibir en mayor grado la COX-2 que la COX-1 (tabla 23-2), tanto su actividad ciclooxigenásica como la peroxidásica, lo cual le confiere una ventaja sobre los anteriores (eficacia similar en pacientes con artritis reumatoide y artrosis, acompañada de una mejor tolerancia gastrointestinal).

Desde el punto de vista cinético, el meloxicam se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque casi completa tras administración oral. Su biodiponibilidad por esta vía es del 89% y su $t_{máx}$ de 5-6 h. Como otros oxicams, sufre metabolismo oxidativo hepático; su semivida de eliminación terminal es de 20 h y su eliminación es renal y fecal (al 50%). La concentración estable, tras la administración de dosis diarias, se alcanza en unos 3-5 días.

La incidencia de reacciones adversas es, en conjunto, algo inferior a la del piroxicam. Predominan las de localización gastrointestinal (17-19%), aunque la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves es significativamente menor para el meloxicam (0,1-0,2%) que para el piroxicam (1,2%). Como el resto de los AINE, puede alterar la función renal en pacientes con riesgo de retención hidrosalina, aunque, a este respecto, el meloxicam parece bastante más seguro y no inhibe de forma significativa la excreción de PGE_2 urinaria. Sus efectos sobre la agregación plaquetaria no son significativos, en consonancia con su selectividad relativa sobre la COX-2.

El meloxicam está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, situaciones en las que su eficacia es similar a la del piroxicam o el diclofenaco, con un mejor perfil de tolerancia. La dosis de meloxicam para el tratamiento de la artrosis es de 7,5 mg/día y en la artritis reumatoide, 15 mg/día, en ambos casos en una sola dosis.

4. Lornoxicam

Se diferencia del resto por poseer una semivida corta (3-5 h). Sus características farmacocinéticas se indican en la tabla 23-3. Está indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado (p. ej., tras cirugía dental) o del dolor asociado a lumbociática aguda; en ambos casos 8-16 mg/día, en 2-3 dosis. En el tratamiento del dolor y la inflamación de la artritis reumatoide o la artrosis, 12 mg/día, en 2-3 dosis, con un máximo de 16 mg/día como mantenimiento. No está recomendado en menores de 18 años.

H. DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

Es un grupo de derivados del ácido N-fenilantranílico, también conocidos como fenamatos, que incluye los **ácidos mefenámico** y **flufenámico** y la **floctafenina.**

No presentan ninguna ventaja con respecto a otros AINE, y con cierta frecuencia, producen reacciones adversas, algunas relativamente específicas de este grupo, como la diarrea. Sus propiedades farmacológicas son similares a las de otros grupos, aunque, con el mefenámico, los efectos sobre la agregación plaquetaria son menos importantes que con la mayoría de los restantes AINE.

Las reacciones adversas son más frecuentes (25% de los pacientes) que con los derivados del ácido propiónico. Las más frecuentes afectan al aparato digestivo superior (habitualmente en forma de dispepsia o malestar epigástrico), aunque también son frecuentes la diarrea profusa, acompañada de esteatorrea e inflamación intestinal, y los vómitos, que pueden inducir una deshidratación e insuficiencia renal. Somnolencia, cefaleas y mareo pueden aparecer con cierta frecuencia. Más infrecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones hematológicas y la insuficiencia renal. La sobredosis de ácido mefenámico puede producir convulsiones. En la tabla 23-3 se indican algunas de sus características farmacocinéticas.

El *ácido* **mefenámico** se ha utilizado para dolores de corta duración (no se recomienda durante más de 7 días), el dolor con escaso componente inflamatorio y la dismenorrea: 500 mg inicialmente y, luego, 250 mg cada 6 h. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 14 años. El **ácido flufenámico** persiste comercializado en forma de crema para el tratamiento del dolor e inflamación de origen musculoesquelético y vascular. La **floctafenina** se utiliza como analgésico, por vía oral, 200-400 mg/6-8 h (máximo 1,2 g/día). No se ha establecido su seguridad en niños.

I. INHIBIDORES DE LA COX-2

Es un subgrupo de AINE que se introdujo en el tratamiento del dolor y la inflamación aportando la novedad de explotar un nuevo mecanismo de acción, la inhibición selectiva de la COX-2. Se hacía énfasis en su capacidad de evitar los efectos secundarios más frecuentes e importantes (toxicidad gastrointestinal y renal, y problemas hemorrágicos) que acompañan de forma casi inseparable a los AINE clásicos, respetando su eficacia analgésica y antiinflamatoria. En los años transcurridos desde su aparición (celecoxib en 1979), este subgrupo de AINE, genéricamente conocido como coxibs, ha pasado por múltiples avatares que lo han situado en una segunda línea de uso. Tras la retirada del rofecoxib y del valdecoxib, en el mercado español permanecen el **celecoxib,** el **etoricoxib** y el **parecoxib,** profármaco y forma parenteral del valdecoxib. En otros países comunitarios se está introduciendo el **lumiracoxib.**

Todos los coxibs poseen efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, comparables en eficacia a los de los AINE convencionales. Tales efectos se deben a la inhibición de la COX-2, ya que, a concentraciones terapéuticas, carecen de actividad inhibidora de la COX-1. No poseen efecto antiagregante plaquetario ni uricosúrico. Son significativa-

mente menos agresivos que otros AINE para la mucosa gastrointestinal, pero no inocuos. Aunque inicialmente se postuló su inocuidad sobre la función renal, deben utilizarse con las mismas precauciones que los AINE no selectivos. Su uso amplio y creciente, incluso sobrepasando las indicaciones originalmente aceptadas, puso de manifiesto su peligrosidad cardiovascular. Esto originó su retirada parcial del mercado, la reevaluación de su lugar en el tratamiento del dolor y la inflamación y, como efecto derivado, que se pusiera en cuestión la seguridad cardiovascular de los AINE en su conjunto.

Su lugar en la actividad terapéutica *no* es el tratamiento sistemático de la artrosis, la artritis reumatoide u otras indicaciones aprobadas. Deberían ser utilizados, con preferencia sobre el resto de los AINE, *sólo* en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular bajo y riesgo elevado de presentar reacciones adversas gastrointestinales graves.

1. Celecoxib

El celecoxib (fig. 23-1) es el inhibidor de la COX-2 menos selectivo de todos los coxibs. En este sentido, su perfil es relativamente cercano al de AINE clásicos como la nimesulida, el diclofenaco o el meloxicam. Es tan eficaz como otros AINE en el alivio de los síntomas de la artrosis y la artritis reumatoide, con una reducción a la mitad de los efectos adversos gastrointestinales graves.

El celecoxib se absorbe bien por vía oral ($t_{máx}$ 2-4 h), aunque su biodisponibilidad es del 22-40%. Se une a proteínas plasmáticas en más del 97% y se distribuye ampliamente a los tejidos ($V_D \cong 400$ L). Sufre un intenso metabolismo hepático, principalmente a través de CYP2C9 y CYP3A4. Se elimina por la orina (27%) y las heces (57%), principalmente como un metabolito carboxilado inactivo. Su semivida plasmática es de unas 8-12 h.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) son: edema en la cara, los dedos y pies; dolor abdominal, dispepsia, diarrea, flatulencia. Menos frecuentes (< 0,01%), aunque más graves, son: úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal y perforaciones. Las reacciones adversas cardiovasculares pueden incluir desde palpitaciones o hipertensión arterial (0,1-1%) hasta infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (< 0,01%). Por lo demás, comparte, en su conjunto, el espectro de reacciones adversas de cualquier AINE.

Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de asma, urticaria o reacciones alérgicas al AAS y otros AINE. En pacientes que han recibido tratamiento anticoagulante con warfarina el riesgo de hemorragia gastrointestinal en tratamiento concomitante con celecoxib u otro AINE no selectivo es similar. A dosis terapéuticas no altera significativamente las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Debe administrarse con precaución a pacientes metabolizadores lentos a través del CYP2C9 o junto a inhibidores del mismo (p. ej., el fluconazol). Sus interacciones con el litio, antihipertensivos (especialmente IECA) o diuréticos obligan a adoptar las mismas precauciones de uso que con los AINE clásicos. La insuficiencia hepática aumenta y la insuficiencia renal disminuye de forma significativa el área bajo la curva (AUC) del celecoxib, lo cual constituye una contraindicación formal de uso en casos graves u obliga a una monitorización cuidadosa en casos leves o moderados.

Se utiliza para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide. En el tratamiento de la artrosis se recomienda una dosis de 100-200 mg/día, en 1-2 tomas, con una dosis máxima de 400 mg/día. En la artritis reumatoide, la dosis diaria recomendada es de 200-400 mg, en 2 tomas. No se ha establecido su seguridad en el uso pediátrico. En ancianos, así como en pacientes de raza negra, se recomienda utilizar inicialmente la menor dosis recomendada.

2. Etoricoxib

Es el más selectivo de los inhibidores de la COX-2 presentes en el mercado español (fig. 23-1). Es tan eficaz analgésico y antiinflamatorio como el diclofenaco o la indometacina. No interfiere con la acción antiagregante plaquetaria de dosis bajas de AAS. A diferencia del celecoxib, el parecoxib y el valdecoxib, el etoricoxib no es una sulfonamida.

El etoricoxib se absorbe bien y rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 90% y una $t_{máx}$ de 1-1,5 h. Se une a proteínas plasmáticas en un 92% y se distribuye a los tejidos ($V_D \cong 120$ L). Sufre intenso metabolismo oxidativo hepático por intermedio de diversos citocromos, principalmente del CYP3A4. Sus metabolitos, inactivos, se eliminan por heces y orina. Su semivida plasmática es de 22 h.

Sus efectos adversos más comunes son: cefaleas, diarrea, infecciones respiratorias y náuseas. La incidencia de edemas en extremidades inferiores es similar al producido por el naproxeno o ibuprofeno. El riesgo relativo de reacciones adversas gastrointestinales graves es la mitad del observado con AINE no selectivos.

Se utiliza para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la artritis gotosa aguda. En el tratamiento de la artrosis se recomienda una dosis de 60 mg/día, en una toma. En la artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 90 mg/día, en una toma. En la artritis gotosa aguda, la dosis recomendada es de 120 mg/día, en una toma, durante un máximo de 8 días. Su uso está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

3. Parecoxib

El parecoxib es el profármaco inactivo del valdecoxib. Su solubilidad en agua ha permitido diseñar una formulación para uso parenteral. Además de aumentar el escaso arsenal de AINE inyectables, el parecoxib se introdujo con el loable propósito de sustituir al ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio. A diferencia de éste, que comporta un riesgo no desdeñable de daño gastrointestinal grave y posee cierta acción antiagregante plaquetaria, el parecoxib es poco gastrolesivo y no posee efecto antiagregante. En diversos estudios sobre dolor postoperatorio, el parecoxib en dosis única produjo una analgesia comparable a la del ketorolaco, de inicio rápido (15-30 min), efecto máximo a las 2 h y de 6-12 h de duración. El contexto aprobado para su uso, el tratamiento del dolor postoperatorio a corto plazo (p. ej., 3 días), debería haberle otorgado el beneficio de la duda. Sin embargo, la retirada del valdecoxib, por reacciones cutáneas graves, y el contexto general de alarma acerca de los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la COX-2, le ha situado en una posición delicada.

El parecoxib posee una semivida plasmática corta (0,3-0,7 h), y es hidrolizado rápidamente por esterasas hepáticas a valdecoxib (cuya semivida es de 8 h). Las $t_{máx}$ del valdecoxib tras administración intravenosa o intramuscular de parecoxib se alcanzan a las 0,5 y 1,5 h, respectivamente. El V_D del valdecoxib es de 55 L y su unión a proteínas plasmáticas del 98%.

Las reacciones adversas en general, salvo las alteraciones de la funcionalidad plaquetaria, son como el resto de los AINE. Más espe-

cíficamente, las más frecuentes (1-10%) son: edema periférico, prurito, oliguria, dispepsia, faringitis, hipo o hipertensión, hipopotasemia, anemia postoperatoria; poco frecuentes (0,1-1%): ulceración gastrointestinal, bradicardia, trombocitopenia; infrecuentes o muy infrecuentes (0,01-0,1%): insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, disnea, dolor abdominal, reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves.

Se utiliza para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. Dosis inicial por vía intravenosa o intramuscular de 40 mg, seguida por 20-40 mg/6-12 h. Dosis máxima 80 mg/día. En ancianos de menos de 50 kg de peso, reducir las dosis a la mitad.

J. OTROS FÁRMACOS

De los derivados del ácido nicotínico, el principal representante es la **clonixina** (utilizado bajo la forma de clonixinato de lisina). Es un fármaco con acciones analgésica, antiinflamatoria y antitérmica comparables a las de otros AINE. Su uso puede asociarse a náuseas y manifestaciones neurológicas (cefaleas, somnolencia o mareo). Sus efectos gastrointestinales parecen tener menos importancia. En cualquier caso, su utilización clínica debe seguir las mismas normas que la de cualquier AINE.

El clonixinato de lisina se emplea casi exclusivamente como analgésico en cuadros de dolor agudo leve o moderado (especialmente en conexión con lesiones inflamatorias no reumáticas producidas por traumatismos). En adultos, por vía oral se administra a dosis de 125-250 mg cada 4-6 h, y por vía rectal a la dosis de 200 mg/6-8 h y, en niños, 100 mg/6-8 h.

K. SELECCIÓN DE LOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS

Los AINE alivian o suprimen dolores de localización, naturaleza e intensidad muy diversas, tanto agudos como crónicos, y controlan o mejoran procesos inflamatorios de variada etiología, agudos y crónicos. La inmensa mayoría de las molestias y los dolores que surgen en el desarrollo de nuestra vida cotidiana son asequibles a estos fármacos: mialgias, artralgias, cefalalgias, neuralgias, dismenorreas, procesos inflamatorios agudos y crónicos (otitis, periodontitis, anexitis, artritis y artrosis de diverso tipo), y también el malestar que acompaña frecuentemente a los procesos víricos o bacterianos. La disponibilidad de formas solubles para uso parenteral permite alcanzar concentraciones elevadas, útiles en dolores de moderada intensidad, como los postoperatorios, algunos cólicos y ciertas crisis de jaqueca. En general, debe recordarse que es más fácil controlar un dolor en sus fases iniciales que cuando está fuertemente establecido.

El elevado número de fármacos existente, con propiedades farmacológicas e indicaciones similares, puede dificultar una correcta selección que, en cualquier caso, debe basarse en criterios como la eficacia clínica comprobada, la tolerabilidad por parte del paciente y el precio; el problema puede ser especialmente complejo cuando la administración deba mantenerse de forma prolongada, como ocurre con las afecciones para las que se prescriben la mayoría de los AINE: las de localización articular. Debe recordarse que la selección de un AINE en el tratamiento de las enfermedades reumáticas es, en gran medida, empírico. Existe gran variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco concreto, de tal forma que el proceso de ensayo-error no es extraño en este campo. Puede suceder que, en uso crónico, un paciente desarrolle una cierta resistencia a un compuesto y comience a responder a otro, o que de pronto aparezcan signos de intolerancia a uno de ellos y no a otro (incluso dentro de un mismo grupo farmacológico).

Asimismo, aun compartiendo las acciones farmacológicas que los definen como grupo, cada uno de los diferentes AINE se sitúa en un lugar definido del espectro, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la toxicidad. En un extremo se encuentra el paracetamol, eficaz en dolores moderados y relativamente inocuo a las dosis recomendadas, pero carente de actividad antiinflamatoria; en el otro, se encuentra la indometacina, con intensa actividad antiálgica y antiinflamatoria, pero responsable de frecuentes intolerancias, unas muy molestas y otras muy graves. Si el dolor es el síntoma dominante, bastará un simple analgésico, como el paracetamol, o incluso un analgésico no AINE, como la codeína o el tramadol; pero en las afecciones articulares, como la artritis reumatoide, en las que el componente inflamatorio desempeña un papel predominante, se necesita un fármaco intensamente antiinflamatorio. La dosificación debe ajustarse al desarrollo del proceso y dirigirse a evitar o minimizar las posibles reacciones adversas. Con frecuencia, el propio paciente indica sus preferencias por un determinado producto, lo cual constituye una expresión, en general válida, de la relación entre eficacia y tolerabilidad.

La selección de un AINE obviamente está influida por las características del paciente o la concurrencia de un determinado proceso fisiológico o patológico: niños, embarazadas, ancianos, pacientes con hepatopatías, nefropatías, etc. Como en cualquier caso, pero en éstos en especial, debe valorarse cuidadosamente la relación entre eficacia y riesgo. En el momento actual, la selección de un AINE debería tener en cuenta no sólo, como clásicamente, su toxicidad gastrointestinal, sino incorporar en la decisión el posible riesgo cardiovascular (tabla 23-7). La selección de un AINE para uso pediátrico está considerablemente restringida, y sólo deberían utilizarse aquellos cuya eficacia y seguridad hayan sido establecidas en este segmento de la población. En general no se

Tabla 23-7. Recomendaciones actuales para el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en relación con su riesgo cardiovascular y gastrointestinal

Riesgo cardiovascular	Riesgo gastrointestinal		
	Bajo	Intermedio	Elevado
Bajo	AINE	AINE + IBP o coxib	Coxib + IBP
Elevado	AINE[a] + IBP	AINE[a] + IBP	Evitar AINE y coxib

[a] Naproxeno; IBP: inhibidor de la bomba de protones.
De Chan, 2006.

recomienda el uso de AINE en embarazadas, aunque, si es inevitable, las dosis bajas de AAS tal vez sean la opción más segura, siempre que se retire el tratamiento al menos 7-10 días antes del parto. La selección y el uso correcto de los AINE en las otras situaciones mencionadas están ligados, inevitablemente, a un correcto conocimiento de sus acciones farmacológicas y, en muchos casos, de su farmacocinética. En este sentido, es más recomendable conocer en profundidad unos pocos fármacos que poseer un conocimiento superficial de la totalidad.

II. FÁRMACOS ANTIARTRÍTICOS

El tratamiento de las artropatías inflamatorias de origen autoinmune ha evolucionado de forma importante en los últimos años. El ejemplo más característico es el de la *artritis reumatoide*, enfermedad autoinmunológica de etiología desconocida, sin cura ni forma de prevención, que se caracteriza por una sinovitis erosiva simétrica, en la cual un tejido de granulación de origen sinovial *(pannus)*, invade y erosiona el cartílago y el hueso de las articulaciones diartrodiales y, a veces, por una afectación multisistémica. La enfermedad se desarrolla con cifras elevadas de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína C reactiva y el factor reumatoide; hay inmunocomplejos circulando en el plasma que están presentes, asimismo, en el líquido sinovial. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad sigue un curso crónico fluctuante que, si no se trata, conduce a una destrucción articular progresiva, deformidad, incapacidad funcional importante y la muerte prematura.

Desde un punto de vista histológico, el proceso se caracteriza por una pronunciada actividad angiogénica, hiperplasia sinovial e infiltración de células inflamatorias, que acceden al *sinovium* previa interacción con moléculas de adhesión que se expresan en el endotelio activado. Los antígenos, aún desconocidos, asociados con la artritis, son presentados a las células T por células dendríticas, macrófagos y/o células B. Los péptidos artritogénicos se presentan a las células T, en presencia del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, originando su estimulación y expansión clonal. Además, la estimulación plena de las células T requiere una segunda señal estimuladora, que proviene de la interacción entre las moléculas CD80 y CD86, expresadas por las células presentadoras de antígenos, y su receptor, CD28, en las células T. Las células T sinoviales pertenecen al grupo de linfocitos T cooperadores (T-*helper* o Th), que segregan citocinas, como la IL-2 o el interferón γ, y activan macrófagos, fibroblastos, células B y osteoclastos. En los últimos tiempos se está poniendo de manifiesto el papel que tienen las células B, que expresan receptores antigénicos, inmunoglobulinas y antígenos de diferenciación, como CD20 y CD22, en la patogenia de la artritis reumatoide. Su capacidad de segregar inmunoglobulinas, citocinas y presentar antígenos, las ha situado como una diana terapéutica digna de explotar en el tratamiento de la artritis reumatoide. Dentro de la compleja red de interacciones entre células y mediadores destacan, en virtud del papel central que parecen desempeñar en el proceso de inflamación sinovial y destrucción articular, dos citocinas, el TNF-α y la IL-1. Ambas parecen actuar, de forma sinérgica, como potentes estimulantes de funciones efectoras del tejido sinovial (p. ej., proliferación celular, expresión de metaloproteasas y moléculas de adhesión, secreción de otras citocinas, como el interferón γ y la IL-17, y síntesis de prostaglandinas). Además, existen mecanismos homeostáticos reguladores de las respuestas inflamatorias mediadas por dichas citocinas. Así, los dos tipos de receptores para el TNF-α, el p55 y el p75, se encuentran tanto anclados a las membranas celulares de células diana como en forma soluble en el líquido sinovial y suero. La activación de los primeros sería responsable de las acciones biológicas del TNF-α, mientras los segundos formarían parte de un sistema de control que modularía su acción inflamatoria. De forma similar, los dos tipos de receptores para la IL-1, el IL-IR1 y el IL-IR2, aparecen en forma soluble en el líquido sinovial y pueden fijarse a la IL-1, interfiriendo competitivamente con su fijación a los receptores presentes en la membrana de sus células diana. Además, un antagonista competitivo del receptor IL-IR1, el IL-1RA, se encuentra presente en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, donde compite con la IL-1 por la fijación a su receptor.

Aunque aún no existe una teoría coherente y probada de la etiología y patogenia de la artritis reumatoide, el mejor conocimiento de algunos aspectos del conjunto de interacciones entre células y mediadores ha permitido la introducción reciente de terapias muy selectivas, como son los modificadores de las respuestas biológicas al TNF-α. Por otra parte, el esquema terapéutico clásico consistente en iniciar el tratamiento con AINE para introducir después la serie de fármacos modificadores del curso de la enfermedad, produce con demasiada frecuencia una respuesta insatisfactoria si se mide en términos de pérdida de productividad, morbilidad y disminución de la esperanza de vida. Estas realidades han promovido la instauración de un tratamiento más temprano y radical, incluso con diversas combinaciones de fármacos.

Son aspectos esenciales del tratamiento óptimo de la enfermedad: *a)* el diagnóstico diferencial temprano; *b)* el tratamiento inicial con AINE para el control de síntomas; *c)* el uso temprano de fármacos modificadores del desarrollo de la enfermedad, asociados o no a glucocorticoides, a dosis bajas por vía oral, o en inyección intraarticular; *d)* el uso de terapias biológicas en los casos graves y resistentes a otros tratamientos; *e)* la evaluación sistemática y periódica de la respuesta al tratamiento (p. ej., monitorización radiológica, humoral y funcional de la progresión de la enfermedad y de la toxicidad asociada al tratamiento), y *f)* las intervenciones de educación y rehabilitación del paciente.

Un avance importante en la valoración de la eficacia de los diferentes tratamientos ha sido la adopción de una serie de medidas estándar, que dan una idea de conjunto de la evolución clínica de la enfermedad: número de articulaciones inflamadas y doloridas; valoración por el paciente y el médico del grado de actividad de la enfermedad, mediante escalas analogicovisuales; valoración por medio de cuestionarios del grado de incapacidad del paciente (*health assessment quality of life* [HAQ]), y valores de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación eritrocitaria. La mejoría combinada de estos parámetros en un determinado porcentaje se utiliza para comparar la eficacia de dos tratamientos. Así, el ACR *(American College of Rheumatology)* 20, 50, 70 o 90 permite comparar el porcentaje de pacientes en que disminuye en el 20, 50, 70 o 90% el número de articulaciones afectadas por

dolor o inflamación, junto a una mejoría del 20, 50, 70 o 90% en, al menos, tres de las restantes medidas. Como la destrucción articular podría no correlacionarse directamente con los signos clínicos evaluados a través de instrumentos como el ACR, los ensayos clínicos más recientes incorporan, además, valoraciones radiográficas que asignan un valor numérico al grado de lesión estructural. En España es más frecuente la utilización del DAS *(Disease Activity Score)* como índice compuesto.

El tratamiento farmacológico de las artropatías inflamatorias periféricas contempla la utilización de fármacos pertenecientes a los siguientes grupos:

a) AINE. Considerados clásicamente agentes de aplicación primaria. En solitario, en las fases muy iniciales, o en combinación con otros fármacos, los AINE proporcionan un alivio sintomático: alivian el dolor y reducen la rigidez matutina, pero no alteran el desarrollo de la enfermedad ni previenen la lesión estructural. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a eficacia, basándose su elección en otros factores: pauta de dosificación, tolerancia, coste, concurrencia de otros tratamientos o enfermedades y respuesta individual del paciente. En función de las dosis utilizadas y el uso prolongado, son de aplicación las medidas dirigidas a minimizar su toxicidad gastrointestinal. Los coxibs, que despertaron grandes esperanzas por poseer un mejor perfil de seguridad gastrointestinal que los AINE clásicos, y carecer de efectos antiagregantes plaquetarios, no han ocupado el «nicho» terapéutico de éstos debido a su riesgo cardiovascular.

b) Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Comparten la capacidad potencial de reducir la lesión estructural de las articulaciones, al menos durante un período determinado. Tienen en común ciertas características: en primer lugar, su efecto se instaura lentamente, con un retraso de 1-6 meses hasta una respuesta clínica evidente; en segudo lugar, su eficacia es impredecible en un paciente determinado, aunque dos tercios de los pacientes pueden responder adecuadamente; y por último, la toxicidad, específica de cada fármaco, debe ser cuidadosamente vigilada. En el momento actual el paradigma de tratamiento con estos fármacos ha cambiado y se utilizan de forma más temprana y agresiva, tanto en solitario como en combinación. En función de criterios, en constante revisión, que valoran las diferencias en eficacia y toxicidad, así como conocimiento y coste, podríamos dividirlos en dos grupos:

α) Fármacos en primera línea de tratamiento: **metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina.**

β) Fármacos en segunda línea de tratamiento: **ciclosporina, minociclina, azatioprina, ciclofosfamida** y **penicilamina.** En la actualidad esencialmente en desuso.

c) Terapias biológicas. Son anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes de fusión, dirigidas a bloquear determinadas moléculas (TNF-α, IL-1, IL-6, CD20, CD80-86), que tienen un papel relevante en la respuesta inmune. Su eficacia es incuestionable, pero su elevadísimo coste, junto a la preocupación por sus potenciales efectos secundarios a largo plazo, los sitúan, por el momento, como último escalón en el tratamiento de la artritis reumatoide. Dentro de este grupo, en el que se prevén futuras y estimulantes adiciones, se encuentran el **etanercept,** el **infliximab,** el **adalimumab,** el **anakinra** y el **rituximab.**

d) Glucocorticoides. En orden creciente de controversia, en la actualidad se acepta el uso de corticoides en: *α)* el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares muy graves (vasculitis reumatoide o neumonitis reumatoide aguda), a dosis elevadas (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente); *β)* a modo de tratamiento «puente», para el control de la sinovitis, mientras se consolida el efecto de los FAME, a dosis bajas o moderadas, y *γ)* en administración crónica, a dosis bajas (< 7,5 mg/día de prednisona), para controlar la sinovitis y retardar la erosión ósea, en el contexto de un tratamiento con FAME. Además, son muy eficaces para el control de la inflamación sinovial, en pacientes con artritis reumatoide activa, tras inyección local en las articulaciones más sintomáticas. En este caso, debe descartarse la existencia de infección y distanciar las sucesivas aplicaciones a una misma articulación al menos 3 meses. Su farmacología se expone en el capítulo 52.

A. FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Comprende fármacos como el metotrexato o la leflunomida, de elección en el tratamiento inicial; y la sulfasalazina y la hidroxicloroquina, a veces recomendadas en formas moderadas de la enfermedad o en combinación con el metotrexato. El uso de fármacos clásicos, como las sales de oro, ha declinado en favor de alternativas más eficaces y seguras.

1. Metotrexato

Es un antagonista del ácido fólico, utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas (v. cap. 59), cuyo uso en la artritis reumatoide ha sufrido profundos vaivenes. Hoy en día, el metotrexato se considera el tratamiento de primera línea de aquellos pacientes con enfermedad moderada o grave. En las formas leves o moderadas algunos autores sitúan en primera línea de tratamiento la sulfasalazina o la hidroxicloroquina.

A las dosis utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide, considerablemente menores que las usadas en la quimioterapia del cáncer, su acción parece ser fundamentalmente antiinflamatoria y, en menor medida, inmunosupresora. Su acción antiinflamatoria quizá se deba, entre otros mecanismos, a la inhibición de la 5-amino-imidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa, enzima que transforma el 10-formil FH_4 a FH_4. Una de las consecuencias de esta inhibición es el aumento de la síntesis y liberación de adenosina, que posee efecto antiinflamatorio a través de receptores A_2, por fibroblastos y células endoteliales. La acción inmunosupresora parece deberse a su capacidad de inducir la apoptosis, en la fase S/G2 del ciclo celular, de clones de linfocitos activados.

En la artritis reumatoide, el metotrexato mejora rápida (3-6 semanas) y claramente los signos y síntomas inflamatorios. Sus efectos sobre la progresión de la erosión ósea son algo más debatidos aunque, en general, se observa un mejor efecto en aquellos pacientes no tratados previamente con otros antirreumáticos de acción lenta y, por lo tanto, cuya enfermedad es menos avanzada. Es un fármaco que produce un beneficio muy predecible, con elevadas tasas de cumplimiento del tratamiento con dosis bajas semanales (50 y 35% a los 5 y 10 años, respectivamente). La mayoría de los estudios muestra que los abandonos se deben en mayor medida a su toxicidad que a falta de eficacia.

Aunque las reacciones adversas no son infrecuentes, tal y como se usa en la artritis reumatoide tienden a ser menores y manejables sin suspensión del tratamiento. Algunas, como la alopecia, la estomatitis o la intolerancia gastrointestinal, pueden prevenirse o reducirse con la administración concomitante de *ácido fólico* (1-2 mg/día) o ácido folínico (5 mg/semana), estrategia que no parece afectar a su eficacia. Menos frecuentes son las leucopenias moderadas, que responden a la retirada del fármaco, o la mielosupresión, especialmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal. Aunque es relativamente común la elevación moderada de las transaminasas, es infrecuente la hepatotoxicidad grave que puede derivar en fibrosis y cirrosis. La reacción adversa más grave durante el tratamiento con metotrexato es la neumonitis (incidencia del 3-5%), que tiende a aparecer preferentemente en los primeros meses de tratamiento, cuya mortalidad se sitúa en el 17%. Una cuidadosa monitorización de parámetros hematológicos, enzimas hepáticas y función pulmonar y renal ayuda notablemente a mantener las reacciones adversas graves al mínimo.

En la *artritis reumatoide* se recomienda comenzar con una dosis oral de 10 mg/semana; posteriormente puede ajustarse la dosis de forma gradual, a intervalos de 4-8 semanas, hasta una respuesta óptima, sin exceder los 25 mg/semana. La respuesta terapéutica comienza, normalmente, a las 3-6 semanas, y puede consolidarse y aumentar durante otras 12 semanas. Debido a problemas de biodisponibilidad, antes de añadir otro antirreumático de primera línea, debería considerarse el cambio a una vía parenteral (subcutánea o intramuscular) en aquellos pacientes que no alcancen una respuesta adecuada a 20-25 mg/semana de metotrexato por vía oral. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero algunas series indican que la mejoría inicial se mantiene durante varios años en un número considerable de pacientes. La supresión del tratamiento conlleva, normalmente, el empeoramiento de la artritis en 2-4 semanas. En la actualidad el metotrexato es el fármaco de elección en el tratamiento inicial de las formas moderadas y graves de la artritis reumatoide, tanto en monoterapia como en combinación con sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, ciclosporina o los recientes anti-TNF-α.

También se utiliza, con eficacia parcial, en la *polimiositis* y en la *dermatomiositis*.

2. Sulfasalazina

Es un fármaco resultante de la combinación covalente de un salicilato, el ácido 5-aminosalicílico, y una sulfamida, la sulfapiridina. Fue desarrollado en 1938, a partir de la creencia de que la artritis reumatoide era una enfermedad inflamatoria de origen infeccioso.

La sulfasalazina tiene un papel definido en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 44) y, aunque su utilización en el tratamiento de la artritis reumatoide ha tenido altibajos, en función de su seguridad, conveniencia y coste, en algunos países (p. ej., en Reino Unido), es frecuentemente elegida para el tratamiento inicial de formas leves a moderadas de la enfermedad. Así como la actividad en la colitis ulcerosa parece residir en el derivado salicílico, en la artritis reumatoide la combinación de éste con la sulfapiridina es más activa que cualquiera de ellas por separado.

Su mecanismo de acción es esencialmente desconocido, aunque, como el metotrexato, inhibe la 5-amino-imidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa. Además, inhibe la acción del factor de transcripción NF-κB (factor nuclear κB), importante en la producción de diversas proteínas proinflamatorias.

La sulfasalazina posee actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. Reduce los síntomas clínicos de la artritis reumatoide y disminuye la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva. Su capacidad de prevenir la erosión ósea es discutible.

Sus características farmacocinéticas y reacciones adversas se estudian en el capítulo 44.

En la *artritis reumatoide* conviene iniciar la administración con dosis de 0,5 g/día e ir incrementándolas paulatinamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2-3 g/día, en dos o tres tomas. Los efectos terapéuticos, así como la necesidad de un cambio en el tratamiento, deberían ser aparentes en 1-2 meses. Para su uso en enfermedades inflamatorias intestinales consúltese el capítulo 45.

3. Hidroxicloroquina

Es un fármaco específicamente antimalárico (v. cap. 70), derivado 4-aminoquinolínico, introducido en la terapia de la artritis reumatoide en adultos y del lupus eritematoso después de que se comprobara en estas enfermedades la utilidad de la mepacrina, otro antimalárico más tóxico. Combina una modesta eficacia sintomática con una alta seguridad, y es de utilidad en cuadros leves de la enfermedad y como uno de los componentes de la terapia triple junto al metotrexato y la sulfasalazina.

Su eficacia en la artritis reumatoide puede apreciarse con una latencia de 4-12 semanas; disminuye la velocidad de sedimentación y el factor reumatoide, mejora la fuerza prensil de la mano, pero no parece que retrase el avance de las lesiones erosivas del hueso. Su mecanismo de acción preciso no está claro, aunque posee propiedades inmunomoduladoras importantes, en particular inhibiendo la presentación del antígeno y el ulterior desarrollo de la respuesta inmune humoral. Se acumula ávidamente en el entorno ácido vesicular (lisosomas y aparato de Golgi), donde afecta al pH de las organelas inhibiendo la acción de determinadas enzimas (proteasas ácidas, catepsina B y fosfolipasa A_2). Inhibe la proliferación linfocitaria provocada por mitógenos, disminuye la quimiotaxis leucocitaria y estabiliza las membranas lisosómicas. Mediante la inhibición de la fosfolipasa A_2 puede reducir la síntesis de eicosanoides y el factor activador de plaquetas (PAF). Por último, es posible que, como en los microorganismos, interfieran en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN).

Comparada con otros fármacos modificadores del desarrollo de la enfermedad, la hidroxicloroquina es la menos tóxica y la que menor coste acarrea en su monitorización, y es bien tolerada a dosis de 200-400 mg/día durante muchos años. Sin embargo, puede originar desde una infiltración corneal, reversible al suspender el tratamiento,

hasta una retinopatía, que puede hacerse irreversible y provocar ceguera. Esto obliga a un examen oftalmológico sistemático cada 6-12 meses; el mayor factor de riesgo es la combinación de una dosis acumulativa superior a 800 g y una edad por encima de los 70 años.

También pueden aparecer reacciones dérmicas de gravedad diversa (erupciones, prurito, alopecia y blanqueamiento del cabello), hematológicas (discrasias sanguíneas y hemólisis en individuos con deficiencia en G-6-PD), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales) y neuromusculares (debilidad muscular y ausencia o disminución de reflejos tendinosos profundos).

Su uso está contraindicado en pacientes con psoriasis, alcohólicos, si existe enfermedad hepática, deficiencia de G-6-PD y durante el embarazo.

En la *artritis reumatoide, en adultos,* se emplea inicialmente una dosis única de 400 mg/día, tomada con una comida o un vaso de leche. Cuando se obtiene una buena respuesta (normalmente 4-12 semanas), se reduce la dosis el 50% y se continúa con una dosis de mantenimiento de 200 mg/día. La obtención de los efectos máximos puede diferirse varios meses, aunque si no ocurre una mejoría objetiva (p. ej., reducción de la inflamación articular o aumento de la movilidad) a los 6 meses debería suspenderse el tratamiento.

Los *niños* son especialmente sensibles a las 4-aminoquinolinas y la experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso es limitada. En aquellos casos en que se considere necesaria su utilización se ha recomendado una dosis diaria de hidroxicloroquina de 3-5 mg/kg/día, sin exceder los 7 mg/kg/día.

En el *lupus eritematoso,* en adultos, se recomienda una dosis inicial de hidroxicloroquina de 400 mg, una o dos veces al día, seguida durante un tratamiento prolongado por dosis de 200-400 mg/día.

4. Leflunomida

Es un derivado isoxazólico cuyo metabolito activo, una malononitrilamida, posee actividad inmunosupresora a través de la inhibición de la síntesis de pirimidinas. A diferencia de otros inmunosupresores, como la ciclofosfamida, no produce una depresión significativa de la médula ósea o el desarrollo de infecciones oportunistas.

Su principal mecanismo de acción parece ser la inhibición reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima crítica en la síntesis de uridinmonofosfato (UMP). El bloqueo de la síntesis de UMP detiene el ciclo celular en G_1; este mecanismo permite su uso sinérgico con el metotrexato, ya que la síntesis de dTMP a partir de dUMP ocurre después de la reducción del UDP (en un proceso que no depende de los folatos) a dUDP. Otros mecanismos potenciales incluyen la inhibición de la adhesión leucocitaria al endotelio vascular, alteraciones en los niveles de factor β transformante del crecimiento (TGF-β) e IL-2, y el bloqueo de la activación dependiente del TNF del NF-κB.

Su eficacia es similar a la del metotrexato. En ensayos clínicos controlados, alrededor de un 50 y un 30% de los pacientes tratados durante 1 año con leflunomida alcanzaron el ACR20 y ACR50, respectivamente, cifras que duplican las obtenidas con el placebo. Además, la leflunomida enlentece la progresión de la degradación articular. Su combinación con metotrexato es más efectiva que la de éste en solitario (el 52 frente al 23% de los pacientes alcanzan el ACR20), aunque el efecto hepatotóxico que comparten ambos fármacos suscita alguna preocupación.

Tras la administración oral (biodisponibilidad del 82-95%), es totalmente metabolizada a su metabolito activo, una malononitrilamida, por conversión no enzimática, principalmente en la mucosa intestinal y plasma, y enzimática, en el primer paso hepático. Sus concentraciones plasmáticas en el rango de dosis 5-25 mg/día siguen una cinética lineal, con V_D de 11 l y una semivida plasmática de 14 días. El metabolito activo se fija intensamente a proteínas plasmáticas (> 99,3%), principalmente a la albúmina. Se elimina lentamente por vía biliar y renal. La administración de colestiramina, 8 g, tres veces al día durante 11 días, reduce las concentraciones del metabolito a niveles inferiores a 0,02 mg/ml (límite de riesgo teratogénico), aunque tratamientos de 6-8 días podrían ser suficientes en el tratamiento de ciertos efectos tóxicos.

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, náuseas y vómitos (33%), aumento reversible de las aminotransferasas (6%), alopecia reversible (8-10%) y reacciones alérgicas dependientes de la dosis (erupciones cutáneas y prurito; 24%). Muy raramente, leucopenia, pancitopenia (< 1%) o hepatotoxicidad. La incidencia de enfermedades linfoproliferativas no es superior a la observada con metotrexato o sulfasalazina. Es teratogénica en animales, por lo que debe evitarse el embarazo durante su uso.

En la *artritis reumatoide,* debido a su larga semivida, se recomienda iniciar el tratamiento con una sobrecarga oral de 100 mg/día durante 3 días para, luego, disminuir a 10-20 mg/día, aunque la práctica clínica más habitual consiste en comenzar directamente con 20 mg/día. A esta dosis, la leflunomida es segura y bien tolerada, manteniendo su efecto clínico durante, al menos, 2 años. Se propone su uso en formas moderadas o graves de la enfermedad junto a metotrexato, en pacientes que no responden adecuadamente a éste o a la terapia triple, con metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina. La combinación con un agente biológico (etanercept, infliximab, etc.) es cada vez más utilizada en pacientes que no responden a FAME.

También se ha demostrado efectiva en el tratamiento de la *granulomatosis de Wegener* y se está evaluando su eficacia en el tratamiento del *lupus eritematoso* sistémico y la *uveítis*.

5. Sales de oro

Las sales de oro, utilizadas en algunos casos como primera línea de tratamiento hace muchos años, debido a su toxicidad y a la aparición de nuevos fármacos, más eficaces y seguros, han sido desplazadas de los esquemas terapéuticos de la artritis reumatoide. Una descripción amplia de sus características farmacológicas y de su uso clínico se encuentra en ediciones anteriores de esta obra.

B. FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

En etapas previas a la aparición de los modificadores de las respuestas biológicas se utilizaban, como segunda línea de tratamiento, fármacos inmunosupresores y citotóxicos (como ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida) y otros antirreumáticos (penicilamina) que, en función de su toxicidad, se reservaban para el tratamiento de formas particularmente graves de la enfermedad. Su desventajosa relación entre eficacia y toxicidad, el mejor conocimiento de la participación del sistema inmunitario en la enfermedad y la aparición de nuevas estrategias terapéuticas, los ha desplazado definitivamente del arsenal terapéutico para el tratamiento de la artritis reumatoide. Una descripción amplia de sus características farmacológicas se encuentra en ediciones anteriores

de esta obra (v. ciclosporina en el capítulo 24 y ciclofosfamida en el capítulo 59).

C. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Constituyen la estrategia más eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide, incluso en términos de detención del proceso erosivo óseo. Su toxicidad, a corto y medio plazo, es baja. Su ubicación en los esquemas de tratamiento actual de esta enfermedad es en segunda línea, para aquellos casos que no responden de forma adecuada a los fármacos de primera línea, especialmente metotrexato y leflunomida, complementando la acción de éstos. Aunque se valora su uso como primera línea de tratamiento en pacientes en los que se sospeche un curso agresivo de la enfermedad, éste dependerá del mejor conocimiento de sus efectos adversos, especialmente los referidos al sistema inmunológico y de una reducción de su elevado coste.

1. Etanercept

Es una forma recombinante del receptor p75 para el TNF-α. Consiste en dos copias de la forma soluble del receptor p75 para el TNF-α unidas a la porción constante (Fc) de la inmunoglobulina IgG_1 humana.

Cada molécula de etanercept fija dos moléculas solubles de TNF-α, interfiriendo en la interacción de éste con sus receptores en la membrana celular (fig. 23-4). Además, como antagonista del TNF-α, el etanercept presenta dos características interesantes: *a)* la afinidad del TNF-α por el etanercept es 50-1.000 veces mayor que por la forma soluble del receptor de la que deriva, y *b)* su estructura inmunoglobulínica le

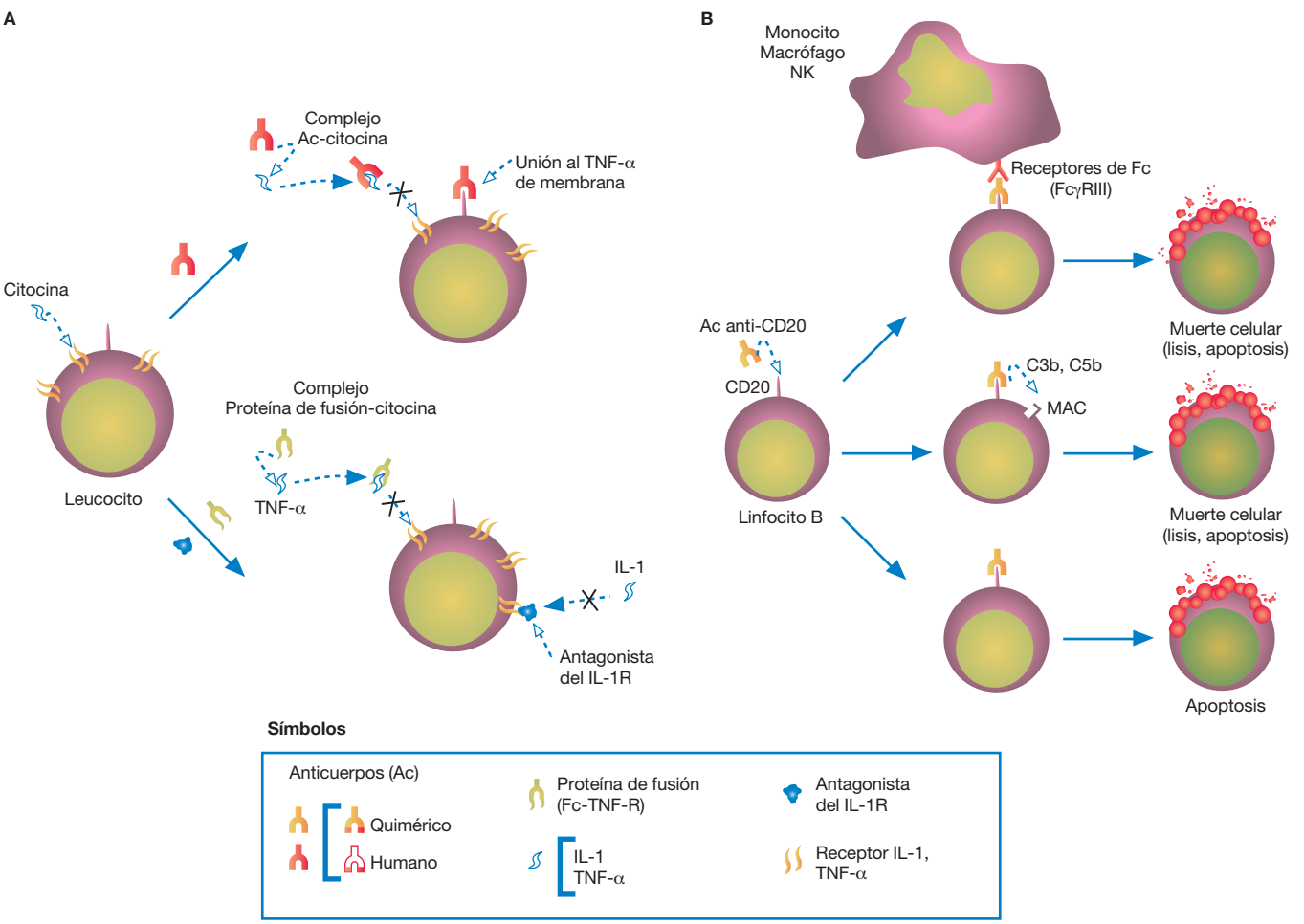


Figura 23-4. Representación esquemática de los sitios de acción de algunas terapias biológicas. *A)* Los anticuerpos, quimérico (infliximab) o humano (adalimumab), antagonizan al TNF-α fijándose a su forma soluble o de membrana. La proteína de fusión (etanercept) fija dos moléculas solubles de TNF-α, mientras que el anakinra (proteína recombinante) antagoniza competitivamente la fijación de la IL-1 a su receptor, IL-1R. *B)* El anticuerpo quimérico (rituximab) se fija al antígeno CD20, expresado por linfocitos B, conduciendo a la muerte celular dependiente de anticuerpo: de forma directa (apoptosis) o mediada por células o complemento (lisis celular).

confiere una semivida más larga. Como resultado, la administración del etanercept prolonga la semivida del TNF-α circulante, aunque éste resulta biológicamente inactivado.

Los ensayos clínicos con el etanercept, en el tratamiento de la artritis reumatoide activa y que no responde a los tratamientos convencionales, demuestran, tanto en monoterapia como en combinación con el metotrexato, un efecto antirreumático significativo (el 60-75% de los pacientes alcanzaron el ACR20 a los 3 meses y el 40-57% el ACR50 a los 6 meses). Además, la monoterapia con etanercept es tan eficaz como el metotrexato en retardar la erosión ósea. El comienzo de sus efectos es rápido (pueden empezar a observarse en una semana) y su eficacia se mantiene sin cambios, al menos durante 2 años.

El etanercept se administra por vía subcutánea, y su biodisponibilidad en relación con la administración intravenosa es del 58%. Se absorbe lentamente ($t_{máx}$ = 72 h) y su V_d es de unos 12 l, aunque se desconoce el porcentaje de penetración en el líquido sinovial. Por su elevado peso molecular (≃ 150 kD) el etanercept es eliminado lentamente por el sistema reticuloendotelial ($t_{1/2}$ ≃ 70 h).

El etanercept suele ser bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son: reacciones menores en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor o inflamación; > 40%); infecciones leves, especialmente en las vías respiratorias superiores (29%). Desde su comercialización en la Unión Europea, se ha comunicado la aparición de 10 casos de discrasias sanguíneas, la mitad con resultado mortal. La incidencia de pancitopenia se sitúa en menos de 1:1.000 y la de anemia aplásica por debajo de 1:10.000. Otros efectos secundarios con frecuencia superior al 5% son: cefalea, rinitis, síndrome gripal, erupciones, diarrea y náuseas. En un pequeño porcentaje de pacientes (10%) se detecta un aumento en la positividad para anticuerpos antinucleares, lo cual obliga a estar vigilantes acerca del desarrollo de lupus inducido. Por otro lado, tras administración de dosis repetidas, pueden aparecer anticuerpos no neutralizantes antietanercept, cuya relevancia clínica parece escasa. Su uso está contraindicado en presencia de infección grave o antecedentes de hipersensibilidad al fármaco.

En la *artritis reumatoide* moderada a grave que no responde a uno o más FAME, la dosis recomendada en adultos es de 25 mg, dos veces por semana, 72-96 h aparte, por vía subcutánea. En la *artritis reumatoide juvenil* activa de tipo poliarticular, en niños de 4 a 17 años, se recomienda una dosis de 0,4 mg/kg (máximo 25 mg) por vía subcutánea 2 veces por semana. En niños, se recomienda la actualización de los calendarios de vacunación antes de iniciar la terapia con etanercept.

2. Infliximab y adalimumab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico ratón-humano fue el primer tratamiento anti-TNF utilizado en el hombre. Consiste en las cadenas ligera κ y pesada γ_1 de la región hipervariable de un anticuerpo monoclonal de ratón anti-TNF-α humano unidas a las cadenas ligera κ y pesada γ_1 de la región constante de una IgG_1 humana. Es, pues, una proteína 25% murina y 75% humana, lo cual presenta algunos problemas de inmunogenicidad que intentan solventarse con el desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α plenamente humanos, como el adalimumab. Actúa fijándose a las formas soluble y de membrana del TNF (fig. 23-4).

Los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide activa, a pesar de tratamiento con metotrexato, han demostrado que un 50-60% de los pacientes alcanzan un ACR20 a los 6 meses, y que esta respuesta se mantiene durante 2 años. Además, en combinación con metotrexato, en la mayoría de los pacientes se detuvo el proceso erosivo. El comienzo de sus efectos es rápido, y pueden observarse mejorías significativas una semana después de la administración inicial.

El infliximab se administra en perfusión intravenosa lenta a lo largo de 2 h. Su V_D oscila entre los 3 y 5 L. No se conoce el grado de distribución tisular. Su semivida plasmática es variable y larga (8-9,5 días).

Sus efectos secundarios más inmediatos son las reacciones a la infusión, como fiebre, escalofríos, urticaria, cefalea, disnea, dolor torácico o hipotensión (17% en conjunto). Estos efectos suelen ser moderados y se manejan bien con medidas sintomáticas, por ejemplo, disminuyendo la velocidad de infusión o administrando paracetamol o broncodilatadores. A la dosis recomendada, la aparición de anticuerpos antiinfliximab disminuye desde el 21 hasta el 7% con tratamiento concomitante con metotrexato. Como con el resto de los fármacos anti-TNF, el uso del infliximab se relaciona con un aumento en la incidencia de infecciones, en general leves, aunque se le ha asociado con un aumento del riesgo de reactivación de una tuberculosis latente. Obviamente, su uso está contraindicado en presencia de antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o en presencia de infección activa. Estudios preliminares han detectado un aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la cual constituye una contraindicación formal para su uso. Aunque existe preocupación por sus posibles efectos diferidos sobre el sistema inmunológico y el desarrollo de tumores, especialmente linfomas, en la actualidad se dispone de información insuficiente para establecer una clara relación entre causa y efecto.

En la *artritis reumatoide,* la dosis de infliximab recomendada es de 3 mg/kg por vía intravenosa, a infundir en 2 h. Dosis adicionales deberían administrarse a las 2 y 6 semanas de la dosis inicial y, luego, cada 8 semanas. El fármaco debe usarse siempre en combinación con metotrexato. En la *enfermedad de Crohn* de carácter moderado a grave, la dosis recomendada es de 5 mg/kg, administrada lentamente en al menos 2 h, repetida en el caso de enfermedad fistulizante a las 2 y 6 semanas.

El **adalimumab** es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF-α plenamente humano. Bloquea específicamente la interacción del TNF-α a sus receptores p55 y p75. Su biodisponibilidad tras administración subcutánea es del 64% y su $t_{1/2}$ terminal es de unas 2 semanas. Los niveles valle cuando se administra junto con metotrexato son mayores que cuando se administra solo. Tanto en monoterapia como en asociación con metotrexato provoca una mejoría de la artritis reumatoide al cabo de la primera semana, de acuerdo con los criterios clínicos vigentes, e inhibe a la larga la progresión de la erosión articular.

Las reacciones adversas a corto y largo plazo, y el riesgo de complicaciones infecciosas son similares a las del etanercept y el infliximab. La dosis es de 40 mg por vía subcutánea cada semana si se administra solo, o en semanas alternas si se administra en asociación con metotrexato.

3. Anakinra

Es una forma recombinante, no glucosilada, del antagonista humano del receptor de interleucina-1 (IL-1). Se fija a los receptores soluble y de superficie de la IL-1 (fig. 23-4), antagonizando competitivamente la fijación de la IL-1 e inhibiendo el inicio de la cascada de se-

ñalización que se produce en respuesta al estímulo inflamatorio e inmunológico. La IL-1 es capaz de destruir cartílago por pérdida proteoglucanos y provocar resorción ósea.

Se administra por vía subcutánea; el $t_{máx}$ es de 3-7 h, y la semivida de 4 a 6 h. El aclaramiento disminuye intensamente en presencia de insuficiencia renal. Puede producir reacciones dérmicas locales y reacciones de hipersensibilidad, y facilitar la aparición de infecciones o el agravamiento de las ya presentes, por lo que está contraindicada en tales situaciones. Produce también leucopenia con agranulocitosis o sin ella.

Se administra a la dosis de 100 mg en inyección subcutánea única al día. Reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide moderada a grave. Puede administrarse en combinación con otros fármacos modificadores de la respuesta, pero no junto con los bloqueantes del TNF-α, ya que en los ensayos clínicos realizados con esta combinación se ha detectado un aumento en la incidencia de efectos secundarios graves sin un aumento perceptible del beneficio. Su eficacia clínica en el tratamiento de la artritis reumatoide es menor que la de los anti-TNF.

4. Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, murino/humano, dirigido contra el antígeno CD20 expresado en células pre-B y B maduras. Contiene las regiones complementarias determinantes anti-CD20 de ratón y las secuencias kappa y cadenas pesadas constantes IG_1 humanas.

Se aprobó inicialmente para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano en adultos y se ha aprobado, asimismo, para el tratamiento de la artritis reumatoide que no responde a anti-TNF.

Su semivida plasmática varía entre 60 y 174 h, que aumenta en presencia de insuficiencia renal.

El rituximab produce una rápida eliminación de las células B circulantes a través de mecanismos que incluyen: citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y estimulación de la apoptosis (fig. 23-4). La depleción de células B puede extenderse en pacientes con artritis reumatoide hasta 2 años.

Los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide resistente a anti-TNF han demostrado que un 50 y un 30% de los pacientes alcanza un ACR20 o ACR50, respectivamente, a los 6 meses. La instauración del efecto es más lenta que con los anti-TNF.

Su efecto secundario más frecuente es la reacción de infusión, en el 30-35% de los pacientes en la primera dosis, habitualmente de carácter leve a moderado. Las infecciones graves detectadas en ensayos clínicos parecen ser algo más frecuentes que con placebo (5 frente a 3,5 /100 pacientes-año, respectivamente). No se ha comunicado la aparición de enfermedades malignas, aunque es necesario esperar estudios a más largo plazo.

En la artritis reumatoide se utiliza en forma de dos dosis de 1 g separadas por 2 semanas, pudiendo repetirse a los 6 meses en función de la respuesta clínica.

5. Nuevas terapias biológicas

En diferentes fases de ensayo clínico se encuentran nuevas terapias biológicas dirigidas contra moléculas relevantes en la compleja trama del sistema inmunitario en la artritis reumatoide. Entre estas están:

a) El **abatacept,** una proteína de fusión recombinante, que contiene el dominio extracelular del CTLA4 *(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)* y parte de la fracción constante de la IgG_1 humana. Se fija con elevada afinidad al CD80 o CD86 compitiendo en su fijación al CD28, e interfiriendo, por lo tanto, con uno de los mecanismos de coestimulación de las células T. Se espera su comercialización en España a comienzos de 2008.

b) El **tocilizumab,** una IgG_1 humanizada contra el receptor de la IL-6. Se fija a la subunidad α, sitio de fijación de la IL-6, impidiendo la homodimerización de las subunidades β señalizadoras.

c) El **HuMax-IL-15,** una IgG_1 humana dirigida contra la IL-15, que neutraliza la formas unida a membrana y soluble.

Sólo el futuro permitirá conocer si estas nuevas estrategias terapéuticas mejorarán de forma significativa el tratamiento biológico actual de la artritis reumatoide.

BIBLIOGRAFÍA

Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanism of action and clinical use in fever suppression. Am J Med. 2001;111:304-15.

Asif M, Siddiqui A. The efficacy and tolerability of newer biologicals in rheumatoid arthritis: best current evidence. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:308-13.

Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. Nature Clin Pract Rheumatol. 2007;3:262-72.

Bonnefont J, Daulhac L, Etienne M, et al. Acetaminophen recruits spinal p42/p44 MAPKs and GH/IGF-1 receptors to produce analgesia via the serotonergic system. Mol Pharmacol. 2007;71:407-15.

Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? Clin Infect Dis. 2000;31:S202-S210.

Brenner BE, Simon RR. Management of salicylate intoxication. Drugs. 1982;24:335-40.

Brouwers JRBJ, de Smet PAGM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokin. 1994;27:462-85.

Buttgereit F, Burmester GR, Simon LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. Am J Med. 2001;110(3A):13S-19S.

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. JAMA. 2007;297:2018-24.

Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet. 2006;368:1771-81.

Cashman JN. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. Drugs. 1996;52(Suppl 5):13-23.

Chaiamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Health-Sys Pharm. 2006;63:1837-51.

Chan FKL. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications-balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. 2006;3:563-73.

Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. Drugs. 2000;59:957-80.

Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. Drugs. 2002;62:2637-51.

Dargan PI, Alison LJ. Management of paracetamol poisoning. Trends in Pharmacological Sciences. 2003;24:154-7.

DeBroe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. N Engl J Med. 1998; 338:446-52.
Díaz-González F, Sanchez-Madrid F. Inhibition of leukocyte adhesion: an alternative mechanism of action for anti-inflammatory dugs. Inmunology Today. 1998;19:169-72.
Epstein M. Cardiovascular and renal effects of COX-2-specific inhibitors: recent insights and evolving clinical implications. Am J Ther. 2001;8:81-3.
Eisenberg R. Update on rituximab. Ann Rheum Dis. 2005;64:iv55-iv57.
Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med. 2001;345:433-42.
García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. Arthritis Res. 2001;3:98-101.
Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologicals for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2006;33:2398-408.
Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. Thromb Haemost. 2006;96:393-400.
Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ. 2005;331:1310-6.
International agranulocytosis and aplasic anemia study: risks of agranulocytosis and aplasic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA. 1986;256:1749-57.
Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arhtritis. Drugs. 1999;57:946-66.
KaldenJR, Antoni C, Alvaro Gracia JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatology. 2005;32:1620-31.
Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-104.
Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis. Meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2006;332:1302-8.
Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. Rev Gastroenterol Disord. 2003;3(Suppl 4):S30-S39.
Le Löet X, Berthelot JM, Cantagrel A, et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. Ann Rheum Dis. 2006;65:45-50.
McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. Pain. 1994;59:9-43.
McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. JAMA. 2006;296:E1-E11.
Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy-an autopsy study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3139-45.
Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, Kamrul H, Pepper JR, Warner TD. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. FASEB J. 2006;20:2468-75.
Moeckel GW, Zhang L, Fogo AB, Hao C-H, Pozzi A. COX2 activity promotes organic osmolyte accumulation and adaptation of renal medullary interstitial cells to hypertonic stress. J Biol Chem. 2003;278:19352-57.
Nathan C. Points of control in inflammation. Nature. 2002;420:846-52.
Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. Clin Pharmacokin. 1985;10:164-77.
Noble S, Balfour JA. Meloxicam. Drugs. 1996;51:424-30.
Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clin Pharmacokin. 1994;26:107-20.
Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide-synthase-1 and –2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Physiol Pharm. 1997;48:623-31.
Patrono C. The PGH-synthase system and isozyme-selective inhibition. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(Suppl 1):S1-S6.
Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2001;111:64-7.
Perneby C, Hakan Wallén N, Rooney C, Fitzgerald D, Hjemdahl. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. Thromb Haemost. 2006;95:652-8.
Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Analgesic use and renal function in men. JAMA. 2001;286:315-21.
Rodríguez-Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia Álvaro JM, et al. III Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2006;2 (Supl.2):S52-9.
Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflamation and resolution. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005;73:141-62.
Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. Annu Rev Biochem. 2000;69:145-82.
Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370:1861-74.
Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Res. 2000;2: 379-85.
Stichtenoth DO, Frölich JC. The second generation of COX-2 inhibitors. Drugs. 2003;63:33-45.
Stillman MJ, Stillman MT. Choosing nonselective NSAIDs and selective COX-2 inhibitors in the elderly. Geriatrics. 2007;62:26-34.
Svensson CI, Zattoni M, Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. J Exp Med. 2007;204:245-52.
Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;133:1-9.
Taylor RP, Lindorfer MA. Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease-the immune complex decoy hypothesis. Nature Clin Pract Rheumatol. 2007;3:86-95.
Thomas SH. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Pharmacol Ther. 1993;60:91-120.
Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1998;104:2S-8S.
Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. JAMA. 2006;296:87-93.
Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1999;340:1888-99.
Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, antiinflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E_2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. J Neurosci. 2001;21:5847-53.

24 Farmacología de la respuesta inmunitaria

M.A. de Cos y J. Merino

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Sistema inmunitario y respuesta inmune

El sistema inmunitario es un conjunto de células distribuidas por todo el organismo cuya misión es bloquear y eliminar a los agentes potencialmente peligrosos del microentorno, ocasionando el mínimo daño posible al organismo hospedador. Este concepto encierra complejos mecanismos biológicos: *a) discriminación:* discierne entre lo propio y lo ajeno para no agredir al primero, lo que implica la existencia de elementos de reconocimiento peculiares; *b) sensorización:* dado que muchos elementos no propios (flora comensal, proteínas de la dieta, etc.) son necesarios para el organismo, y que componentes propios (células «degeneradas») pueden suponer un peligro, también deben existir sensores de alarma o peligro, que estén silentes cuando un agente externo es inocuo o que avisen cuando representa una amenaza; *c) estrategia:* debe disponer de una logística que le permita concentrar su actividad allí donde se detecte una situación de peligro, controlando en todo momento el número y la especialización de sus elementos operativos; *d) autocontrol:* deben existir mecanismos reguladores que minimicen los daños colaterales resultantes de la activación del sistema inmunitario y detengan la respuesta una vez se haya alcanzado el objetivo: la eliminación del agente peligroso.

Para facilitar la comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos que modulan la respuesta inmunitaria en situaciones patológicas, exponemos una breve visión de conjunto de la respuesta inmunitaria, tratando de resaltar aquellos puntos en que actúan los inmunomoduladores.

2. Respuesta inmune innata

A lo largo de la evolución las especies eucariotas han desarrollado mecanismos naturales de defensa frente a los microorganismos, que les permiten responder desde el mismo momento en que éstos traspasan la barrera cutaneomucosa; es la *inmunidad innata o natural*. Gracias a ella reconoce ciertos patrones moleculares (ácido ribonucleico [ARN] de doble cadena, secuencias CpG de nucleótidos hipometilados, carbohidratos ricos en manosas, lipopolisacáridos, etc.) que son comunes a la mayoría de microorganismos, patógenos o no, pero prácticamente ausentes en organismos superiores, y se denominan PAMP *(Pathogen Associated Molecular Patterns)*. Las células de la respuesta inmune innata (RII) disponen de receptores que reconocen PAMP, los cuales se han denominado genéricamente PRR *(Pattern Recognition Receptors)*.

Algunos PRR actúan simplemente como opsoninas, atrapando partículas para que sean ingeridas por los fagocitos (receptores *scavenger*) o activando el sistema complemento, que potencia la eficiencia de la fagocitosis o puede incluso provocar directamente la lisis de los patógenos. Sin embargo, los PRR que mayor interés han suscitado son aquellos que activan rutas intracelulares de señalización esenciales tanto para la activación de la propia RII como para su conexión con la respuesta inmune adquirida. Los más estudiados son una familia de receptores de membrana semejantes a los receptores Toll descritos en *Drosophila* (*Toll-like receptors* [TLR]), cuya estimulación activa rutas intracelulares de señalización que comparten muchos factores con las rutas de señalización de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El objetivo final de esta ruta es la activación de factores de transcripción, como *NFκB,* que pone en marcha la producción de nuevas citocinas proinflamatorias, de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) y de moléculas coestimuladoras esenciales para la activación de las células T (v. más adelante).

Más recientemente se han caracterizado nuevas familias de PRRs, entre las que destacan los denominados *NLR (NOD-like receptors)*. Estos receptores no se encuentran en la membrana sino en el citosol, donde detectan la presencia de PAMP y de otros marcadores de estrés celular (toxinas, desequilibrios iónicos o cuerpos extraños, como cristales de ácido úrico o pirofosfato cálcico, entre otros).

Los efectos biológicos de la RII están mediados por diversos tipos celulares:

a) Leucocitos polimorfonucleares (PMN). Son las células efectoras por excelencia en la respuesta inmune y las que responden con mayor celeridad ante una señal de peligro. Se distinguen tres tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los *neutrófilos* son los leucocitos más abundantes de la sangre. Su acción fagocítica es fundamental para la defensa del organismo frente a diversos gérmenes y se lleva a cabo, por un lado, gracias a la existencia en su membrana de PRR y de receptores para el complemento y para la porción Fc de las inmunoglobulinas y, por otro, por la gran riqueza de enzimas proteolíticas en sus lisosomas. Los *eosinófilos* participan activamente en la defensa del organismo contra helmintos y protozoos, para lo cual se valen de un receptor de baja afinidad para la IgE. Estas células producen sustancias con una elevada actividad tóxica (neurotoxina, proteína catiónica, etc.) capaces de bloquear o matar microorganismos mucho mayores que el propio eosinófilo. Finalmente, los *basófilos* son, junto con los mastocitos, las células de alarma en la RII y las responsables de las reacciones de hipersensibilidad inmediata al liberar gran cantidad de

aminas vasoactivas y otras sustancias proinflamatorias. Esto ocurre cuando un antígeno (alergeno) se encuentra con la IgE unida a la membrana de estas células mediante un receptor de alta afinidad para IgE. Por lo tanto, la activación de los PMN es vital para la defensa frente a microorganismos, pero también causa un daño local en los tejidos circundantes.

b) Células citotóxicas naturales (*natural killer* [NK]). Se consideran células de estirpe linfoide, ya que poseen varias moléculas de membrana características de los linfocitos, aunque no presentan los receptores linfocitarios característicos para el antígeno (TCR o BCR). Realizan una función citolítica sobre células tumorales y células infectadas por virus. El reconocimiento de la célula diana se efectúa mediante receptores no polimórficos de la célula NK, los cuales reconocen antígenos víricos, antígenos tumorales o aloantígenos HLA. También se han descrito receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas, mediante los cuales la célula NK participa en la muerte de células cuyos antígenos de membrana hayan sido reconocidos por anticuerpos *(antibody-dependent cell cytotoxicity)*.

c) Monocitos y macrófagos. Además de ser células fagocíticas, tienen funciones más especializadas esenciales en la respuesta inmune. Por un lado, poseen una intensa capacidad para secretar gran cantidad de moléculas importantes en la inflamación (moléculas del complemento y la coagulación, factores proinflamatorios, enzimas de reorganización tisular, etc.). Además, actúan como *células presentadoras del antígeno* (APC) a los linfocitos T-CD4$^+$ al ser capaces de expresar en su membrana moléculas MHC de clase II y moléculas coestimuladoras, cuya importancia se expone más adelante (fig. 24-1). En este grupo de células se incluyen, además de los monocitos sanguíneos y los macrófagos tisulares, a las células de Kupffer hepáticas, los osteoblastos, las células de la microglía y los macrófagos del mesangio renal o de los alvéolos pulmonares.

d) Células dendríticas. Están presentes en todos los tejidos linfoides y en la piel, donde se denominan células de Langerhans; estas células muestran múltiples prolongaciones citoplásmicas muy finas que se extienden entre las células vecinas. Derivan de la médula ósea y poseen una baja actividad fagocítica. Sin embargo, por su gran capacidad para presentar antígenos a las células T-CD4$^+$ en sus largas prolongaciones dendríticas, en la actualidad se considera que son las APC principales y el elemento esencial en la conexión entre la RII y la adquirida.

3. Respuesta inmune adaptativa o adquirida

Como se desprende de lo expuesto, la misión de los elementos de la RII en la defensa contra las agresiones del microentorno es crucial. Pero la necesidad de un segundo sistema «complementario» de inmunidad, adaptativa o adquirida, queda justificada por los siguientes hechos:

a) Una de las estrategias más utilizadas por los microorganismos para escapar de la vigilancia inmunológica es la mutación genética. La existencia de ciclos replicativos en ocasiones de pocas horas, junto a la existencia de mecanismos de transmisión horizontal de genes de resistencia, jamás podría ser compensada por el proceso evolutivo de adaptación de los elementos de la RII en los organismos superiores. Sin embargo, esta ventaja puede ser neutralizada por el enorme grado de diversidad en el repertorio de las células T y B, en donde teóricamente deberíamos poder encontrar una célula que reconozca específicamente cualquier tipo de antígeno (Ag).

b) Las células de la respuesta inmune adquirida tienen una característica diferencial básica con respecto a las células de la RII: tras contacto con un antígeno se expanden clonalmente, lo cual consolida en gran medida la respuesta frente a ese antígeno en posteriores contactos (memoria inmunológica). Ello brinda posibilidades terapéuticas (vacunas) no imaginables en la estrategia de la RII.

c) La activación de la respuesta inmune adquirida potencia los mecanismos efectores de la RII a través de varios mecanismos: *α)* las inmunoglobulinas facilitan la captación de antígenos por los fagocitos o la activación del sistema complemento; *β)* las citocinas producidas por los linfocitos (sobre todo los T-CD4+) potencian y dirigen la activación de los distintos elementos de la RII, así como el control

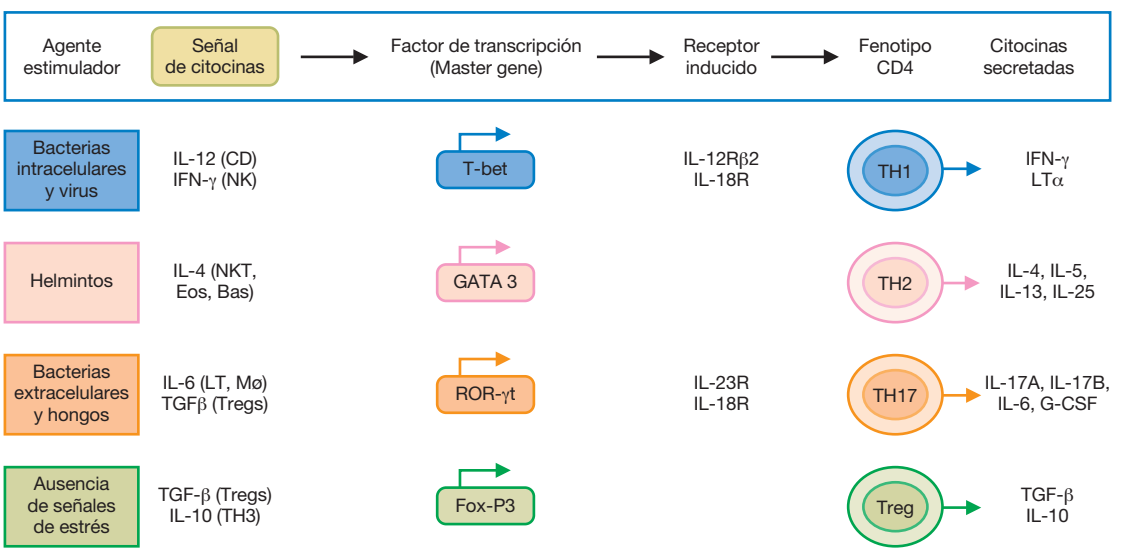


Figura 24-1. El patrón de activación de la respuesta inmunitaria innata (modulado por el tipo de patógeno) define el fenotipo de los linfocitos T CD4+ tras encuentro con el antígeno.

de su producción en la médula ósea, en función del tipo de patógeno (bacteria intra o extracelular, hongo, virus, helminto) con el que se enfrentan.

Los elementos característicos de la respuesta inmune adquirida son los linfocitos T, los linfocitos B y las moléculas solubles producidas por estos últimos, las inmunoglobulinas (Ig). El rasgo común característico de todos ellos es la gran *diversidad* del receptor antigénico entre unos linfocitos y otros. Así, el grado teórico de variabilidad entre las células de cada tipo de linfocitos se sitúa en un orden de magnitud de 10^{14}. Pero la generación de tan elevada diversidad en los linfocitos tiene dos inconvenientes. El primero es la baja eficacia del sistema en un primer contacto con un antígeno concreto, al ser muy reducido el número de elementos que lo reconocen. Para compensar esta escasez, las pocas células específicas para el antígeno se expanden clonalmente y prolongan su supervivencia. La baja eficacia de la respuesta inmune adquirida en el primer contacto con un antígeno se relaciona con el tiempo que se necesita para que se establezcan estos mecanismos compensatorios. Sin embargo, en posteriores encuentros con ese antígeno, la frecuencia de células que lo reconocen será mucho mayor y la respuesta será muy eficaz *(memoria inmunológica)*. El segundo inconveniente de la generación de diversidad es la elevada frecuencia de linfocitos que pueden reconocer antígenos propios (células autorreactivas). Esto obliga a disponer de mecanismos de control que eviten los potenciales efectos nocivos de estas células (comentados más adelante).

Las células responsables de la respuesta inmune adquirida son los linfocitos B y T.

a) Linfocitos B. Son las únicas células del organismo que producen inmunoglobulinas o anticuerpos (Ac). Cada linfocito B produce una inmunoglobulina que le diferencia de los demás linfocitos B. La cálula B usa esta inmunoglobulina como receptor de membrana para el antígeno y más tarde, cuando se activa, la secretan al exterior en forma de inmunoglobulina soluble. Las células B evolucionan hasta linfocitos B maduros en la médula ósea, etapa en la cual cada célula diseña su propio receptor antigénico. Antes de salir a la periferia, las células B son sometidas en la médula ósea a un control (selección negativa) en el que se eliminan las células con alta afinidad para antígenos locales (células autorreactivas). Una vez en la periferia, las células B que reconocen un antígeno y reciben señales coestimuladoras de las células T proliferan (expansión clonal), formando los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Posteriormente se diferencian hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos frente al antígeno reconocido en primera instancia por su inmunoglobulina de membrana.

b) Linfocitos T. Son células altamente especializadas que se diferencian en el timo y que también se distinguen de otras células del organismo por el complejo molecular con el que reconocen al antígeno: el TCR. El TCR está compuesto por varias cadenas. Con dos de ellas, altamente polimórficas (α y β), reconocen su antígeno unido a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Además, el TCR tiene otras cadenas no polimórficas (complejo CD3), que transmiten al interior del linfocito T la señal de reconocimiento del antígeno. Al igual que las células B, los linfocitos T también son sometidos en el timo a selección negativa con el objetivo de prevenir la autorreactividad, eliminándose las células que unen antígenos con alta afinidad (más adelante veremos que no todas). Asociado al TCR las células T tienen «correceptores» (moléculas que también necesitan unirse al complejo MHC-Ag para que el TCR transmita la señal). El correceptor puede adoptar dos formas: CD4 o CD8. En función de ello distinguimos dos subtipos de linfocitos T:

Linfocitos T-CD8⁺ o citotóxicos (TCTL), caracterizados por reconocer antígenos junto a moléculas MHC de clase I. Estas moléculas MHC, que sólo interaccionan con el correceptor CD8, presentan casi exclusivamente antígenos producidos por la propia célula (endógenos). Cuando un linfocito TCTL reconoce un complejo Ag-MHC mata a la célula que se lo presenta secretando factores citotóxicos (perforinas y granzymas) o interaccionando con proteínas de membrana de la célula diana capaces de activar rutas de apoptosis (Fas, TNFR1, etc). Las células $CD8^+$ eliminan sobre todo células infectadas por virus y tienen un papel relevante en la respuesta frente al trasplante alogénico.

Linfocitos T-CD4⁺, cooperadores o helper (TH), reconocen antígenos presentados por moléculas MHC de clase II. Estas moléculas se unen sólo al correceptor CD4 y pueden presentar antígenos exógenos. La característica funcional más relevante de los linfocitos TH es su gran capacidad para producir citocinas, y es una célula clave en la coordinación estratégica de la respuesta inmune en función del agente contra el cual ésta se dirige. La activación de la célula TH está condicionada a la recepción de tres tipos de señales proporcionadas fundamentalmente por las células de la RII (se comentan en el apartado 1.3). La calidad de estas señales determina dos fenotipos básicos en las células $T\text{-}CD4^+$:

— *Células T efectoras:* son aquellas que activan a otros tipos celulares (macrófagos, TCTL, NK, células B, etc.). En el momento actual se admite la existencia de tres subtipos efectores funcionales: TH_1, TH_2 y TH_{17}. Para que una célula T-CD4 *naïve* (TH_0) se diferencie a célula efectora debe ser una célula madura y recibir una señal completa de la APC (primera y segunda señal) (fig. 24-2), mientras que la elección del fenotipo funcional depende de las citocinas que predominan en el sitio de activación de la célula TH. No se ha caracterizado un marcador de membrana específico de cada tipo de célula TH y sólo podemos identificarlos por el patrón de citocinas que cada uno secreta o por la expresión de factores de transcripción (intracelulares) específicos de cada uno de ellos (fig. 24-1). Dada la estrecha relación de estos fenotipos con los procesos de activación, se exponen con mayor detalle más adelante (v. apartado 1.3). Otro hecho relevante es que cada subtipo de célula TH inhibe la activación de los otros dos.

— *Células T reguladoras* (TREG) *o supresoras:* son células con capacidad de inhibir a otras células efectoras, incluyendo a nuevos linfocitos $T\text{-}CD4^+$, de forma selectiva (dependiente del antígeno). Estas células cumplen una misión relevante en la prevención de fenómenos autoinmunes. Una célula $T\text{-}CD4^+$ adquiere el fenotipo de TREG cuando reconoce al antígeno en circunstancias particulares:

a) Algunas células T inmaduras que reconocen antígenos en el timo no son eliminadas por selección negativa y pueden salir a la periferia. Sin embargo, cuando encuentran su antígeno, no sólo no se activan (son anérgicas), sino que inhiben la activación de otras células específicas para ese mismo antígeno. Por su origen tímico reciben el nombre de TREG *«naturales»* y se caracterizan por la expresión de CD25, mientras que las células *naïve* potencialmente efectoras son $CD25^-$. No obstante, dado que las células efectoras también adquieren CD25 tras activación, este marcador no es decisivo para identificar a las TREG. La única molécula que permite distinguir a las TREG de las células efectoras es el factor de transcripción *Fox-P3*.

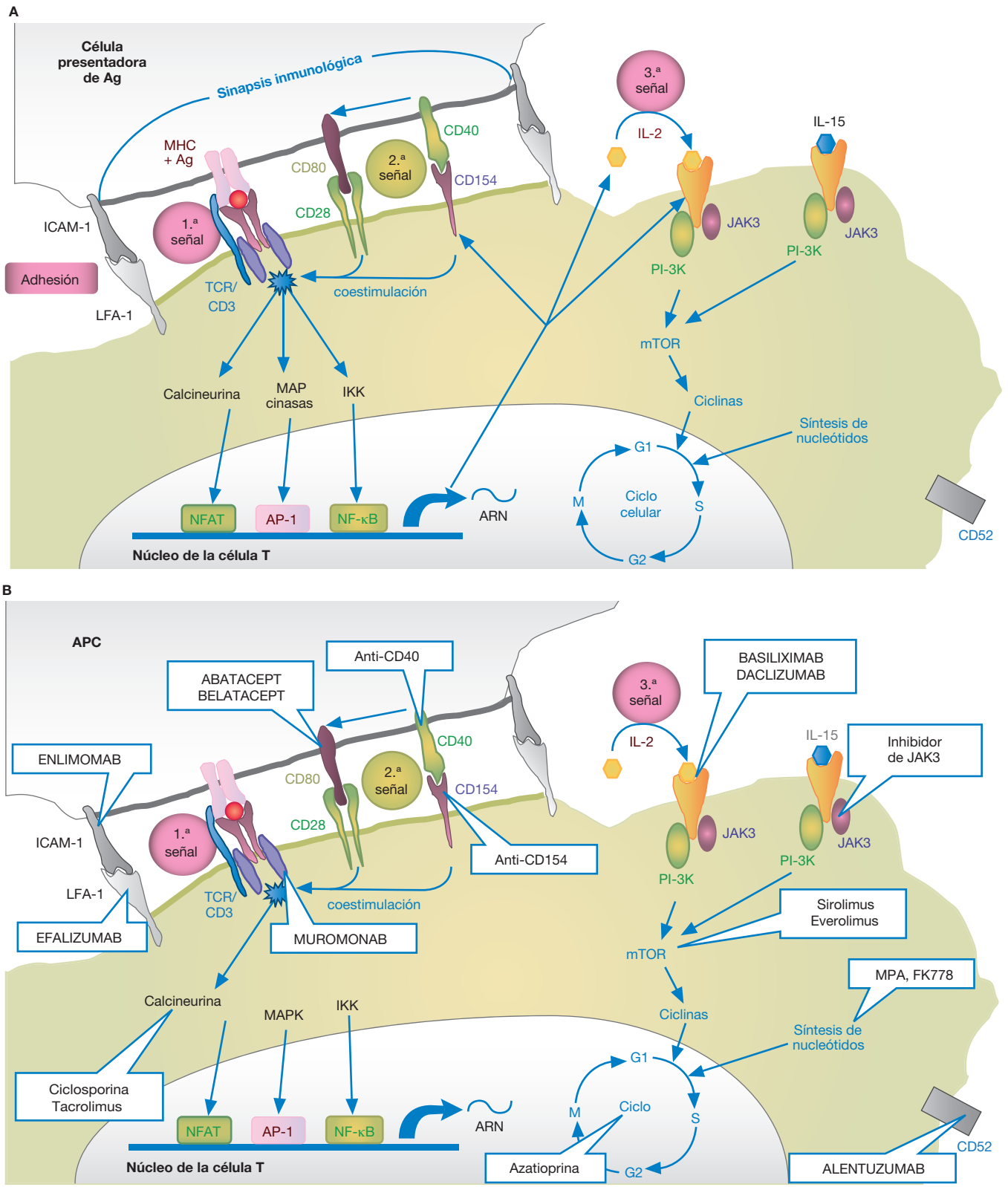


Figura 24-2. Activación del linfocito T-CD4⁺ en su interacción con la célula presentadora del antígeno, mediante la influencia de tres señales que tienen lugar en la sinapsis inmunológica. *A)* sucesión de señales y proteínas implicadas. *B)* sitio y mecanismo de acción de los principales inmunosupresores. Para abreviaturas y explicación véase el texto. (Basada en Halloran, 2004.)

b) También pueden generarse células reguladoras en la periferia a partir de células T CD25⁻ maduras, cuando éstas reconocen al antígeno en ausencia de señales coestimuladoras (segunda señal) o en presencia de citocinas inhibidoras (IL-10 o TGF-β). Son las denominadas TREG *«adquiridas»* y también inhiben a las células efectoras de forma dependiente del antígeno. Estas células expresan también Fox-P3, mientras que pueden expresar o no CD25.

4. Activación de la respuesta inmunitaria adquirida, un mecanismo para prevenir la autorreactividad

El respeto de lo propio es una premisa esencial en la respuesta inmunitaria. Para cumplirla, cada célula inmunocompetente debe controlar su propia activación. Las células de la RII lo tienen más fácil, ya que sus receptores están educados evolutivamente para reconocer patrones moleculares microbianos. Por ello, el riesgo de que estas células inicien o perpetúen un proceso autorreactivo es mínimo. No obstante, de forma indirecta, las células de la RII intervienen en los procesos inflamatorios, participando en las fases efectoras o colaborando en la activación de las células T. Como muestra de ello, más adelante se expone la utilidad terapéutica de inhibidores de citocinas de la RII, como el TNF o la IL-1, o de inhibidores de la interacción entre las APC y las células T.

Por el contrario, el proceso de generación de diversidad en las inmunoglobulinas y el TCR (completamente aleatorio) lleva implícito que una elevada proporción de las células de la respuesta inmunitaria adquirida reconozcan autoantígenos, con mayor o menor afinidad. Podría decirse que «todo linfocito es autorreactivo mientras no se demuestre lo contrario». Los linfocitos son una población heterogénea donde conviven células «discretamente» autorreactivas con otras desprovistas de autorreactividad. Además, entre todas ellas, las habrá que reconozcan elementos exógenos no peligrosos (el feto, proteínas alimentarias, flora comensal, etc.). La cuestión crítica es: ¿cómo se controla la activación de estas células para que (idealmente) el sistema inmunitario responda sólo frente a aquellos agentes que amenacen la integridad del organismo? Esta cuestión logística puede explicarse en gran medida en relación con los fenómenos que rodean a la activación del linfocito T-CD4⁺ (auténtico coordinador de la respuesta inmunitaria) fundamentalmente en su interacción con la principal APC, la célula dendrítica. Dicho de otra forma: la «gran decisión» de iniciar una respuesta inmune dependerá en gran medida de los fenómenos que acontecen en el punto de conexión entre la RII y la respuesta inmune adquirida. La activación del linfocito T-CD4⁺ implica *tres tipos de señales* que ocurren en la *sinapsis inmunológica*, zona de contacto entre las membranas del linfocito T y de la APC (fig. 24-2). Dado el paralelismo que existe con la activación del linfocito B (en este caso por el linfocito T-CD4⁺), se incluyen breves comentarios sobre las tres señalas en la activación de estos linfocitos.

a) *La primera señal.* Es la interacción entre el TCR y el antígeno, y es la única de las tres señales que implica un reconocimiento específico. Por un lado, se requiere que la maquinaria lisosómica de la APC corte al antígeno en pequeños fragmentos *(procesamiento),* los coloque en una hendidura existente entre las dos cadenas de la molécula MHC de clase II y exponga todo ello en su membrana *(presentación).* Por parte del linfocito T se producirá el contacto entre las cadenas αβ del TCR con el complejo MHC/Ag y del correceptor CD4 con una zona no polimórfica de la molécula MHC.

En los linfocitos B, la primera señal es el encuentro de la inmunoglobulina de membrana (su receptor) con el antígeno en forma nativa. Es decir, sin necesidad de procesamiento o presentación por otras moléculas.

b) *La segunda señal (la coestimulación).* Es clave para que la célula T se active. Consiste en la interacción de CD28, que expresan todas la células T-CD4⁺, con B7-1 y/o B7-2 expresadas en las APC, sólo si han sido activadas. Por lo tanto, la activación de éstas es esencial en el encuentro, ya que si la APC no expresa las moléculas coestimuladoras, la célula T en lugar de activarse entra en un estado denominado *anergia* que impide temporalmente que pueda transformarse en célula efectora.

La interacción entre CD40 (expresado constitutivamente en la APC) y CD40L (inducible en la célula T) es, en cambio, la segunda señal esencial en la activación de las células B. Aunque en su ausencia las células B pueden activarse ante determinados antígenos (antígenos T dependientes), en estos casos no se forman centros germinales en donde madura la afinidad por el antígeno, se produce el cambio de subtipo de inmunoglobulina *(switching)* y se generan células B memoria, características todas ellas que definen a la respuesta T-dependiente de las células B.

c) *Las señales accesorias de las citocinas.* La IL-2 y otras citocinas, como la IL-15, son esenciales para poner en marcha la proliferación (expansión clonal) de los linfocitos (tercera señal). Además, una amplia variedad de citocinas van a dirigir la diferenciación funcional de las células T CD4⁺ en cualquiera de sus fenotipos efectores (TH_1, TH_2 o TH_{17}), y van a determinar la subclase de inmunoglobulinas que sinteticen los linfocitos B activados. En ambos casos estas señales accesorias serán proporcionadas por las citocinas del entorno, secretadas mayoritariamente por las células de la RII, en la activación de la célula T-CD4⁺, o los linfocitos T-CD4⁺ en la activación de las células B.

Los fenómenos más relevantes en la diferenciación funcional de los linfocitos T-CD4⁺ (TH) son (fig. 24-2):

— *Linfocitos TH_1:* se inducen en presencia de interferón γ (IFN-γ), producido inicialmente por células NK, y de IL-12, producido por los macrófagos o las células dendríticas. Estas circunstancias concurren sobre todo en infecciones por virus o bacterias intracelulares. El factor de transcripción característico de los linfocitos TH_1 es *T-bet* y las citocinas que definen a este fenotipo son IFN-γ, TNF-α e IL-2, aunque esta última no es exclusiva de las TH_1. Las células TH_1 potencian la actividad microbicida de los macrófagos en infecciones por patógenos intracelulares y de las células NK y T_{CTL} en la respuesta antiviral y antitumoral.

— *Linfocitos TH_2:* se producen cuando en el medio predomina la IL-4, cuya fuente pueden ser mastocitos, eosinófilos, basófilos o un subtipo de células T con marcadores de células NK (las células NKT). El factor de transcripción característico de las células TH_2 es *GATA-3* y el patrón de citocinas característico es IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Este patrón de citocinas perfila a las células TH_2 como las encargadas de estimular a los eosinófilos y las células B para la producción de anticuerpos de las subclases IgG1 e IgE. Por ello, tienen un papel central en la respuesta frente a grandes parásitos.

— *Linfocitos TH_{17}:* se denominan así porque la citocina que les caracteriza es IL-17, inductora de la producción de TNF-α por los fibroblastos. Las TH_{17} comparten inicialmente el proceso de inducción con las células T_{REG}, al ser ambas dependientes de TGF-β. Sin embar-

go, la citocina proinflamatoria IL-6 tiene un papel esencial en la diferenciación final a TH_{17} y posteriormente IL-23 e IL-21 en su mantenimiento. El factor de transcripción característico de las TH_{17} es *RORγt* y su patrón de citocinas incluye IL-6, G-CSF, varias isoformas de IL-17 y la propia IL-21. Esta célula dirige la respuesta inmune en infecciones por bacterias extracelulares y hongos.

5. Migración de las células inmunocompetentes

El funcionamiento normal del sistema inmunitario exige que sus células se muevan por todo el organismo. Con el objetivo de facilitar la interacción entre las células específicas para un mismo antígeno, los linfocitos y las APC se concentran en los órganos linfoides secundarios. Pero una vez activadas, deberán acudir a las zonas donde se esté desarrollando la reacción inflamatoria para cumplir sus diferentes misiones. Gran parte del éxito de la respuesta inmune se basa en la rápida concentración de células activadas allí donde se las necesite. Las vías de movilización «rápida» de estas células son la circulación sanguínea y la linfática, aunque también son capaces de moverse a través del intersticio de los diferentes tejidos. La descripción, relativamente reciente, de los mecanismos moleculares que controlan estos movimientos migratorios también ha dado pie al desarrollo de fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias.

El movimiento de las células inmunocompetentes está guiado por dos tipos de moléculas: las *quimiocinas*, que ejercen el efecto de reclamo, y las *moléculas de adhesión intercelular*, que posibilitan la automoción de las células en los diferentes tejidos.

a) Las quimiocinas. Son moléculas de bajo peso molecular, que interaccionan con receptores de membrana acoplados a proteínas G. El estímulo de estos receptores reorganiza el citoesqueleto y la célula diana se mueve hacia el epicentro de máxima la concentración de la quimiocina. Además, la mayoría de las citocinas influyen en la activación de la propia célula, contribuyendo, por ejemplo, en la elección del fenotipo de la célula $CD4^+$ activada. Hay quimiocinas que operan cuando la respuesta inmune no está activada, guiando las células hacia los órganos linfoides en donde deben esperar la posible llegada de un antígeno. Sin embargo, la mayoría de las quimiocinas se producen en el contexto de un proceso inflamatorio. Otra característica de las quimiocinas es su efecto selectivo sobre distintos tipos de leucocitos, de tal forma que se puede atraer a la población celular más adecuada en cada momento. Las quimiocinas tienen otros efectos distintos del quimiotáctico, y pueden estimular o inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos, intervenir en la cicatrización de las heridas o modular la diseminación metastásica de tumores. Por todo ello, están en el punto de mira de muchas estrategias terapéuticas, aún en fase experimental, basadas en el empleo de quimiocinas recombinantes o inhibidores específicos de algunas de ellas.

b) Las moléculas de adhesión. Son auténticos *elementos de enganche* de las células inmunocompetentes, que éstas utilizan básicamente en tres situaciones: *α)* para adherirse al endotelio de los vasos sanguíneos y poder extravasarse en sitios precisos; *β)* para fijarse a los componentes del tejido intersticial y poder moverse con facilidad por los tejidos, y *γ)* para estabilizar la unión entre dos células que están interaccionando y, de esta forma, facilitar tanto los procesos de activación celular como los procesos efectores que acaban con la lisis de una célula diana. De todas las moléculas de adhesión, comentamos las características de aquellas que han centrado ensayos terapéuticos de inhibición con anticuerpos monoclonales o receptores solubles: LFA-1 y VLA-4, pertenecientes ambas a la familia de las integrinas e ICAM-1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

La LFA-1 es una integrina β_2 que se expresa constitutivamente en todos los leucocitos, aumentando tras activación celular. Sus ligandos son ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3, pertenecientes a la misma familia. Participa de forma destacada en la extravasación de los leucocitos del torrente sanguíneo y en las interacciones célula a célula en la activación linfocitaria. En el primero de estos procesos interacciona con el ICAM-1 que la célula endotelial expresa en aquellas zonas en las que está teniendo lugar un proceso inflamatorio, bajo la influencia de citocinas como el TNF-α y la IL-1. Aquí la interacción LFA-1/ICAM-1 estabiliza el anclaje entre la célula endotelial y el leucocito para que éste inicie la diapedesis a través de la pared vascular hacia el tejido intersticial. En la interacción entre el linfocito T y la APC o el linfocito B, la unión entre LFA-1 y cualquiera de sus tres ligandos (sobre todo ICAM-1) mantiene la sinapsis inmunológica, dentro de la cual se establecen las tres señales antes comentadas, esenciales para la activación linfocitaria.

La VLA-4 es una β_1 integrina que se expresa en las células T sólo cuando son activadas. De esta forma cumple un papel esencial guiándolas hacia el foco inflamatorio, ya que allí se une con VCAM-1, otra molécula de la superfamilia de las inmunoglobulinas que desaparece en la membrana de la célula endotelial cuando ésta es estimulada por las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1 e IL-6. También participa en la migración de los leucocitos en el tejido intersticial, al ser capaz de unirse a proteínas de la matriz extracelular como la fibronectina o el colágeno.

La LFA-2 y LFA-3 son moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas que interaccionan entre sí y que participan esencialmente en las interacciones célula-célula en los procesos de activación de los linfocitos. Cooperan con la interacción LFA-1/ICAM-1 para estabilizar la sinapsis inmunológica.

Finalmente, las selectinas son una familia de moléculas de adhesión con dominios lectina (de unión a carbohidratos) que intervienen en los procesos de adherencia de los leucocitos al endotelio, en los procesos de extravasación. Se conocen tres: selectina-L, que se expresa en los linfocitos T-*naïve* y sirve para llevarlos a las zonas T de los ganglios linfáticos para que puedan ser activados. Esta selectina se pierde tras la activación de la célula T; selectina-E y selectina-P, aparecen en el endotelio activado y se unen a carbohidratos de la membrana de los leucocitos.

6. Intervención farmacológica sobre el sistema inmunitario

El sistema inmunitario puede tener un papel central en el desencadenamiento de múltiples enfermedades actuando tanto por exceso como por defecto. Por un lado, el fracaso de los mecanismos reguladores de la respuesta inmune provoca enfermedades inflamatorias (autoinmunes) y reacciones alérgicas. En estos casos, se precisa una intervención terapéutica para deprimir la activación de los elementos celulares del sistema inmunitario que participan en la enfermedad. Esto debe hacerse de la forma más selectiva posible, con el objetivo de no facilitar el desarrollo de infecciones. Otra situación clínica en la que se precisa suprimir la respuesta inmunitaria, en este caso legítima,

es el trasplante de órganos o tejidos. Estos son introducidos en el organismo para suplir la deficiencia de un órgano propio, pero el sistema inmunitario los reconoce como extraños y procura eliminarlos. Todas estas circunstancias han estimulado la producción de fármacos que suprimen o, al menos, deprimen la reacción inmunitaria: *fármacos inmunosupresores*.

Con mucho, la terapia más desarrollada ha sido la relacionada con la depresión de la inmunidad. En la tabla 24-1 proponemos una clasificación de fármacos inmunosupresores basada en una secuencia lógica de acción molecular que explica su principal mecanismo de acción. Pero por razones de carácter práctico, expondremos en primer lugar las que se dominan inmunosupresores de moléculas pequeñas, y a continuación las grandes moléculas desarrolladas por biotecnología a partir de la identificación biológica de moléculas que intervienen en la reacción inmunitaria.

Otras veces, por el contrario, el organismo carece de recursos inmunitarios en cantidad o en variedad suficientes para contrarrestar la penetración de agentes externos (virus, bacterias, etc.) o la generación de células tumorales en su propio organismo. En estos casos nos encontramos ante una inmunodeficiencia y precisaremos el empleo de agentes que sean capaces de incrementar la respuesta inmunitaria: *fármacos inmunoestimulantes*.

Por coherencia didáctica, este capítulo describe el conjunto de fármacos que influyen sobre la inmunidad. Algunos, sin embargo, se comentarán de nuevo en capítulos relacionados con enfermedades con un alto componente inmunitario en las que se utilizan de manera específica (p. ej., artritis reumatoide, asma, colitis ulcerosa) o en enfermedades cancerosas (v. cap. 59).

Tabla 24-1. Clasificación de los fármacos inmunosupresores según su principal mecanismo de acción

1.	**Inhibición de la activación de los linfocitos como receptores de membrana**
	Bloqueantes de las señales de coestimulación:
	Proteínas de fusión: belatacept
	Citorreductores:
	Anticuerpos policlonales: ATG, ALG
	Anticuerpos monoclonales: muromonab, alemtuzumab, rituximab
	No citorreductores:
	Anticuerpos monoclonales: basiliximab, daclizumab
2.	**Inhibición de la transmisión de las señales de activación**
	Glucocorticoides: metilprednisolona, prednisona
	Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus
	Inhibidores de la proteincinasa C: AEB-071
3.	**Inhibición de las señales de proliferación**
	Inhibidores de mTOR: sirolimus, everolimus
	Inhibidores de JAK3: CP-690550
4.	**Inhibición de la síntesis de nucleótidos**
	Ácido micofenólico
	Azatioprina, mizoribina, brequinar
	Ciclosfosfamida
	Leflunomida, FK-778
	Metotrexato
5.	**Inhibición de la migración de los linfocitos**
	Fingolimod (FTY720)

II. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES: MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Dado el papel central de las células T, en particular la activación de la célula CD4+, en la regulación de la respuesta inmunitaria, la mayor parte de las técnicas de inmunosupresión están dirigidas a modular la función de estas células (tabla 24-1). Hasta comienzos de la década de 1980, la inmunosupresión se basaba en el empleo de fármacos citotóxicos y antimitóticos, cuyos efectos, en líneas generales, eran bastante inespecíficos. La introducción de la ciclosporina en aquella época representó un cambio sustancial en la terapia inmunosupresora porque se hacía posible controlar selectivamente puntos clave en la respuesta inmunitaria sin provocar toxicidad celular generalizada. Con ello, se amplió el campo de los trasplantes a órganos como el corazón, el hígado o el pulmón, cuya función no es posible sustituir. Además, permitió ampliar las posibilidades terapéuticas en las enfermedades autoinmunes. Paralelamente creció la investigación de nuevos fármacos capaces de modificar, de manera más específica, la respuesta inmunológica. Entre ellos se encuentran derivados citostáticos más selectivos (micofenolato mofetilo, leflunomida, mizoribina y brequinar); moléculas que, como la ciclosporina, se fijan a las inmunofilinas (tacrolimus, sirolimus, everolimus); otras que secuestran los linfocitos en las estructuras linfoides secundarias (FTY720), y anticuerpos dirigidos específicamente contra moléculas que tienen un papel esencial en la respuesta inmunitaria (muromonab CD3, anticuerpos anti-TCR, anti-IL-2R, etc.). La investigación en este momento va dirigida a diseñar pautas inmunosupresoras eficaces, que eviten el rechazo agudo y la disfunción crónica del injerto y que tengan menos toxicidad a largo plazo. También a definir las dianas y las estrategias, farmacológicas o celulares, que permitan desarrollar tolerancia al estímulo alogénico, dirigiendo la activación de la respuesta inmune adquirida hacia la génesis de células dendrítica tolerantes o linfocitos T reguladores, para evitar o minimizar el tratamiento con fármacos inmunosupresores.

A. FÁRMACOS QUE INHIBEN LA TRANSMISIÓN DE LAS SEÑALES DE ACTIVACIÓN

1. Fármacos inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A y tacrolimus

La *ciclosporina A* y el *tacrolimus*, al igual que los inhibidores de mTOR, son fármacos que se fijan selectivamente a

las *inmunofilinas* del citoplasma celular, unas moléculas con actividad rotamasa que participan en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular. La ciclosporina A se une a la *ciclofilina*, el tacrolimus y la rapamicina se unen al *FKBP (FK Binding Protein)*. La unión del fármaco con su inmunofilina crea una nueva superficie que facilita la interacción del fármaco con la molécula diana: *calcineurina* para la ciclosporina A y el tacrolimus, *mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)* para el sirolimus y el everolimus. Una nueva molécula con actividad inmunosupresora, *sanglifehrin A*, se une a ciclofilina con afinidad 10 veces superior a la afinidad de la ciclosporina y, sin embargo, no inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina.

1.1. Origen y características químicas

La ciclosporina es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum gams*. Está formado por 11 aminoácidos en disposición cíclica, varios de los cuales son N-metilados (fig. 24-3); la cadena lateral no saturada de la N-metil-L-treonina de la posición 1 y los aminoácidos 2, 3 y 11 son necesarios para la actividad inmunosupresora; uno de los aminoácidos (el C9) era desconocido hasta el aislamiento de la ciclosporina. Es insoluble en agua, pero soluble en varios solventes orgánicos y en lípidos. El tacrolimus es un macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter lipófilo, prácticamente insoluble en agua. A pesar de la diferencia estructural con la ciclosporina (fig. 24-3), su mecanismo de acción es similar.

1.2. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Ambos fármacos inhiben la actividad de la calcineurina, y ello explica la acción inmunosupresora y algunos de sus efectos tóxicos. Esto requiere la unión previa de cada fármaco a la inmunofilina correspondiente; el complejo ciclosporina-ciclofilina o tacrolimus-FKBP12 se unen a la molécula de calcineurina e inhiben su actividad fosfatasa (fig. 24-2). La calcineurina se encarga de desfosforilar una serie de factores que necesitan ser desfosforilados para poder acceder al núcleo. Así, su inhibición interfiere la traslocación al núcleo de factores implicados en la transcripción génica de citocinas, entre ellos, la fracción citosólica del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT_c) y otros factores como NFκB, MEF2 y ELK1. De esta manera se suprime, en las fases más tempranas de la activación de los linfocitos T, la transcripción génica de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-γ, GM-CSF, TNF-α, así como de ciertos protooncogenes como *c-myc* y *c-rel*. Como consecuencia de este efecto los linfocitos, a pesar de recibir la señal de activación en respuesta al aloantígeno, quedan bloqueados en el paso de la fase G0 a la fase G1 del ciclo celular.

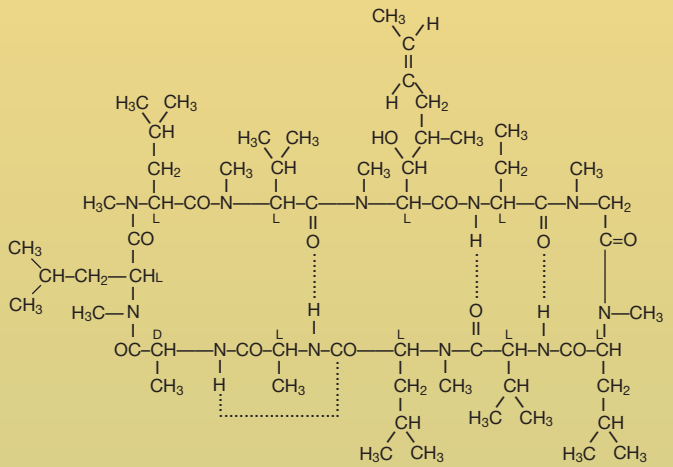
Por otra parte, la inhibición de la calcineurina por ciclosporina o tacrolimus bloquea la activación de otras enzimas como fosfatasa I, proteincinasa dependiente de AMPc y sintasa del óxido nítrico, alterando así los procesos de desgranulación y apoptosis de los leucocitos. Todavía no está claro cuál de las consecuencias de la inhibición de la calcineurina es el punto crítico para la acción inmunosupresora de estos fármacos; de hecho, se cuestiona el papel de la inhibición de IL-2 porque los ratones transgénicos que no expresan IL-2 son inmunocompetentes.

Estos fármacos también ejercen acciones sobre las células dendríticas, células que cada vez son más estudiadas como posible diana de los fármacos inmunosupresores (tabla 24-2). Alteran la capacidad migratoria de estas células, al parecer por inhibición de la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) con la consiguiente disminución en la producción de PGE_2, que es una importante inductora de la migración, y por inhibición de la actividad de proteínas transportadoras MDR1y MRP1. Además suprimen la expresión de las subunidades PA28-α y PA28-β reguladoras del proteasoma 20S, pero se desconoce si esto puede contribuir al efecto inmunosupresor. Los efectos sobre la maduración son controvertidos y en todo caso moderados, inhiben la producción de TNF, IL-12p70 e IFN-α. En pacientes con trasplante renal y tratados con ciclosporina tras linfopenia inducida con alemtuzumab (anti-CD52), se aprecia durante la fase de reconstitución inmunitaria la génesis de linfocitos T anérgicos para los aloantígenos. Este efecto se atribuye a la ciclosporina, es decir, que la ciclosporina de alguna manera interfiere en la comunicación APC-T, alterando la señal de coestimulación, o bien es capaz de bloquear la activación de la célula dendrítica, antes explicada (v. apartado I, 4).

Lo que se observa como consecuencia de las acciones moleculares de ciclosporina y tacrolimus es la inhibición de la respuesta inmune celular: inhiben la proliferación de linfocitos T CD4+ inducida por mitógenos o por antígenos alogénicos, inhiben la reacción mixta de linfocitos y la generación de células T citotóxicas (fig. 24-1). Así se comprende que estos fármacos amortigüen o supriman respuestas citotóxicas directamente mediadas por células, como rechazo de injertos y trasplantes, reacciones de injerto contra huésped en los casos de trasplante de médula ósea y algunas enfermedades autoinmunes. El tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina para inhibir la producción de IL-2 e IFN-γ y la activación de las células T, lo que explica las diferencias de dosis de ambos fármacos (v. apartado 1.5).

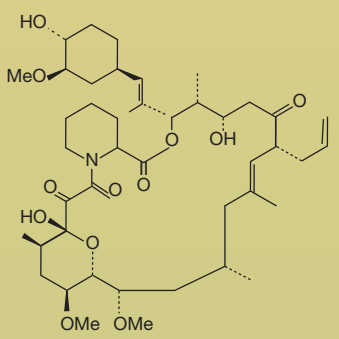
En menor medida pueden inhibir la inmunidad humoral, al inhibir la activación de linfocitos Th2 o inhibiendo directamente la activación dependiente de calcio de los linfocitos B. Estos dos fármacos pueden diferir en sus efectos sobre la inmunidad humoral y el patrón de expresión de citocinas de las células Th2. Por otra parte, la sensibilidad de los linfocitos a la acción de estos fármacos puede variar de unos pacientes a otros.

El acceso a la molécula de calcineurina requiere la unión de estos fármacos con la inmunofilina correspondiente como paso previo, de tal manera que allá donde no haya ciclofilina o FKBP12 no se va a producir el efecto inhibidor, aunque exista calcineurina. De hecho la inhibición de la calcineurina puede variar de unos tejidos a otros e incluso entre distintos compartimentos intracelulares, dependiendo de la disponibilidad y concentración local de inmunofilinas. Estas diferencias podrían estar relacionadas con otros efectos no inmunológicos que los inhibidores de la calcineurina tienen sobre diferentes tejidos.

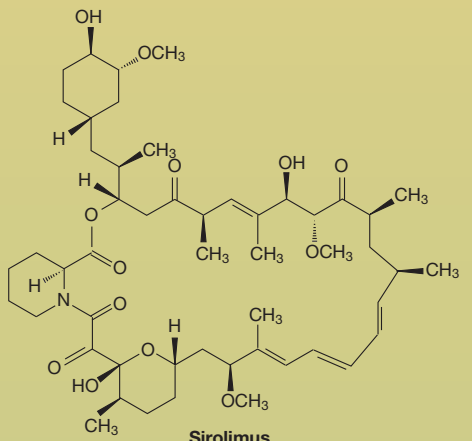


Ciclosporina A

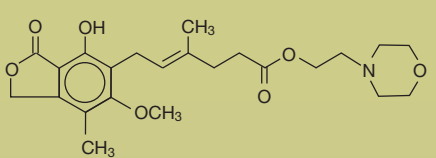
L y D indican las formas de levorrotación y dextrorrotación de cada aminoácido de la molécula



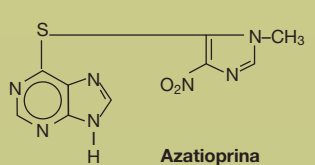
Tacrolimus



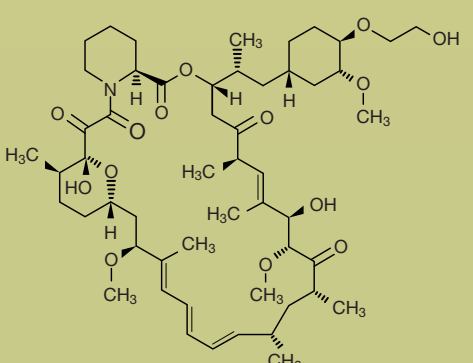
Sirolimus



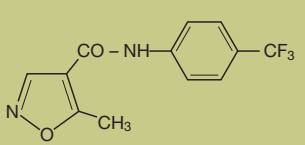
Micofenolato de mofetilo



Azatioprina



Everolimus



Leflunomida

Figura 24-3. Estructura de fármacos inmunosupresores.

Tabla 24-2. Efectos de los fármacos inmunosupresores sobre las propiedades de las células dendríticas (DC)

Fármaco	Diferenciación		Captación de Ag		Fenotipo		Citocinas				Muerte celular	Cantidad de DC en tejidos
	LC	IntDC	MP	MRE	CS	MHC-II	IL-10	IL-12	TNF	IFN-α		
Ciclosporina A			0	–/0	0/–	0	0/+	0/–	–	–	0	Timo
Corticoides	+	–	+	+	–	–/0	+	–	–	–	+	Bazo
Micofenolato		0			–	–					0	
Sangliferina A		0			0	0		–			0	
Sirolimus			–	–	–/0	–/0	–	–/0			+/–	Bazo y MO
Tacrolimus			0	0	0	0	0	0/–	–		0	

CS: expresión de moléculas coestimuladoras; IFN-α: interferón alfa; IL-10: interleucina 10; IL-12: interleucina 12; IntDC: células dendríticas mieloides o intersticiales; LC: células de Langerhans; MHC-II: moléculas tipo II del sistema mayor de histocompatibilidad; MP: macropinocitosis; MRE: endocitosis mediada por receptor de manosa; TNF: factor de necrosis tumoral.
De Hackstein y Thomson, 2004.

Parece que las reacciones adversas de carácter renal, hepático, metabólico y cardiovascular están relacionados con la acción inmunosupresora, aunque todavía no se conocen bien los mecanismos moleculares.

Ambos fármacos desarrollan nefrotoxicidad que se relaciona con el efecto inmunosupresor y se piensa que podría depender de la inhibición de la calcineurina. Al administrar ciclosporina para producir daño renal, en ratas, se estimulan componentes de la inmunidad innata: aumento de la expresión de TLR2, TLR4, TNFα, y aumento del número de células dendríticas maduras. Estos cambios, que se ven potenciados al asociar angiotensina II e inhibidos en presencia de losartán, pueden indicar una participación de la inmunidad innata en el desarrollo del daño renal por ciclosporina. El tacrolimus estimula la regeneración del tejido hepático en animales con hepatectomía parcial, efecto que se bloquea administrando IL-1α e IL-2, por lo que se considera relacionado con el mecanismo de acción. La ciclosporina, sin embargo, no tiene este efecto, y el tacrolimus tampoco produce regeneración en la nefrectomía parcial o en la resección intestinal. Ambos alteran el metabolismo de la glucosa y pueden producir diabetes mellitus, aunque es más frecuente con tacrolimus, al que se atribuye un efecto tóxico sobre el páncreas endocrino relacionado con la localización selectiva de FKBP12 y calcineurina en los islotes con respecto al tejido acinar. En relación con el metabolismo de los lípidos, aumentan las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), en general la ciclosporina en mayor proporción que el tacrolimus. La arteriopatía coronaria asociada con el trasplante, que se desarrolla en pacientes con trasplante cardíaco, comienza en el endotelio, con una disfunción endotelial que se atribuye a la liberación transcardíaca de IL-6, aumento de la expresión génica de las moléculas inhibidoras de la sintasa del óxido nítrico (iNOS) y la disminución de la expresión génica de la sintasa del óxido nítrico de origen endotelial (eNOS). El daño endotelial estimula la formación de anticuerpos antiendotelio, cuya presencia se ha relacionado con la coronariopatía asociada con el trasplante.

1.3. Características farmacocinéticas

Se resumen en la tabla 24-3. Ambos fármacos pueden administrarse por vía oral o intravenosa, aunque se prefiere la administración oral, siempre que sea posible, porque los preparados intravenosos contienen derivados de aceite de castor que, por esta vía, pueden originar reacciones anafilactoides. La absorción oral se produce en el tramo proximal del intestino delgado, es incompleta y presenta una gran variabilidad interindividual, sobre todo porque experimentan meta-

Tabla 24-3. Datos farmacocinéticos de los inmunosupresores de uso más frecuente

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	$T_{máx}$ (h)	V_D (L/kg)	Índice sangre/plasma	Semivida de eliminación (h)	Metabolismo[a]	Niveles en sangre	
							C_0	C_2
Ciclosporina	20-60	1,5-2	3-5	2-10	8-27	CYP3A4 (99%)	50-350 µg/L	0,5-2,0 mg/L
Tacrolimus	20-25	1,5-3	18,5	10-35	12-20	CYP3A4 (99%)	3-15 µg/L	—
Sirolimus	11-20	0,5-3	5,6-16,7	36	60	CYP3A4 (> 90%)	2-20 µg/L	—
Everolimus	16	0,5-1,8	—	Elevado	25	CYP3A4 (> 90%)	3-15 µg/L	—
Ácido micofenólico[b]								—
MMF	80-90%	0,5-1,5	0,8-1,6	—	11	Glucuronidación	1-3,5 mg/L (en suero o plasma)	—
MPS	72%	2-2,5	0,8-1,6	—	8-16			

[a] La disfunción hepática aumenta la exposición al fármaco.
[b] La insuficiencia renal grave aumenta la fracción libre.

bolismo presistémico por el CYP3A4 en la mucosa intestinal y porque son sustratos de la glucoproteína P de membrana (producto del gen de resistencia múltiple MDR-1) que a nivel intestinal origina un aclaramiento oral de estos fármacos, variable para los distintos individuos, lo que contribuye a explicar la variabilidad interindividual en la cinética de absorción.

La fórmula oral de ciclosporina es una microemulsión de ciclosporina dispersa en una mezcla de propilenglicol (solvente hidrófilo), mono, di y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo), aceite de castor que actúa como surfactante y DL-tocoferol que actúa como antioxidante. Una vez ingerido, forma micromicelas que pueden ser absorbidas aunque no haya secreción biliar, a diferencia de la antigua formulación cuya absorción dependía estrictamente de la existencia de bilis. Con ello ha aumentado la biodisponibilidad oral y se ha reducido la variabilidad intra e interindividual en los parámetros de absorción. La presencia de alimentos puede disminuir tanto la velocidad como la cantidad absorbida, sobre todo con comidas copiosas, ricas en grasas o hidratos de carbono; en general, se recomienda que se tome 1 h antes o 2 h después de la comida, pero sobre todo que se haga siempre de la misma manera. Los pacientes con sonda nasogástrica pueden recibir el contenido de las cápsulas o la solución por esta vía, alcanzándose concentraciones adecuadas en sangre. La influencia de la comida es mayor en los pacientes con diabetes mellitus. También se está probando, para el tacrolimus, la eficacia de la vía sublingual como alternativa a la vía intravenosa para situaciones de mala absorción, como la de los pacientes con fibrosis quística y trasplante de pulmón.

Existen presentaciones genéricas de ciclosporina y de tacrolimus. Debido al estrecho margen de concentraciones plasmáticas en el que se manejan estos fármacos y a la variabilidad intraindividual, se deben evitar cambios de formulación sin control médico y de las concentraciones sanguíneas. También se ha desarrollado una formulación de liberación retardada de tacrolimus (MR4) que permite administrar la dosis diaria en una única toma cada 24 h.

El polimorfismo del CYP3A4 influye sobre la biodisponibilidad oral de estos fármacos: los individuos portadores de la variante alélica *1B en el genotipo del CYP3A4 muestran un aclaramiento oral mayor que los que portan el genotipo salvaje *1.

En la sangre se distribuyen rápidamente entre las células sanguíneas (60-90%) y el plasma, de tal modo que la concentración en sangre total puede llegar a ser de 2 a 35 veces superior a la concentración plasmática; en plasma, sólo el 1-2% está en forma libre y el 98-99% unido a proteínas. La ciclosporina se une fundamentalmente a lipoproteínas y el tacrolimus a albúmina y α_1-glucoproteína. Gracias a su liposolubilidad se distribuyen ampliamente por el organismo y en algunos tejidos alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas: hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo, pulmón, páncreas y médula ósea. Atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria.

Se metabolizan casi por completo en el hígado y, en menor grado, en el riñón y la mucosa gastrointestinal, mediante oxidación por CYP3A4. Los metabolitos más importantes para la ciclosporina son AM1 (70%), AM4N (21%) y AM9 (7,5%); del tacrolimus no se conocen todos sus metabolitos, pero el que predomina es el 13-*O*-desmetil-tacrolimus. Se excretan en su mayor parte por vía biliar, el 99% en forma de metabolitos. Por la orina se elimina el 2-6% de la dosis, pero sólo el 1-0,1% en la forma original. El grado de función hepática condiciona la eliminación del fármaco, por lo que, en situación de disfunción hepática, será necesario ajustar la dosis y el intervalo de administración. Se excretan en la leche, y aunque no se han detectado concentraciones en sangre de los lactantes de madres que recibían ciclosporina, se estima que un lactante puede recibir del orden de 100 µg/kg/día de ciclosporina o 0,06 µg/kg/día de tacrolimus.

Monitorización: debido a la variabilidad intra e interindividual de la farmacocinética de estos fármacos y a su estrecho intervalo terapéutico, se recomienda la monitorización de sus concentraciones, habiéndose establecido, por consenso, la determinación en sangre total con técnicas específicas.

Para la ciclosporina, las concentraciones deseables en el nivel valle (C_0) fluctúan entre 50 y 350 µg/L, dependiendo de la fase postrasplante, de la pauta inmunosupresora, del tipo de trasplante y de la técnica analítica que se utilice (tabla 24-3). El valor predictivo de la concentración valle sobre la evolución clínica (rechazo y toxicidad) es insuficiente, por lo que el ajuste de la dosis debe basarse, además, en la valoración de otros parámetros clínicos. Las diferencias en la capacidad de absorción determinan gran parte de la variabilidad intra e interindividual en el grado de exposición al fármaco, de tal forma que pacientes con niveles valle similares tienen valores muy dispares en el área bajo la curva (AUC) del período 0-4 h posdosis. Se ha comprobado que el AUC_{0-4} tiene valor para predecir el riesgo de rechazo en el período inmediato postrasplante y que el nivel a las 2 h de la dosis (C_2) refleja adecuadamente el AUC_{0-4}. Los estudios prospectivos, de monitorización del tratamiento con C_2, demuestran que es necesario alcanzar valores de 1.000-1.500 µg/L para prevenir el rechazo en esta fase. Se deberá aumentar la dosis, utilizar la vía intravenosa o valorar otras pautas en los pacientes que no alcancen dichos valores de C_2 a los 3-5 días postrasplante. La monitorización de C_2 y C_0 se utiliza como método de apoyo al control del tratamiento. Paralelamente se han desarrollado métodos de evaluación de carácter farmacodinámico (actividad de la calcineurina) y pruebas de evaluación del grado de inmunosupresión (concentración de trifosfato de adenosina intracelular en linfocitos TCD4+, citocinas intracelulares o solubles, fenotipo de linfocitos T por citometría de flujo, etc.) para complementar la monitorización y llegar a individualizar la dosis con mayores garantías de eficacia y seguridad, a corto y a largo plazo.

En el caso del tacrolimus, la correlación de la concentración predosis (C_0) con el AUC se considera aceptable y se utiliza este nivel como referencia para el ajuste de la dosis. Se deberá mantener entre 10 y 15 µg/L inicialmente y más adelante se reduce a 5-10 µg/L. Estos intervalos de concentración pueden reducirse en determinadas pautas inmunosupresoras que realizan inducción con anticuerpos anti-CD25 y asocian micofenolato para la inmunosupresión de mantenimiento.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

Aunque ambos carecen de acción mielodepresora, y en eso aventajan a los inmunosupresores citotóxicos, y no frenan el crecimiento óseo en los niños como lo hacen los esteroides

corticales, poseen otros efectos secundarios que pueden ser graves. Destaca la nefrotoxicidad que guarda relación con la dosis, lo que a veces limita la posibilidad de administrar una dosis suficientemente inmunosupresora y contraindica la asociación de los dos fármacos. Se caracteriza por una insuficiencia renal de aparición aguda o crónica, con incremento de creatinina que, en general, es de carácter reversible; afecta al 25-37% de los pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático, y puede cronificarse hasta en el 15% de los casos.

La nefrotoxicidad puede ser funcional o estructural. La funcional se manifiesta con hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipertensión y disfunción renal asociada con vasoconstricción y disminución del filtrado glomerular, pero sin cambios significativos en la biopsia del tejido renal; está mediada por la endotelina, el desequilibrio entre las prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, la inhibición de la sintasa de óxido nítrico, el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina. La estructural puede ser aguda (tubulopatía tóxica y congestión capilar peritubular) o crónica (arteriolopatía, glomerulosclerosis y fibrosis intersticial con atrofia tubular). La fibrosis intersticial se asocia con aumento de la expresión de TGF-β_1, quimocinas y osteopontina, y también se observa aceleración del proceso de apoptosis.

Se considera que la nefrotoxicidad está relacionada con el mecanismo de acción de estos fármacos, es decir, con la inhibición de la calcineurina. La isquemia, la hipertensión grave y la administración de aminoglucósidos, anfotericina B, melfalán y trimetoprima pueden favorecer la aparición de nefrotoxicidad. Para evitar o reducir la nefrotoxicidad se suele tratar con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de su receptor (ARA-II) (v. caps. 22 y 39). Tanto los IECA como los ARA-II disminuyen los niveles de TGF-β_1 y ET1. Las estatinas y el micofenolato frenan el proceso de fibrosis modificando el recambio de la matriz extracelular y bloqueando la infiltración tisular por macrófagos/monocitos. Si la reducción de la dosis comporta riesgo de rechazo, deberá reforzarse el tratamiento con otros inmunosupresores que no sean nefrotóxicos ni potencien la nefrotoxicidad de estos fármacos. De hecho, la asociación con micofenolato ha reducido la incidencia tanto de insuficiencia renal como de nefropatía crónica del injerto.

Entre el 25 y el 100% de los pacientes tratados con ciclosporina, hayan recibido un trasplante o no, presentan hipertensión arterial relacionada con el desequilibrio en la reactividad vascular y la vasoconstricción renal y sistémica que estos fármacos producen; además, interrumpen el ritmo circadiano de control de la presión arterial y no permiten el descenso nocturno de la presión arterial, lo que supone un mayor riesgo para las repercusiones orgánicas. Se considera relacionada con la dosis, en general se presenta asociada a retención de sodio y líquidos en los pacientes sometidos a trasplantes, no así en voluntarios sanos, y es independiente de la existencia de nefropatía, aunque con frecuencia coexisten; es controlable con dihidropiridinas, β-bloqueantes y más tardíamente diuréticos e IECA. La incidencia de hipertensión arterial es similar para ambos fármacos, pero la incidencia de casos graves es mayor con ciclosporina. En pacientes con trasplante cardíaco se han descrito casos de hipertrofia miocárdica y alteraciones coronarias con cuadros de angina que se consideran directamente asociados con el trasplante, pero no está claro el papel de estos fármacos.

Pueden aparecer síntomas neurológicos; los más frecuentes son: temblor, cefalea, insomnio y parestesias. Durante la primera semana de tratamiento puede aparecer sensación de quemazón en manos y pies. Con tacrolimus son más frecuentes el temblor (35-56%) y las parestesias (14-40%). Con menor frecuencia aparecen cuadros más graves, como convulsiones, que pueden terminar en paro respiratorio; su tratamiento es el convencional con anticonvulsivantes. La presencia de hipomagnesemia, hipertensión arterial, dosis altas de corticoides, nefrotoxicidad e hipocolesterolemia son factores que contribuyen al desarrollo de convulsiones. Otros cuadros neurológicos menos frecuentes son neuropatía periférica, confusión, desorientación, ataxia, afasia, mutismo, ceguera cortical, alucinaciones, psicosis, coma, mielinólisis pontina y extrapontina.

Los inhibidores de la calcineurina disminuyen la secreción de insulina y aumentan la glucemia, dando lugar a cuadros de diabetes mellitus que requieren tratamiento y son más frecuentes con tacrolimus (el 33% frente al 26% con ciclosporina). El mecanismo no está bien definido y se considera que la resistencia a la insulina es un mecanismo común a ambos fármacos, efecto que se potencia con los glucocorticoides y que puede desaparecer al retirar los esteroides y reducir la dosis del inmunosupresor; por otra parte, el tacrolimus se considera tóxico para las células β pancreáticas. También alteran el metabolismo de los lípidos, en menor proporción el tacrolimus, con aumento del colesterol y los triglicéridos.

Pueden producir hepatotoxicidad con elevaciones ligeras de transaminasas, más frecuente con ciclosporina, y alteraciones gastrointestinales, en general, más frecuentes con tacrolimus, en particular la diarrea. Otras alteraciones metabólicas son hiperpotasemia e hipomagnesemia.

La ciclosporina produce hipertricosis (15-20%) e hiperplasia gingival, que responde al tratamiento con roxitromicina.

Aunque por sí mismos no son mutágenos, se han descrito casos de tumores, particularmente linfomas y alteraciones linfoproliferativas (1-1,5%), que se atribuyen al efecto inmunosupresor, igual que el aumento del riesgo para presentar infecciones.

En animales no son teratógenos y la experiencia en mujeres (1.000 embarazos con ciclosporina, 200 con tacrolimus) permiten considerarlos no teratógenos. El uso de estos fármacos a lo largo del embarazo comporta riesgos para el feto: prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer; y para la madre: hipertensión y preeclampsia, y con tacrolimus riesgo de diabetes gestacional. Pertenecen a la *clase C* de la clasificación de la *Food and Drug Administration* norteamericana (FDA) (v. cap. 8).

Interacciones farmacológicas. Dada la frecuencia con que los pacientes que han recibido un trasplante requieren tratamiento concomitante, las interacciones representan un problema clínico importante, por lo que se debe intensificar la vigilancia del paciente y la monitorización de los niveles. En la tabla 24-4 se recogen las interacciones clínicamente relevantes.

Tabla 24-4. Interacciones de los fármacos inmunosupresores

Fármaco interfiriente	Fármaco interferido	Mecanismo de la interacción
***Interacciones entre inmunosupresores:* la suma del efecto inmunosupresor aumenta el riesgo de infecciones y el riesgo de neoplasias (no con ImTOR)**		
Ciclosporina	Micofenolato (MMF y MPS)	La ciclosporina inhibe la secreción biliar de MPAG por el transportador MRP-2 y como consecuencia disminuye la circulación enterohepática y los niveles de MPA. El aumento de MPAG en plasma desplaza al MPA de su unión a las proteínas aumentando la fracción libre de MPA
	Everolimus, sirolimus	Aumento del AUC y $C_{máx}$ por la inhibición que la ciclosporina ejerce sobre CYP3A4 y Pgp, aumentando la biodisponibilidad oral de everolimus y sirolimus. El tacrolimus apenas afecta a la farmacocinética del sirolimus o el everolimus
Corticoides	Micofenolato de mofetilo	A dosis altas los corticoides inducen la actividad de la enzima UGT y así aumentan el aclaramiento de MPA. También pueden disminuir la biodisponibilidad oral de micofenolato
Metilprednisolona/ciclosporina	Ciclosporina/metilprednisolona	Aumentan las concentraciones de ambos y hay algún caso de convulsiones. Compiten por el mismo sistema enzimático CYP3A4
Tacrolimus, sirolimus	Ciclosporina	Aumento de las concentraciones de ciclosporina por inhibición de CYP3A4 y Pgp. La ciclosporina y el tacrolimus no se pueden asociar por aumento de la toxicidad
Interacciones con otros fármacos que reducen la exposición al inmunosupresor y aumentan el riesgo de rechazo:		
Antiácidos	Mofetil micofenolato	Disminuyen la biodisponibilidad oral de MMF y disminuyen los niveles de MPA y MPAG
	Micofenolato sódico	Disminuyen el AUC y la $C_{máx}$ de MPA
Antibacterianos	Micofenolato	La destrucción de la flora bacteriana reduce el aporte de glucuronidasas, alterando la circulación enterohepática y reduciendo el AUC del MPA
Rifampicina	Micofenolato	Disminuye la exposición de MPA. Induce la actividad de la enzima UGT y del transportador MPR-2, acelera la formación de MPAG y su excreción biliar; puede que también acelere la excreción renal de MPAG
Inductores del CYP3A4: Barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina Corticoides a dosis de mantenimiento Efavirenz, nevirapina *Hypericum perforatum* Rifampicina, rifabutina	Ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	La inducción de la actividad del CYP3A4, a nivel intestinal, aumenta el aclaramiento presistémico del inmunosupresor y reduce su biodisponibilidad oral. La inducción de la actividad del CYP3A4, a nivel hepático, acelera la eliminación del inmunosupresor Ambos efectos redundan en una menor exposición al fármaco con disminución del AUC y de la $C_{máx}$
Nafcilina, sulfadimidina IV, octreótido, probucol, orlistat, ticlopidina, sulfinpirazona	Ciclosporina	Disminuyen los niveles de ciclosporina. Es posible que aceleren su metabolismo. El probucol es posible que reduzca la absorción de ciclosporina
Interacciones con otros fármacos que aumentan la exposición al inmunosupresor y aumentan el riesgo de toxicidad:		
Alopurinol, amiodarona, danazol, metiltestosterona, anticonceptivos orales, norfloxacino	Ciclosporina	Se han descrito casos de aumento de concentración. Se desconoce el mecanismo
Metoclopramida	Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	Aumenta la absorción del inmunosupresor, en relación con su efecto procinético
Inhibidores del CYP3A4: Antagonistas del calcio: verapamilo, nicardipino, diltiazem Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol Inhibidores de la proteasa: nelfinavir, indinavir, amprenavir, ritonavir Macrólidos: eritromicina, claritromicina, telitromicina Zumo de pomelo	Ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Inhiben el CYP3A4 a nivel intestinal y hepático aumentando la biodisponibilidad oral y disminuyendo la eliminación del inmunosupresor

Continúa

Tabla 24-4. Interacciones de los fármacos inmunosupresores *(cont.)*

Fármaco interfiriente	Fármaco interferido	Mecanismo de la interacción
Interacciones con otros fármacos que aumentan el riesgo de toxicidad sin modificar la farmacocinética:		
Aminoglucósidos, ciprofloxacino, vancomicina, AINE, ganciclovir, aciclovir	Ciclosporina, tacrolimus	Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad
Diuréticos ahorradores de potasio	Ciclosporina, tacrolimus	Aumenta el riesgo de hiperpotasemia
Imipenem	Ciclosporina, tacrolimus	Puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad
Interacciones del inmunosupresor sobre otros fármacos con aumento del riesgo de toxicidad:		
Ciclosporina	Atorvastatina, lovastatina	Aumenta la concentración de atorvastatina y el riesgo de rabdomiólisis. El mecanismo no está definido, la ciclosporina podría inhibir la captación hepática de atorvastatina por el transportador (OATP-C) o inhibir su metabolismo por el CYP3A4. Potencialmente puede afectar a otros inhibidores de HMG-CoA reductasa
	Caspofungina, felodipino, nifedipina, repaglinida	Aumenta la concentración. Vigilar posibles efectos adversos

Los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), los antagonistas del calcio, la eritromicina y otros macrólidos, la noretisterona y los esteroides anabolizantes (derivados androgénicos) inhiben la metabolización y facilitan la acumulación de la ciclosporina y del tacrolimus; además, el ketoconazol parece reducir su unión a la membrana del hematíe, aumentando así su nivel plasmático. En cambio, la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina inducen el metabolismo y reducen su concentración plasmática. La inducción o inhibición del CYP3A4 va a modificar la absorción de estos fármacos además de su eliminación. Los fármacos que inducen o inhiben la actividad de la glucoproteína P de membrana pueden alterar la absorción, la distribución y posiblemente la excreción. Los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar la acción nefrotóxica de los inhibidores de la calcineurina. Asimismo, la ciclosporina aumenta el riesgo de miopatía cuando se asocia con inhibidores de HMG-CoA reductasa, posiblemente mediante el aumento de la biodisponibilidad del hipocolesterolemiante. Aumenta también la concentración de fármacos antineoplásicos que se ven afectados por el gen de resistencia múltiple (daunorubicina, doxorubicina, etopósido y mitoxantrona).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

a) Trasplantes. Los anticalcineurínicos muestran su máxima eficacia en la prevención del rechazo agudo del injerto en el trasplante alogénico de órgano sólido y de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea. Son los más eficaces en la prevención del rechazo agudo pero, debido a su toxicidad, se administran asociados con otros fármacos o técnicas inmunosupresoras (glucocorticoides, azatioprina, ácido micofenólico, sirolimus, everolimus, irradiación linfoide o anticuerpos policlonales y monoclonales), con lo que se consigue reducir la dosis y el riesgo de toxicidad. Cada vez más se buscan pautas inmunosupresoras que permitan utilizar dosis mínimas de anticalcineurínico y si es posible su retirada, una vez superado el período de mayor riesgo de rechazo agudo, para evitar sus efectos a largo plazo. La ciclosporina se utiliza en los trasplantes de riñón, corazón, pulmón, hígado, intestino, páncreas y médula ósea. El tacrolimus está indicado en la profilaxis del rechazo del trasplante hepático, renal o cardíaco y en el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros fármacos inmunosupresores.

La administración de ciclosporina se puede iniciar, por vía oral, 4-12 h antes del trasplante o en el postoperatorio. La dosis de comienzo es de 8-15 mg/kg, generalmente 10 mg/kg/día, repartidos en dos tomas, cada 12 h. Posteriormente la dosis se ajusta para alcanzar un determinado nivel diana en sangre. Para evitar fluctuaciones en los niveles debe recomendarse al paciente que tome el fármaco siempre de la misma manera (horas de administración, relación con las comidas y tipo de bebida con que lo tome; en general, se recomiendan los zumos de fruta por la mejor palatabilidad, excepto el zumo de pomelo, que interacciona con la absorción de la ciclosporina. Si el trasplante está estabilizado, se disminuye la dosis de forma gradual, en función de las concentraciones sanguíneas, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg/día. Cuando se administra junto con otros inmunodepresores, pueden usarse dosis más bajas. Si hay problemas gastrointestinales, puede pasarse a la vía intravenosa, con una dosis correspondiente a la mitad o tercera parte de la oral. En el trasplante de médula ósea se recomienda la infusión intravenosa, ya que por lo común el paciente ha sido tratado intensamente con citotóxicos para deprimir la médula ósea y tolerará mal la vía oral. La dosis es de 3-5 mg/kg/día, distribuida en dos infusiones de 2-4 h de duración, cada 12 h. Al cabo de 2 semanas se pasa a la vía oral, administrando una dosis diaria 2 veces mayor que la intravenosa. Se debe mantener durante 3-6 meses, ajustándose a un intervalo de concentraciones sanguíneas (C_0) de 150-250 µg/L.

El tacrolimus se inicia por vía oral o sonda nasogástrica (0,05-0,1 mg/kg/12 h), habitualmente a las 6 h de realizar el trasplante; si no es posible, se infunde por vía intravenosa en perfusión continua (0,01-0,05 mg/kg/24 h). La evolución del paciente y de las concentraciones de tacrolimus en sangre determinará la dosis de mantenimiento posterior. Se considera terapéutica una concentración plasmática de 0,5-2 µg/L, que equivale a 5-20 µg/L en sangre total. Si previamente era tratado con ciclosporina, ésta debe suspenderse 12-24 h antes de la administración de tacrolimus. Se utilizan dosis más bajas en el trasplante cardíaco y en el hepático que en el renal. En general, los niños necesitan dosis más altas que los adultos.

b) Enfermedades autoinmunes. En la *uveítis* intermedia o posterior en fase activa, de naturaleza no infecciosa y resistente a los corticoides, la ciclosporina mejora la agudeza visual y reduce el proceso inflamatorio ocular con dosis de 5-7 mg/kg/día. Estas dosis deben reducirse en la terapia de mantenimiento a la dosis mínima eficaz, vigilando la evolución de la función renal. También puede ser útil para tratar la *uveítis de la enfermedad de Behçet*. La *psoriasis grave* que no responde al tratamiento convencional puede tratarse con dosis bajas de ciclosporina, inicialmente 2,5 mg/kg/día, que pueden duplicarse al mes si no ha habido mejoría; si el paciente no obtiene respuesta a las 6 semanas, debe retirarse el fármaco. La ciclosporina sola o asociada con glucocorticoides está indicada en el *síndrome nefrótico* secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria, o glomerulonefritis membranosa, en pacientes resistentes o que no toleran los glucocorticoides. No debe excederse la dosis de 5 mg/kg/día. El tratamiento de la *artritis reumatoide* asocia la ciclosporina a dosis bajas (3-5 mg/kg/día) con glucocorticoides y/o antiinflamatorios no esteroideos, también a dosis bajas, siendo preciso esperar 6-12 semanas para valorar su eficacia, debiendo suspenderse la ciclosporina si tras 6 meses de tratamiento no se ha obtenido respuesta. En la *dermatitis atópica* grave se pueden administrar 2,5-5 mg/kg/día durante un máximo de 8 semanas. En la *enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)* se utiliza la ciclosporina para el tratamiento de los brotes que no responden a otros tratamientos. Si es posible, se administra por vía oral; si no, por vía intravenosa, a dosis que permitan alcanzar niveles valle de 300 µg/L, la primera semana de tratamiento. La dosis se reduce posteriormente si el paciente ha respondido, manteniendo valores de 150-200 ng/mL, durante 3-6 meses. La dosis se reduce de forma gradual hasta retirar el fármaco, que podrá ser utilizado en el tratamiento de nuevos brotes.

El tacrolimus ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la *psoriasis* y la *uveítis,* y probablemente tenga una eficacia similar a la ciclosporina en éstas y otras enfermedades autoinmunes. En la actualidad se está evaluando su utilidad en el *síndrome nefrótico* resistente a esteroides y dependiente de esteroides. Existe un preparado para administración tópica cutánea que está indicado en la *dermatitis atópica;* se debe aplicar una capa fina sobre las áreas afectadas, 2 veces al día, retirando el tratamiento una semana después de la desaparición de las lesiones.

2. Glucocorticoides

Su farmacología fundamental y propiedades se describen en el capítulo 52.

2.1. Acción inmunosupresora

Las acciones inmunosupresoras de los corticoides son probablemente la expresión neta de los variados efectos que producen sobre las células de la cadena inmunitaria: *a)* alteran la cinética de circulación de los diversos leucocitos, inhibiendo la migración monolinfocitaria al tejido inflamado; *b)* modifican la capacidad funcional propia de determinados leucocitos efectores de la respuesta inmunitaria, y *c)* actúan sobre diversos mediadores solubles de la inflamación (fig. 24-2).

La alteración de la cinética leucocitaria y sus mecanismos son analizados más extensamente en el capítulo 52. Los corticoides provocan neutrofilia, linfocitopenia, monocitopenia y eosinopenia, debido a su acción sobre las moléculas de adhesión y sus receptores, que se hallan tanto en las células implicadas en la respuesta inmunitaria (específicas y no específicas del antígeno) como en las células endoteliales. Inhiben la diferenciación y la maduración de las células dendríticas (tabla 24-2), con lo que disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, IL-12p70 y TNF y, de manera indirecta, favorecen las funciones de endocitosis y captación de antígenos, propias de las células inmaduras. Los corticoides actúan sobre linfocitos T, especialmente del subtipo CD4, y a dosis elevadas llegan a afectar también la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B. Inhiben tanto la producción como la acción de la IL-2 en los linfocitos T-CD4$^+$, inhibiendo así la proliferación de linfocitos T provocada por antígenos. Los linfocitos T-CD8$^+$ y los linfocitos B son menos sensibles a la acción de los glucocorticoides.

La acción crítica del esteroide parece que reside en inhibir la interacción APC-linfocito bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y TNF-α por las células presentadoras de antígeno (fig. 24-2); en ausencia de IL-1, disminuye la capacidad del linfocito T activado por el antígeno para liberar IL-2, citocina esencial en la activación de los linfocitos B, linfocitos Tctl y células NK. Los glucocorticoides pueden provocar apoptosis en diferentes etapas de la diferenciación linfocitaria, tanto en estadios inmaduros como tras activación.

Mecanismos moleculares. El glucocorticoide, unido a su receptor citosólico, migra al interior del núcleo, donde se fija en deteminados *loci* del ADN conocidos como «elementos de respuesta glucocorticoide» formando el complejo «GRE». Este complejo modula la transcripción de genes específicos y además la expresión postranscripcional de ciertos genes. En las células presentadoras de antígeno hemos visto que afecta la expresión génica de IL-1, IL-6 y TNF-α; en la célula T activada, el complejo GRE bloquea la transcripción génica de la IL-2, ya que fija los factores nucleares NF-AT$_c$/NF-AT$_p$ y NF-AT$_n$/AP-1 activadores e impide su interacción con los elementos de potenciación AP-1. Recientemente se ha comprobado que los glucocorticoides inhiben la migración hacia el núcleo del factor *kappa* B (NFκB), factor fundamental para la transcripción génica de un espectro amplio de citocinas. Esta acción depende de la inducción de la transcripción del gen IκBα con el correspondiente aumento de la proteína IκBα que atrapa el factor nuclear FNκB en forma de complejo inactivo a la altura del citoplasma.

2.2. Aplicaciones clínicas

Los glucocorticoides tienen un doble papel, profiláctico y terapéutico, en el *trasplante* de órganos. En la prevención del

rechazo y de la enfermedad del injerto contra el huésped, los glucocorticoides entran a formar parte de la terapia combinada en asociación con ciclosporina-tacrolimus y/o azatioprina-micofenolato mofetilo y/o sirolimus-everolimus. La dosis de prednisona en el momento del trasplante es de 50-100 mg/día y la de mantenimiento, de 10-20 mg/día. Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis elevadas (500 mg/día) de metilprednisona por vía intravenosa, durante 3-6 días. Debido a las complicaciones asociadas con la utilización crónica de glucocorticoides, estos fármacos no se suelen emplear en tratamientos a largo plazo. La budesonida en formulación oral puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped de localización intestinal, consigue una acción local minimizando los efectos sistémicos, como ocurre con su utilización en la enfermedad inflamatoria intestinal cuando existe afectación de íleon y/o colon ascendente.

Enfermedades autoinmunes. La dosis de prednisona en la *trombocitopenia* es de 0,5 mg/kg/día, aunque en los casos graves de *trombocitopenia idiopática* se puede empezar con 1-1,5 mg/kg. En las *anemias hemolíticas* con prueba de Coombs positiva, la prednisona se administra inicialmente a la dosis de 1 mg/kg/día. En ambos casos se reducen las dosis al mejorar la evolución, empleándose dosis mucho menores de mantenimiento. En la *miastenia gravis*, muchos autores prefieren empezar el tratamiento con esteroides y utilizar los anticolinesterásicos sólo de forma complementaria (v. cap. 14); al comenzar el tratamiento, puede observarse agravamiento de la debilidad, por lo que se debe iniciar con dosis pequeñas de prednisona (25 mg/día) y aumentarlas lentamente; otros prefieren empezar en la forma de terapia alternante, a la dosis de 50-100 mg en los días de aplicación, para ir disminuyendo después poco a poco. En el *lupus eritematoso sistémico* sólo están indicados los corticoides en los casos graves con nefritis o afectación grave del sistema nervioso central; se emplea la prednisona, a una dosis inicial de 60-80 mg/día, asociada a ciclofosfamida o a micofenolato; una vez alcanzada la respuesta clínica, se reduce lentamente la dosis, llegando a una dosis de mantenimiento de entre 5 y 20 mg/día. Cuando existe serositis (pleuritis o endocarditis), se recomienda la mitad de la dosis (30-40 mg/día).

En la *artritis reumatoide*, inicialmente producen una mejoría espectacular de la sintomatología, pero no retrasan el avance de la enfermedad y sus muchos efectos adversos no compensan la mejoría inicial. Sólo están indicados: *a)* en enfermedad agresiva de curso progresivo a pesar del empleo de otros fármacos, y *b)* cuando se inicia el tratamiento con fármacos de acción lenta (v. cap. 23), y es preciso aliviar los síntomas hasta que estos fármacos ejerzan su efecto; en estos casos no conviene pasar de 7,5 mg de prednisona al día o de 10-15 mg en forma alternante.

3. Inhibidores de la proteincinasa C

La **AEB-071** es una molécula inmunosupresora en fase de investigación clínica, capaz de bloquear la activación inicial de los linfocitos gracias a que inhibe de manera selectiva la proteincinasa C (PKC). Las PKC median señales intracelulares en los linfocitos, incluyendo la activación de los linfocitos T y B. La presencia de PKCθ se restringe a los linfocitos T donde media la activación de los factores de transcripción *proteína activadora* PA1 y FNκB dando paso a la subsiguiente producción de IL-2. AEB-071 inhibe las diversas isoformas de PKC bloqueando la activación del linfocito T y la producción de IL-2, siendo mínimos sus efectos sobre el factor nuclear de los linfocitos T activados (NF-AT) o la proliferación celular inducida por citocinas o por el factor de crecimiento celular. Es decir, su mecanismo de acción difiere del de los inhibidores de la calcineurina y, aunque se desconoce si tiene potencial nefrotóxico, se está desarrollando como una posible alternativa a los inhibidores de la calcineurina en las pautas inmunosupresoras en el trasplante. En fase preclínica se han estudiado dosis subterapéuticas de AEB asociadas a distintos inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, micofenolato sódico, FTY720) en trasplante renal en primates y se ha observado un aumento de la supervivencia del injerto. Es un fármaco de administración oral que, en voluntarios sanos, muestra una cinética lineal en el rango de dosis de 25 a 200 mg; el nivel valle se correlaciona con el AUC, y presenta una correlación dosis-respuesta, utilizando como marcador de respuesta la concentración de receptor soluble de IL-2.

B. FÁRMACOS QUE INHIBEN LAS SEÑALES DE PROLIFERACIÓN

1. Fármacos inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus

1.1. Origen y características químicas

Son macrólidos de estructura similar a la del tacrolimus (fig. 24-3); el **sirolimus** o la **rapamicina** es producido por *Streptomyces hygroscopicus;* el **everolimus** es el análogo 40-O-[2-hidroxietil]-rapamicina. La rapamicina es una molécula liposoluble e hidrófoba, muy inestable en soluciones acuosas, lo que ha hecho compleja la preparación de formas medicamentosas.

1.2. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Son fármacos con actividad inmunosupresora y antiproliferativa. A diferencia de los inhibidores de la calcineurina, que interfieren las fases iniciales de la activación de los linfocitos (bloquean la progresión G_0-G_1 del ciclo celular), afectan a fases ulteriores impidiendo que las células progresen de la fase G_1 a la fase S. *In vitro* bloquean la proliferación dependiente e independiente de Ca^{2+} de los linfocitos T, sin afectar de manera directa a la transcripción génica de citocinas. En linfocitos B inhiben la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas y en células no inmunológicas (fibroblastos, células endoteliales o hepatocitos) inhiben la producción de factores de crecimiento.

Con respecto a sus acciones sobre las células dendríticas (tabla 24-2), la rapamicina: *a)* suprime la expansión celular inducida por factores de crecimiento sin afectar a la diferenciación; *b)* inhibe los procesos de macropinocitosis y de endocitosis mediada por receptores de manosa, es decir, altera la captación de antígenos, efectos que requieren la

interacción del fármaco con su receptor FKBP12; *c)* inhibe la expresión de PA28, unidad reguladora del proteasoma 20S; *d) in vitro* inhibe la maduración inducida por IL-4, *in vivo* inhibe la expresión de moléculas co-estimuladoras y la producción de IL-12p70 y TNF, así suprime la activación del linfocito T por la célula dendrítica, y *e)* induce la muerte celular por apoptosis. La acción conjunta sobre dendríticas y linfocitos T probablemente aporte mayor eficacia inmunosupresora a estos fármacos que si sólo actuaran sobre uno de los dos tipos celulares.

A la altura del citoplasma se unen al mismo tipo de inmunofilinas que el tacrolimus (FKBP), formando un complejo que se une a mTOR, molécula relacionada con la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K), e inhiben su actividad (fig. 24-2). La estimulación del receptor de la IL-2 o de los receptores de los factores de crecimiento celular pone en marcha la cascada de la PI3K que conduce a la activación de Akt o proteincinasa B, que directamente va a activar a mTOR. Una vez activada, mTOR regula una serie de proteínas implicadas en la traducción del ARNm (la proteína *4E-BP1* que fija al factor eucariótico 4E: *eIF-4E,* la *p70S6k:* cinasa serina/treonina que fosforila la proteína S6 del ribosoma y el factor eucariótico *eIF4GI* de inicio de la traducción), promoviendo la síntesis proteica necesaria para la proliferación celular. La inhibición de la actividad de mTOR bloquea todos estos procesos de traducción.

Se considera que el efecto antiproliferativo junto a la capacidad para inhibir la expresión de TGF-β y VEGF, pueden explicar el efecto antitumoral observado tanto en animales de experimentación como en pacientes trasplantados tratados con l*mTOR* como terapia inmunosupresora. Hay datos que sugieren que el sirolimus puede inhibir la proliferación de las células infectadas por el virus de Ebstein-Barr obtenidas de pacientes con enfermedad linfoproliferativa secundaria al uso de inmunosupresores.

Las diferencias en el mecanismo de acción con respecto a los inhibidores de la calcineurina les confiere un perfil de efectos secundarios diferente, lo que permite la asociación de estos dos grupos de fármacos para potenciar el efecto inmunosupresor sin que aumenten los efectos secundarios.

1.3. Características farmacocinéticas

Presentan muchas similitudes con el tacrolimus (tabla 24-3). Son fármacos que se absorben por vía oral, aunque su biodisponibilidad es baja y variable debido a que la absorción intestinal es incompleta, disminuye en presencia de alimentos, y sufren aclaramiento presistémico por metabolismo intestinal y hepático por el CYP3A4 y por ser sustratos de la glucoproteína P. La administración simultánea de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad. En sangre se encuentran en su mayor parte en los eritrocitos, solamente el 3,1% del sirolimus es plasmático y de éste sólo el 2,5% circula en forma libre. La distribución a tejidos es amplia gracias a su liposolubilidad y a la amplia distribución de inmunofilinas capaces de fijar estos fármacos. Se concentran en algunos tejidos (páncreas, riñón, bazo, pulmón, cerebelo), y se ha observado un aumento de la distribución en presencia de ciclosporina. En el hígado son ampliamente metabolizados por CYP3A4, dando lugar a metabolitos inactivos que en su mayor parte se excretan por la bilis y en menor proporción (2,2%) por la orina. El aclaramiento es mayor en niños, por lo que pueden requerir dosis más altas, y disminuye en presencia de enfermedad hepática, en cuyo caso se deberá reducir la dosis.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

Los efectos adversos son variados dado que la vía mTOR-p70S6cinasa es común a múltiples líneas celulares. La mayoría se relacionan con los niveles del fármaco. Con frecuencia producen hipertrigliceridemia (51%), hipercolesterolemia (44%), trombocitopenia (37%) y leucopenia (39%). También puede aparecer anemia. Estos efectos son reversibles y están relacionados con el grado de exposición al fármaco; por lo tanto, cabe esperar que desaparezcan al reducir la dosis. Si es preciso, la hipercolesterolemia puede tratarse con pravastatina, que tiene menos riesgo de interacción con el sistema del citocromo P450; la hipertrigliceridemia, que es más difícil de controlar, se puede tratar con gemfibrocilo. Además, producen alteraciones gastrointestinales en forma de diarrea y con menos frecuencia hepatotoxicidad (aumento de GOT), angioedema, linfedema, y reacciones cutáneas y de la mucosa oral. En asociación con anticalcineurínicos potencian su nefrotoxicidad, por lo que se reducirán las dosis del anticalcineurínico. Es posible que el sirolimus aumente el riesgo de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos porque inhiba la glucoproteína P en el túbulo renal, haciendo que aumente el acceso de ciclosporina o tacrolimus al parénquima renal.

El sirolimus y everolimus pueden diferir la función del injerto renal por su efecto antiproliferativo que retrasa la recuperación de la necrosis tubular aguda y también pueden producir proteinuria. Otros efectos frecuentes son linfocele postrasplante renal (16-23%) y retraso en la cicatrización de las heridas, que también se atribuye a su efecto antiproliferativo. En ensayos clínicos realizados con sirolimus en trasplante pulmonar se han producido dehiscencias en la suturas bronquiales y en trasplante hepático trombosis de la arteria hepática y pérdida del injerto, motivo por el que estos fármacos no están indicados para trasplante hepático o pulmonar como inmunosupresión inicial, pero se admite su uso posteriormente cuando, por toxicidad de otros inmunosupresores, sea necesario recurrir a los inhibidores de *mTOR.* Rara vez pueden producir pancreatitis, neumonitis intersticial, microangiopatía trombótica y anemia hemolítica.

Interacciones: por el hecho de ser sustratos del CYP3A4 y del sistema de transporte de la glucoproteína P, están potencialmente expuestos al mismo tipo de interacciones que tacrolimus y ciclosporina, con los fármacos inhibidores o inductores de estos sistemas (tabla 24-4). Es conveniente controlar las concentraciones sanguíneas del fármaco y ajustar la dosis acorde con ellas. La ciclosporina aumenta la biodisponibilidad oral de estos fármacos, así como sus concentraciones en tejidos. La administración conjunta de ciclosporina y sirolimus aumenta la exposición a ambos fármacos, por lo que su administración se ha de separar 4 h. Sin embargo, el tacrolimus se puede administrar al mismo tiempo que el sirolimus porque, debido a que sus dosis son del orden de 100 veces menores que las de ciclosporina, no presenta este tipo de interacción.

1.5. Indicaciones terapéuticas

El sirolimus se utiliza en la prevención del rechazo del trasplante renal, en asociación con ciclosporina y corticoides durante los dos o tres primeros meses. Posteriormente, si el paciente lo tolera sin rechazo, se puede retirar la ciclospori-

na. Esta pauta de utilización se está aplicando en otros tipos de trasplante, así como la asociación de sirolimus con tacrolimus en lugar de ciclosporina. Ensayos clínicos más recientes apoyan su uso como inmunosupresor de base con o sin anticalcineurínicos.

Se inicia el tratamiento por vía oral, tan pronto como sea posible, con una dosis de choque de 6 mg, continuando con 2 mg/24 h. Se dispone de comprimidos recubiertos y de solución oral que son equivalentes desde un punto de vista terapéutico. El objetivo en el período de los primeros 3 meses es mantener unos niveles valle de 4-12 µg/L, junto con niveles valle de ciclosporina de entre 150 y 350 µg/L. La retirada de la ciclosporina debe hacerse de forma paulatina (4-8 semanas), aumentando la dosis de sirolimus hasta alcanzar niveles valle de 12-20 µg/L (según técnica cromatográfica).

El everolimus se utiliza en la profilaxis del rechazo tanto en trasplante renal como cardíaco, en pacientes adultos con riesgo inmunológico de bajo a moderado. Al igual que el sirolimus, se debe utilizar en combinación con otros inmunodepresores.

Se recomienda comenzar el tratamiento por vía oral, tan pronto como sea posible tras el trasplante, con una dosis de 0,75 mg/12 h coincidiendo con la toma de ciclosporina; posteriormente se ajustan las dosis para alcanzar concentraciones en sangre de 3-8 µg/L. Los comprimidos deben tragarse enteros, y si el paciente no pudiera se dispone de una formulación de comprimidos dispersables, cuya biodisponibilidad es el 90% de la de los comprimidos.

En la fase de mantenimiento de cualquier tipo de trasplante de órgano sólido, ambos fármacos se utilizan en sustitución de los anticalcineurínicos cuando éstos han producido nefrotoxicidad o cuando los pacientes desarrollan neoplasias secundarias a la inmunosupresión. La incidencia de tumores cutáneos y extracutáneos, secundarios a la inmunosupresión, es menor con respecto a la observada con anticalcineurícos cuando se asocian anticalcineurícos e ImTOR y es aún menor en las pautas con ImTOR sin anticalcineurínicos. La Agencia Europea del Medicamento ha registrado el everolimus como medicamento huérfano para el tratamiento del carcinoma renal.

Por su actividad antiproliferativa, el sirolimus se utiliza en los *stents* coronarios para prevenir la reestenosis y se está probando el uso de *stents* con everolimus.

2. Fármacos inhibidores de JAK3

JAK3 es una tirosincinasa de la familia de las Janus cinasas que se ha propuesto como molécula diana para la inmunosupresión por varios motivos: *a)* su distribución tisular es restringida y principalmente se encuentra en las células hematopoyéticas; *b)* se asocia de manera específica con la cadena gamma (cγ) del receptor de la IL-2 (fig. 24-2), cadena que también forma parte de los receptores tisulares de otras interleucinas, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21; *c)* el déficit o la mutación de JAK3 da lugar a un síndrome de inmunodeficiencia combinada grave tanto en animales como en humanos. El fármaco *CP-690550* inhibe la señal de proliferación de linfocitos T y células NK dependiente de la activación de IL-2 e IL-15. Ha demostrado capacidad para prolongar la supervivencia de trasplantes en animales de experimentación incluidos primates y se está investigando en trasplante renal en humanos.

C. FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS

1. Ácido micofenólico: micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico

1.1. Origen y características químicas

El ácido micofenólico (MPA), producto natural obtenido por fermentación de varias especies de *Penicillium* y aislado en 1968 del *Penicillium brevicompactum*, es un ácido que se prepara en forma de sales para su administración. Se dispone de dos preparados: **micofenolato de mofetilo** (MMF) que es el 2-morfolinoetiléster del ácido micofenólico, y **micofenolato sódico** (MPS) que se prepara con cubierta entérica (fig. 24-3). El MMF es un profármaco que, al ser hidrolizado por las esterasas de la pared gástrica e intestinal, la sangre, el hígado y otros tejidos, libera el producto activo.

1.2. Acción inmunosupresora

El ácido micofenólico destaca como inmunosupresor que progresivamente ha ido desplazando a la azatioprina y en la actualidad es el antimetabolito más utilizado en las pautas de inmunosupresión del trasplante de órgano sólido. Su eficacia inmunosupresora se basa en la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B activados (fig. 24-2). Para ello inhibe de manera selectiva, reversible y no competitiva la actividad de la inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima que regula la síntesis *de novo* de los ribonucleótidos de guanina. Disminuye así la formación de guanosina monofosfato (GMP) como efecto primario y secundariamente de guanosina trifosfato (GTP) y desoxiguanosina trifosfato (dGTP).

A diferencia de otras células del organismo que pueden utilizar una *vía alternativa* para la síntesis de purinas, los linfocitos activados dependen de la vía de síntesis *de novo* y, por ello, el ácido micofenólico es un potente citostático sobre los linfocitos. No afecta a la síntesis de nucleótidos primidínicos. La depleción de nucleótidos de guanosina repercute sobre la actividad de la fosforribosil-pirofosfato sintetasa y la ribonucléotido reductasa, reduciéndola. A las concentraciones empleadas en clínica, es capaz de inhibir *in vitro: a)* la proliferación celular en el cultivo mixto de linfocitos, incluso añadiéndolo a las 72 h de iniciar el cultivo; *b)* la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B activados por mitógenos; *c)* la producción de citocinas por el linfocito T, 48 h después de la estimulación por un superantígeno (no afecta a la formación de citocinas tras la estimulación por el superantígeno); *d)* la formación de inmunoglobulinas por los linfocitos B activados por una vía independiente del linfocito T, y *e)* la adhesión de linfocitos y monocitos a las células endoteliales (inhibe la glucosilación de las glucoproteínas de adhesión). Además, acelera la diferenciación celular de la línea monocítica.

De forma complementaria, el ácido micofenólico interfiere la maduración fenotípica y funcional de las células dendríticas (tabla 24-2), re-

duciendo así la aloestimulación de los linfocitos T, mecanismo que se suma y refuerza la inhibición de la proliferación en respuesta al aloantígeno.

1.3. Características farmacocinéticas

El MMF se puede administrar por vía oral e intravenosa. La biodisponibilidad oral del ácido micofenólico aumenta el doble cuando se administra el profármaco micofenolato de mofetilo, cuya absorción es rápida y prácticamente completa (tabla 24-3). Tras su absorción es rápidamente hidrolizado, y no se detectan concentraciones de micofenolato mofetilo en plasma. El MPS sólo está disponible para administración oral, en comprimidos con cubierta entérica, debido a que en medio ácido la sal no se disuelve, pero es totalmente soluble en medio neutro. La biodisponibilidad oral a partir de la sal sódica con cubierta entérica es del 72%. Dosis de 1 g de MMF y 720 mg de MPS son equivalentes. Los alimentos no alteran la cantidad de fármaco absorbido, aunque reducen la concentración máxima alcanzada y retrasan el $T_{máx}$.

En la sangre el ácido micofenólico se encuentra en la fracción plasmática, unida a la albúmina sérica (97%). Su principal metabolito, 7-O-MPA-glucurónido, también se une fuertemente a la albúmina entrando en competición con el fármaco activo por su unión a las proteínas. Se ha estudiado el posible desplazamiento por otros fármacos habituales en el tratamiento del paciente que ha recibio un trasplante y sólo se ha observado con salicilato sódico a dosis antiinflamatorias (> 250 mg/L) y con furosemida. En situación de hipoalbuminemia, insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave aumenta la fracción libre.

El ácido micofenólico es glucuronizado en el tracto gastrointestinal, el hígado y el riñón. El principal metabolito MPAG es un fenilglucurónido, producto inactivo. Otros metabolitos tienen menor importancia cuantitativa; sin embargo, el acil-glucurónido AcMPAG es capaz de inhibir *in vitro* la actividad de IMPH con una potencia farmacológica comparable con la de MPA y puede inducir la liberación de citocinas en leucocitos mononucleares. Es posible que el AcMPAG contribuya a los efectos sobre el sistema inmunitario y la toxicidad cuando se administra micofenolato. Pero sólo la isoforma UGT2B7 de las UDPGT es capaz de producir AcMPAG en cantidades significativas.

La excreción es fundamentalmente renal en forma de metabolitos por procesos de secreción tubular activa. La fracción de excreción biliar experimenta circulación enterohepática por acción de las glucuronidasas intestinales, y se aprecia un segundo pico en la concentración plasmática a las 6-12 h de su administración. Tanto en la excreción renal como en la biliar se cree que interviene la proteína 2 de la resistencia múltiple a fármacos (MRP-2). La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del ácido micofenólico, pero si el deterioro de la función renal es importante (GFR < 25 ml/min/1,73 m^2), el metabolito inactivo se acumula y puede llegar a desplazarle de su unión a la albúmina, incrementando la fracción libre. En esta situación se debe ser cauto en la interpretación de los valores, ya que la determinación mide la concentración plasmática total de ácido micofenólico, sin considerar la relación fracción libre-fracción UaP. En pacientes con trasplante renal se produce un cambio en el comportamiento farmacocinético en relación con el tiempo de evolución postrasplante; durante los primeros 40 días, tanto la $C_{máx}$ como el AUC son significativamente menores que a partir de los 3 meses de evolución. Esta diferencia se atribuye más a cambios en la distribución y/o el metabolismo del fármaco que a diferencias en su absorción oral. El ácido micofenólico no se elimina por hemodiálisis.

Monitorización: la variabilidad interindividual en la relación dosis-AUC y la relación del grado de exposición al fármaco con la incidencia de rechazo justifican el control de las concentraciones de ácido micofenólico. El rango de eficacia para prevenir el rechazo se ha definido en términos de exposición medida por el AUC en valores comprendidos entre 30 mg . h . L^{-1} y 60 mg . h . L^{-1} en el postrasplante inmediato. El nivel previo a la dosis no ha demostrado correlación ni con la eficacia ni con los efectos adversos; sin embargo, es el tipo de medición que se utiliza habitualmente en la clínica. De los datos de AUC se han extraído los datos de C0 y con ellos se ha definido un intervalo de 1,0 – 3,5 mg/L (HPLC), en pacientes que recibían MMF en triple terapia. No se dispone de datos clínicos para MPS, pero dosis de 720 mg generan AUC similares a las obtenidas con dosis de 1.000 mg de MMF.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

En general se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos), que suelen desaparecer reduciendo la dosis; de forma ocasional se han descrito colecistitis, gastritis hemorrágica, íleo, perforación intestinal y pancreatitis. En pacientes con psoriasis que sólo tomaban micofenolato mofetilo como inmunosupresor se ha descrito mielodepresión, que incluía anemia, leucopenia y trombocitopenia. En terapia combinada en trasplantes renales se observó leucopenia entre 30 y 180 días postrasplante, que mejoró a los 7 días tras suspender el fármaco. La administración concomitante de ganciclovir puede potenciar la neutropenia. Sólo de forma excepcional se han observado pancitopenia y agranulocitosis.

La asociación con otros inmunosupresores aumenta el riesgo de neoplasias (cáncer de piel, linfoma y alteraciones linfoproliferativas) e infecciones oportunistas por virus, sobre todo citomegalovirus, y hongos, fundamentalmente candidiasis. En animales ha mostrado efectos teratógenos. Por ello, aunque no existan datos en seres humanos, está contraindicado en el embarazo y cuando se indique en una mujer en edad fértil, se deberá comprobar que no está embarazada una semana antes de iniciar el tratamiento y establecer una pauta de contracepción eficaz. En ratas se excreta en la leche y, aunque no se dispone de datos en seres humanos, se contraindica el tratamiento en aquel período. Si es preciso su empleo, se evitará la lactancia.

Interacciones farmacológicas. Los antiácidos pueden reducir la absorción del micofenolato mofetilo y del micofenolato sódico, debiendo distanciarse su administración en 2 h cuando estén asociados en el tratamiento (tabla 24-4). Se ha observado aumento de la concentración del glucurónido de ácido micofenólico con aciclovir y ganciclovir, probablemente por un mecanismo de competición en el proceso de secreción tubular. La colestiramina interfiere en la circulación enterohepática del glucurónido disminuyendo hasta el 40% el AUC del ácido micofenólico; por ello debe evitarse la asociación de estos dos fármacos. En la asociación de MMF con anticonceptivos orales se ha observado una reducción del AUC de levonorgestrel. Asimismo, la asociación de fármacos mielosupresores potenciará el riesgo de leucopenia; en concreto, se ha observado con el ganciclovir. También ocurriría con azatioprina, pero estos dos inmunosupresores no se asocian en la práctica clínica precisamente por el riesgo de producir excesiva inmunosupresión con toxicidad.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

En la prevención del rechazo agudo de trasplante, siempre asociado con otros inmunosupresores. El MMF está autorizado en asociación con anticalcineurínicos y corticoides para la prevención del rechazo en los pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático; el MPS se ha autorizado en el trasplante renal también asociado a otros inmunosupresores. Su administración se inicia por vía oral a las 72 h del trasplante con dosis de 2 g/día repartidos cada 12 h. La dosis en niños es de 600 mg/m^2. Si aparecen efectos adversos puede distribuirse la dosis en tres tomas, reducirla o retirar el fármaco, según la gravedad del cuadro. Como tratamiento del rechazo se utiliza para rescatar pacientes con trasplante de hígado, riñón, corazón o médula ósea, cuando no hay respuesta o se toleran mal otros inmunosupresores.

Su papel en las enfermedades autoinmunes todavía no está bien establecido. Se ha observado buena respuesta en casos de psoriasis y artritis reumatoide resistente, asociado al tratamiento convencional. También se utiliza en el tratamiento de la nefritis lúpica resistente a ciclofosfamida y en el síndrome nefrótico córtico-dependiente.

2. Otros citostáticos

2.1. Azatioprina

Es el derivado 5-imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP) (figura 24-3); reacciona con compuestos sulfhidrilo como el glutatión, no enzimáticamente, lo que permite una liberación lenta de 6-MP en los tejidos. Quizá por este motivo muestre mayor actividad inmunosupresora que la 6-MP. Su mecanismo bioquímico de acción es similar al de la 6-MP (v. cap. 59). Al inhibir la síntesis del ADN, obstaculiza la actividad proliferativa, en respuesta al estímulo antigénico, de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2 (fig. 24-2). Los linfocitos T son más sensibles al efecto de la azatioprina que los B, ya que se pueden deprimir las reacciones de rechazo al injerto sin que se afecte a la síntesis de anticuerpos.

Es particularmente útil en la prevención del rechazo de injertos o de trasplantes de órganos (sobre todo, de riñón), previniendo la respuesta inmunitaria primaria, pero no las secundarias; además, no sirve para cortar la reacción una vez que el rechazo está en marcha. Se utiliza también en el tratamiento de la artritis reumatoide (v. cap. 23) y con menos eficacia se ha empleado en otras enfermedades autoinmunes, como anemia hemolítica, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85-90% y un $t_{máx}$ de 30-60 min. En el organismo se transforma en 6-MP, pero sufre también procesos de desulfuración, metilación y oxidación en ácido tioúrico mediante la acción de la xantinooxidasa. Por ello, la administración de alopurinol (v. cap. 57) inhibe particularmente su metabolismo y aumenta la actividad del fármaco; en caso de administrar alopurinol, se reduce la dosis de azatioprina el 25% para evitar la acumulación y la toxicidad. Se elimina una pequeña parte por el riñón, tanto en forma original como en forma de 6-MP, por lo que la insuficiencia renal también produce acumulación.

Destaca la toxicidad sobre la médula ósea, en todas sus formas. A veces es más específica la granulocitopenia, que puede aparecer a la semana de iniciar una dosis pequeña. Pueden producirse infecciones, hepatitis y urticaria. La interacción más conocida ocurre si existe alopurinol, que al inhibir la oxidación de la azatioprina incrementa su actividad y su riesgo de toxicidad; por este motivo se debe reducir la dosis el 25%.

En los trasplantes de riñón y de otros órganos se debe usar a la dosis inicial de 3-5 mg/kg/día y dosis de mantenimiento de 1-3 mg/kg/día, de forma continuada para evitar la aparición del rechazo.

Se emplea también en diversas enfermedades autoinmunes, a dosis de 2-3 mg/kg/día: artritis reumatoide (dosis de 2,5 mg/kg/día), púrpura trombocitopénica idiopática, anemias hemolíticas autoinmunes y lupus eritematoso sistémico. Su eficacia es variable, pero en ciertas condiciones la respuesta a la azatioprina es la única posible.

2.2. Leflunomida

Es un profármaco que da lugar a un metabolito activo A77 1726 {2-ciano-3-hidroxi-N-(-4-[trifluorometil]-fenil)butenamida}, un análogo de las malononitrilamidas responsable de los efectos inmunomoduladores de la leflunomida. El A77 1726 inhibe la dihidro-orotato deshidrogenasa y, a concentraciones más altas, inhibe tirosincinasas. La dihidro-orotato deshidrogenasa es una enzima clave para la síntesis de uridina monofosfato, y su actividad es necesaria para la síntesis *de novo* de ribonucleótidos en los linfocitos activados. Su inhibición por la leflunomida inhibe la síntesis *de novo* de pirimidinas e interfiere en la activación de los linfocitos T. Es eficaz en los modelos animales de artritis y otras enfermedades autoinmunes, así como en el trasplante. En la actualidad está indicado en la artritis reumatoide (v. cap. 23), si bien se ha propuesto también para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, del lupus eritematoso sistémico y de la uveítis. No se utiliza en los trasplantes debido a su larga vida media (11-16 días), a que se desconocen las concentraciones diana en esta indicación, así como el tipo de interacciones que la leflunomida establece con otros fármacos inmunosupresores. Se administra por vía oral, a una dosis diaria de 10-20 mg. Como efectos secundarios puede producir diarrea, dolor abdominal, reacciones alérgicas, hipertensión, alopecia, erupción cutánea y elevación de las transaminasas. En caso de toxicidad, se utiliza colestiramina para acelerar su eliminación, ya que es un fármaco de vida media larga.

2.3. Ciclofosfamida

Es un agente antineoplásico alquilante cuya acción y propiedades se describen en el capítulo 59. Su efecto sobre la respuesta inmunitaria es complejo. Todas las células linfoides son sensibles a la ciclofosfamida cuando ésta se administra en el momento de máxima división celular durante la fase primaria, pero las células B son más sensibles a la ciclofosfamida que las T, tanto si se administra unos días antes como en el momento de la inmunización. Si se administra antes, puede inactivar las células precursoras y reducir así el número de células B. Si se da 1 o 2 días después de la inmunización, mata las células B que se están dividiendo en respuesta al antígeno. En algunos casos, la supresión de la respuesta de anticuerpos ante un estímulo específico puede ser muy duradera. En cambio, como consecuencia de la acción inhibidora sobre células Th_2, puede incrementar la respuesta citotóxica de células Th_1, explicando el incremento en las respuestas inmunitarias directamente mediadas por células que puede observarse tras el empleo de este fármaco.

Además de su utilización como antineoplásico, la ciclofosfamida se emplea en ciertas enfermedades autoinmunes y en la preparación de las personas receptoras de trasplantes de médula ósea, para evitar el rechazo o la reacción del injerto contra el huésped. Entre las enfermedades autoinmunes, se ha empleado en la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide (v. cap. 23), el lupus eritematoso y el sín-

drome nefrótico. Las reacciones adversas, descritas en el capítulo 59, constituyen un riesgo claro que limita y condiciona la decisión de prescribir este fármaco.

2.4. Metotrexato

El metotrexato, utilizado inicialmente con eficacia en el tratamiento de la psoriasis y, sobre todo, de la artritis psoriásica, ha mostrado también clara eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide; administrado a la dosis de 12,5 mg por semana en una sola toma, es la alternativa en pacientes que no toleran las sales de oro o la D-penicilamina (v. cap. 23), utilizándose incluso antes que estos fármacos cuando la enfermedad es más agresiva. La farmacocinética y la toxicidad correspondientes a estas dosis se estudian en el capítulo 59. Su mecanismo de acción no está claro, pues si bien inhibe la síntesis de ADN y esto podría repercutir en una perturbación de la cadena de reacciones inmunitarias, en los pacientes con artritis reumatoide tratados con estas dosis no se aprecia una constancia en las respuestas de los linfocitos B y de las diversas subpoblaciones de linfocitos T a los antígenos habitualmente empleados. Se ha sugerido que la actividad antiinflamatoria del metotrexato puede ser el factor más decisivo en su acción. Se ha ensayado también el metotrexato en otras enfermedades, como el síndrome de Reiter, la polimiositis, la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, la ciclitis y la sarcoidosis.

2.5. Mitoxantrona

Es un derivado antraciclínico que, por inhibir la topoisomerasa II, altera principalmente la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), y que se ha utilizado principalmente en el tratamiento del cáncer de mama y de ciertas leucemias (v. cap. 59). También presenta propiedades inmunosupresoras: actúa sobre la inmunidad humoral, el número de células T, la función cooperadora y la función supresora linfocitaria. En la actualidad se ha aprobado su utilización para el tratamiento de las formas de *esclerosis múltiple* a brotes, o secundariamente progresivas con evidentes signos de inflamación en el sistema nervioso central que no han respondido al tratamiento convencional. Sus características y toxicidad se explican en el capítulo 59.

D. FÁRMACOS QUE INHIBEN LA MIGRACIÓN DE LOS LINFOCITOS

El interés despertado por este nuevo mecanismo de inmunomodulación aún no ha visto la posibilidad de su aplicación en clínica. Hasta el momento sólo un fármaco, el fingolimod (FTY720), ha sido investigado en la prevención del rechazo en trasplante renal sin alcanzar la suficiente eficacia como para poder ser utilizado en esta indicación. Sin embargo, sigue en investigación clínica para una indicación diferente, la esclerosis múltiple.

1. Fingolimod (FTY720)

Es una molécula {2-Amino-2-[-(4-octilfenil) etil]-1,3-propanediol} análoga a la *myriocina,* un metabolito del hongo *Isaria sinclairii,* utilizado en la medicina tradicional china. Tras administración oral, experimenta fosforilación por la esfingosincinasa; la forma fosforilada se comporta como agonista de alta afinidad del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P1), receptor acoplado a proteína G, a nivel de los timocitos y los linfocitos, dando lugar a la internalización y degradación del receptor. La esfingosina 1-fosfato (S1P) es el ligando natural de S1P1, regula la salida de los linfocitos del timo y de los órganos linfoides periféricos, así como la frecuencia cardíaca y la permeabilidad vascular. La internalización del receptor impide que los linfocitos respondan al estímulo de S1P y, por tanto, permanecen en los órganos linfoides y no acuden al tejido inflamado ni al lugar del injerto, siendo mucho menor el número de linfocitos T efectores que infiltran el órgano trasplantado. Produce linfopenia reversible, que es dosis dependiente y se correlaciona con las concentraciones en sangre de fingolimod. Tiene un efecto cronotrópico negativo que se expresa por una reducción asintomática de la frecuencia cardíaca en decúbito, del orden del 10% de reducción, sin afectar al ritmo circadiano. La absorción oral es lenta y la semivida de eliminación es larga (> 7 días). La investigación en trasplante renal se ha suprimido debido a que en comparación con los grupos tratados con MMF los grupos con fingolimod experimentaron mayor incidencia de bradicardia, edema macular, efectos adversos pulmonares y peor función del órgano trasplantado. Dada la eficacia del fingolimod en modelos animales de encefalomielitis autoinmune se está evaluando su eficacia en pacientes con esclerosis múltiple. Hasta ahora, en estos pacientes, salvo la bradicardia, no se han observado los problemas de toxicidad encontrados en los pacientes trasplantados.

E. OTROS INMUNOSUPRESORES

1. Talidomida

Introducida en la década de 1950 por su acción sedante, hipnótica-no-barbitúrica y antiemética, la talidomida fue proscrita durante años por la catástrofe teratógena que provocó. En la actualidad ha vuelto a ser introducida en la actividad terapéutica con todas las reservas necesarias, a causa de sus efectos beneficiosos en un conjunto de condiciones patológicas de difícil tratamiento.

La talidomida es la α-(N-ftalimido)glutarimida, encontrándose en forma racémica R y S que en el organismo son intercambiables. Destacan sus acciones inmunomoduladoras que son variadas y complejas, razón por la que afecta tanto a reacciones inmunitarias como a procesos cancerígenos, siendo aplicable en ambas situaciones: *a)* inhibe la producción de TNF-α en los monocitos por afectar a su transcripción; *b)* favorece la transformación de los linfocitos Th1 en Th2, la producción de IL-2 e IFN-γ, y la activación de células NK; *c)* inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, reduce la expresión de ciertas moléculas de adhesión celular e interfiere algunos de los procesos de angiogénesis. Un derivado suyo, la *lenalidomida,* la aventaja porque carece de propiedades teratógenas, y se utiliza especialmente en el tratamiento del mieloma múltiple (v. cap. 59).

En el sistema nervioso central la talidomida ejerce propiedades hipnótico sedantes, antieméticas y antiálgicas, por mecanismos no bien estudiados. En el sistema nervioso periférico llega a producir degeneración axónica responsable de la aparición de neuropatías periféricas en aplicación crónica.

Se absorbe por vía oral aunque con cierta dificultad, y tiene un $t_{máx}$ de hasta 6 h. No se sabe si, en su distribución, alcanza también el eyaculado del varón aunque se ha observado su presencia en el de los conejos machos (especie en la que es especialmente visible el efecto teratógeno de la talidomida). La $t_{1/2}$ es de 5-7 h. Se metaboliza tanto en el plasma por hidrólisis como en el hígado, donde se originan muy diversos metabolitos.

La reacción adversa más grave es la teratogenia, que afecta a las extremidades y órganos internos y externos, y respeta en general al cerebro. Basta la ingestión de una única dosis por parte de la gestante

con un embarazo de 34 a 50 días para que origine graves anomalías en el feto. El tipo de malformaciones depende de la etapa del embarazo. Para evitar el más mínimo riesgo, el fabricante en Estados Unidos ha dispuesto un complejo programa de seguridad: STEPS *(System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)*. Además, puede producir neuropatías, somnolencia, reacciones alérgicas y neutropenia.

Las aplicaciones terapéuticas de la talidomida son diversas. Es muy eficaz en las reacciones dérmicas lepromatosas (eritema nudoso) en las que suprime los infiltrados locales y mejora el estado general. También es eficaz en otras enfermedades mucocutáneas, como son las úlceras aftosas de la enfermedad de Behçet y de la infección por VIH. Puede ser útil en algunas reacciones diferidas «injerto frente al huésped» que no responden a la terapia convencional. Por su acción anti-TNF-α mejora parcialmente algunas de las manifestaciones de la enfermedad de Crohn y se emplea a veces en la artritis reumatoide. Por último, se empieza a utilizar en medicina paliativa debido a un conjunto de acciones beneficiosas sobre el síndrome caquéctico (en el cáncer y en el sida), el insomnio, las náuseas, los vómitos, la fiebre, la sudoración y el dolor.

2. Derivados de la espergualina

La 15-desoxiespergualina es un derivado semisintético de la espergualina, producto natural derivado de *Bacillus laterosporus,* del que solamente se diferencia por la falta de un grupo hidroxilo en posición 15. Inicialmente se investigó como agente antitumoral, pronto se descubrieron sus propiedades inmunosupresoras. Ha demostrado eficacia inmunosupresora en diferentes modelos experimentales de enfermedades autoinmunes y de alo y xenotrasplante, particularmente de islotes pancreáticos. Sus efectos sobre la respuesta inmune son variados: disminuye la producción de anticuerpos, inhibe la producción de IL-6 y TNF-α y altera la diferenciación a linfocitos efectores tanto T como B. Una vez producido el estímulo antigénico, por auto o aloantígenos, actúa sobre los linfocitos T CD4+ recién activados e inhibe su proliferación. Sin embargo, no inhibe la proliferación inducida por mitógenos. La administración de 15-deoxiespergualina bloquea la progresión del ciclo celular 2-3 días después de la estimulación antigénica e inhibe la producción de IFN-γ por los linfocitos efectores Th1. El fármaco tiene que administrarse por vía intravenosa debido a su escasa absorción oral y se administra en perfusiones corta y no en bolo para evitar la neurotoxicidad aguda que aparece con concentraciones altas. En Japón está autorizado en el tratamiento de rescate del rechazo agudo de injerto renal resistente a corticoides.

El anisperimus (LF 15-0195) es un análogo de la 15-deoxiespergualina con menor toxicidad. En un modelo murino de trasplante cardíaco ha demostrado eficacia para prevenir el rechazo y además la capacidad de inducir tolerancia permanente al injerto. Su acción inmunomoduladora radica en el bloqueo de la vía de señalización del factor nuclear NF-κB a nivel de las cinasas IκB (IKK). El anisperimus inhibe la actividad enzimática de las IKK, impidiendo así la fosforilación de IκB y la liberación de NFκB, factor regulador de los genes asociados con la maduración de las células dendríticas. Esto promueve la generación de células dendríticas tolerogénicas que modulan la activación Th de tal manera que inhiben la polarización Th1 y promueven la polarización Th2, tanto *in vitro* como *in vivo*.

3. Sangliferina A

Molécula que pertenece a una nueva clase de macrólidos, las sangliferinas, producidas por especies de *Streptomyces*. Aunque tiene gran afinidad por la ciclofilina, 10-20 veces superior a la de la ciclosporina, no inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. De hecho tiene escasa actividad antilinfocitaria directa. Su efecto inmunomodulador radica en inhibir de manera selectiva funciones críticas de las células dendríticas (tabla 24-2), inhibe tanto *in vitro* como *in vivo* los procesos de endocitosis mediada por receptores y macropinocitosis, procesos necesarios para la captación del antígeno. Además, reduce de manera importante la producción de IL-12p70, sin que se aprecien cambios en la producción de IL-10 y TNF-α. En conjunto, la sangliferina A inhibe la capacidad de las dendríticas para presentar antígenos y para activar linfocitos T. En modelos murinos de trasplante cardíaco ha demostrado eficacia en la prevención del rechazo agudo y de la vasculopatía crónica del injerto en tratamiento combinado con dosis bajas de ciclosporina A. Se encuentra en fase de investigación básica.

III. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES: ANTICUERPOS Y RECEPTORES SOLUBLES

El conocimiento creciente de los mecanismos implicados en la respuesta inmune y el desarrollo de la biotecnología están propiciando la obtención de productos capaces de reconocer selectivamente moléculas clave en la respuesta inflamatoria, bloqueando su función o eliminando a las células que las expresan. De este modo, y al menos teóricamente, se pretende conseguir una acción más selectiva. Estos productos se encuadran básicamente en dos categorías:

a) Anticuerpos monoclonales y policlonales. Como anticuerpos que son, se unen de forma muy específica a una molécula diana (un ligando que produce una señal, un receptor que recibe la señal) a la que reconocen como su antígeno. Los policlonales están ya en desuso, mientras que los monoclonales están en plena fase de expansión y son los más utilizados.

b) Receptores solubles. Son formas truncadas de moléculas receptoras de membrana desprovistas del fragmento transmembrana, lo que les hace ser solubles. Compiten por el ligando con el receptor de membrana, y el hecho de ser solubles les da una cierta ventaja de anticipación. Al secuestrar al ligando evitan la señal de activación de éste sobre el receptor nativo.

A. ANTICUERPOS POLICLONALES

Se denomina así al preparado que contiene inmunoglobulinas producidas por múltiples clonas de linfocitos B, las cuales suelen reconocer un mismo antígeno o un mismo subtipo celular. Los primeros preparados de anticuerpos empleados para prevenir el rechazo de órganos fueron la **gammaglobulina antilinfocitaria** y la **gammaglobulina antitimocítica,** aunque el uso de estos preparados en la actualidad es excepcional.

Estos anticuerpos se obtienen inoculando linfocitos maduros o timocitos a animales (caballo, conejo o cabra). Posteriormente se purifica la fracción gammaglobulina de su suero y se adsorbe su actividad contra otros antígenos de especie, no exclusivos de los linfocitos T

(antígenos de los sistemas HLA, ABO, Rh, etc.). Los anticuerpos así obtenidos reconocerán fundamentalmente antígenos de membrana de la célula T (CD2, CD4, CD5, CD8, etc.). Estos preparados provocan lisis de los linfocitos T mediante fijación del complemento o fagocitosis por el sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y el pulmón. La administración se realiza lentamente por vía intravenosa. En la prevención del rechazo de trasplantes se administran en la fase de inducción, durante 3-5 semanas, y durante las crisis de rechazo agudo. Todo ello disminuye de forma marcada los linfocitos T circulantes y tisulares, incluyendo aquellos que infiltran el injerto. Aunque el número de linfocitos circulantes se recupera al suspender el tratamiento, su respuesta proliferativa permanece alterada durante algún tiempo.

Los problemas con estos preparados son diversos: variación de la calidad (eficacia) entre lotes, frecuente aparición de fiebre, escalofríos, mialgias y erupción cutánea, así como trombocitopenia, leucopenia o anemia, cuando la actividad contra otras células sanguíneas no está bien adsorbida. Aunque es infrecuente, se han descrito casos de enfermedad del suero o *shock* anafiláctico.

B. ANTICUERPOS MONOCLONALES Y RECEPTORES SOLUBLES

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo espectacular de productos farmacológicos diseñados para bloquear de forma selectiva una molécula determinada. En conjunto, estos fármacos reciben el nombre de «biológicos». Los preparados de anticuerpos monoclonales (AcMo) contienen un mezcla de inmunoglobulinas, todas ellas idénticas, producidas por linfocitos B originarios de la misma clona y que, por lo tanto, reconocen el mismo epitopo antigénico. Los hibridomas secretores de AcMo se obtienen fusionando células de una línea de mieloma no secretor con linfocitos B de un animal inmunizado con el antígeno frente al cual se desea obtener el AcMo. Al igual que con los anticuerpos policlonales, con los AcMo se busca la eliminación de un subtipo celular concreto, lo cual realizan de una forma más selectiva que los primeros. En otras ocasiones se pretende bloquear funcionalmente la molécula para la que son específicos los AcMo.

Dado que la mayoría de los AcMo utilizables en clínica humana son de origen animal, la mayor limitación de su empleo es la producción, por parte del paciente, de anticuerpos frente al propio AcMo. Ello ocasiona la pérdida de eficacia del AcMo e incluso, en ocasiones, manifestaciones características de la enfermedad del suero. Para evitar este problema se aplican técnicas de manipulación genética en los hibridomas productores de estos AcMo, consistentes en la sustitución de las regiones constantes de la inmunoglobulina del ratón por secuencias genéticas que contienen su homólogo humano.

El abordaje más simple es la formación de un anticuerpo *quimérico* en el que, conservando las regiones variables del AcMo original, se sustituyen las regiones constantes por regiones de inmunoglobulinas humanas, generalmente IgG_1. Un abordaje un poco más complicado es la obtención de un AcMo *humanizado* en el que sólo se conservan del AcMo original las regiones hipervariables, que son las encargadas de formar la región de unión al antígeno, mientras que el resto de las cadenas pesadas y ligeras son sustituidas por secuencias aminoacídicas de IgG humana.

El desarrollo de la ingeniería genética también ha posibilitado la obtención de otras moléculas que cumplen una función similar a los AcMo. Son las denominadas *moléculas de fusión,* formadas por la porción soluble del receptor de membrana para una molécula o familia de moléculas, en general con una función activadora, unida a la región constante de una inmunoglobulina. Al igual que los AcMo, estas moléculas de fusión se unen a su ligando de forma específica, inhibiendo su acción. También son capaces de activar el sistema del complemento, a través de la porción constante de la inmunoglobulina. Pero además, su efecto puede ser más completo inhibiendo a diferentes moléculas de una misma familia que utilicen el mismo receptor celular. En la actualidad ya está autorizado el uso clínico de varias de estas moléculas.

El desarrollo de biológicos se encuentra actualmente en continua expansión, de tal forma que cualquier clasificación actualizada, como la que se muestra en la tabla 24-5, en pocos meses es susceptible de nuevas inclusiones. En esta tabla se ofrece una clasificación sistemática que atiende, por una parte, al mecanismo básico de su acción y, por otra, señala la diana celular o molecular sobre la que el producto actúa. Dada la convergencia de algunos mecanismos en el desarrollo de la respuesta inmunitaria y de la respuesta cancerígena, algunos de los fármacos que a continuación se describen serán también mencionados en el capítulo 59, como productos biológicos útiles en determinados tipos de cáncer. Igualmente, algunos son descritos en los capítulos en donde se discute la farmacología de una determinada enfermedad (p. ej., artritis reumatoide, asma). A continuación se exponen las principales características de los fármacos que ya se están aplicando en alguna enfermedad inflamatoria o autoinmune.

1. Anticuerpos monoclonales deplecionantes

Son los AcMo que reconocen selectivamente una molécula de la membrana citoplasmática, característica de un tipo o subtipo celular implicado en la respuesta inmune. La unión del AcMo dianiza la célula y provoca su muerte por cualquiera de los mecanismos de citotoxicidad dependientes de anticuerpos (lisis por complemento, unión de células NK, apoptosis o fagocitos).

1.1. Muromonab (OKT3)

La molécula CD3 está presente en todos los linfocitos T, tanto TH como TCTL. Los AcMo anti-CD3 producen la eliminación de una elevada proporción de linfocitos T y el bloqueo funcional del TCR en aquellos que sobreviven (fig. 24-2). El clon OKT3 produce una IgG_{2a} murina dirigida a la cadena épsilon del CD3. En cultivos de linfocitos de sangre periférica, el muromonab CD3 promueve la expresión de los ARNm de varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, TNF-α, IFN-γ, IL-10, IL-6 y GM-CSF) que permanecen elevados durante un mínimo de 22 h. Al igual que otros AcMo, el OKT3, tanto *in vitro* como *in vivo*, provoca la interiorización de los complejos CD3/TCR (fenómeno de «modulación»), anulándose la capacidad del linfocito

Tabla 24-5. Clasificación de los agentes inmunosupresores «biológicos» en función de su principal mecanismo de acción

Acción fundamental	Diana celular/molecular	Nombre
Anticuerpos monoclonales deplecionantes		
Anti-CD3	Linfocitos T	Muromonab-CD3, Visilizumab
Anti-CD4	Linfocitos T-CD4	Abalizumab
Anti-CD52	Linfocitos T	Alemtuzumab
Anti-CD20	Linfocitos B	Rituximab
Anti-CD45RB		
Inhibidores de moléculas coestimuladoras		
Anti-CD40	CD40	Chi 220
Anti-CD40L	CD40L	BG 9588, IDEC 131
CTLA4-Ig	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)	Abatacept
LEA29Y	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)	Belatacept
Anti-BAFF o blas	BAFF	Belimumab
TACI-Ig	TACI	Atacicept
Inhibidores de citocinas o sus receptores		
Anti-TNF-α	TNF-α	Infliximab
Anti-TNF-α humanizado	TNF-α	Adalimumab
TNFR.p75	TNF-α	Etanercept
TNFR.p55	TNF-α	Lenercept
IL1RA	IL-1	Anakinra
Anti-IL-2R quimérico	CD25	Basiliximab
Anti-IL-2R humanizado	CD25	Daclizumab
Anti-IFN-γ	IFN-γ	Fontolizumab
Anti-IL-6R	IL-6R	Tocilizumab, actemra
Anti-IL-10	IL-10	
Inhibidor de CXCL8	IL-8	Reparixin
Anti-TGF-β	TGF-β	CAT 192, 1D11
Inhibidores de moléculas de adhesión		
Anti-CD11a	LFA-1	Efalizumab
Anti-VLA-4	VLA-4	Natalizumab
Anti-ICAM-1	ICAM-1	Enlimomab
Anti-CD2	ICAM-2	Medi 507
LFA-3-Ig	LFA-3	Alefacept
YSPSL (rPSGL-Ig), ligando de P-selectina)	P-selectina y en menor grado E- y L-selectina	
Anti-selectina L	L-selectina	Aselizumab
Inhibidores de mecanismos de la inmunidad innata		
Anti-C5	C5	Pexelizumab
Complement-receptor-1 inhibitor	CR1	TP-10
Antagonistas de TLR2 y TLR4	TLR2, TRL4	E5531, E5564
Inhibidor selectivo señal de TLR4		TAK-242
Varios		
	Linfocitos B anti ADN	Abetimus sódico (LJP394)
Anti-CD22	Idiotipo 6/16 de los Ac a-ADN	Edratida (TV4710)
	CD22	Epratuzumab

para reconocer antígenos y activarse. De esta forma, las células que no resulten lisadas por el OKT3 quedarán anuladas funcionalmente. La modulación desaparece a las 24 h de retirar el muromonab CD3 del cultivo. Las demás moléculas de superficie (CD2, CD4 y CD8) no experimentan ningún cambio en relación con la administración del anticuerpo anti-CD3.

Se administra por vía intravenosa a dosis de 5 mg, en dosis única diaria, durante 2-3 semanas. Tras una inyección de OKT3, la semivida plasmática es de unas 18 h. La concentración alcanzada depende de la cantidad de linfocitos T-CD3 circulantes; así, después de la primera dosis, la concentración es menor que tras dosis posteriores porque antes de la primera dosis el número de linfocitos T-CD3 es mucho mayor que después. A partir del quinto día, la semivida se estabiliza salvo que el organismo produzca anticuerpos anti-OKT3, en cuyo caso se acelera la eliminación y disminuye la semivida plasmática.

Con la primera dosis de OKT3 prácticamente todos los pacientes experimentan un cuadro seudogripal con fiebre, escalofríos, temblor, opresión torácica, disnea y sibilancias. Este fenómeno denominado «efecto primera dosis», que en algunos pacientes es grave, depende de la liberación de IL-2 y TNF-α, provocada por el propio AcMo. Este

cuadro es más intenso tras la primera dosis, ya que el número de células T-CD3$^+$ circulantes es mucho mayor que en las posteriores. El efecto de primera dosis puede prevenirse o minimizarse administrando dosis elevadas de corticoides, asociados a paracetamol y antihistamínicos, 1-3 h antes. También han demostrado eficacia al respecto los AcMo anti-TNF-α y anti-IL-10 (v. más adelante). Los efectos adversos graves son poco frecuentes, pero algunos pacientes presentan cuadros de edema pulmonar, hipertensión, hipotensión, trombosis e infecciones por excesiva inmunosupresión.

En el tratamiento del rechazo renal, cardíaco o hepático, su eficacia terapéutica es comparable a la de los corticoides. En la actualidad es el tratamiento de elección cuando existe evidencia de que la reacción de rechazo se ha puesto en marcha. Debido a su origen murino es una molécula antigénica para los seres humanos que generan anticuerpos anti-OKT3. Después de un primer ciclo de tratamiento, prácticamente la mitad de los pacientes han generado IgG frente a OKT3, incidencia que va aumentando en ciclos posteriores, de tal modo que algunos pacientes se hacen resistentes al tratamiento con muromonab CD3.

1.2. Alemtuzumab

Es un AcMo humanizado que se une a CD52, una molécula de función desconocida, pero que se expresa en diversas líneas de estirpe hematopoyética, como linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células NK (fig. 24-2). Su inyección intravenosa depleciona masivamente las poblaciones de linfocitos. Su empleo está establecido para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B; los ensayos para probar su eficacia en inmunosupresión y en el trasplante están aún en fases más tempranas.

Entre los efectos secundarios del alemtuzumab se han descrito neutropenia, anemia, y (raramente) pancitopenia y autoinmunidad (p. ej., anemia hemolítica, trombocitopenia e hipertiroidismo). No se conocen los riesgos de las complicaciones por la inmunodeficiencia inducida (infecciones y cáncer).

1.3. Rituximab

Es un AcMo quimérico que reconoce CD20, molécula expresada en la superficie de la mayoría de los *linfocitos B* desde el estadio de célula pre-B en la médula ósea hasta has convertirse en célula B madura, desapareciendo en las células plasmáticas. En consecuencia, el rituximab provoca la depleción de las células B mediante tres mecanismos: lisis por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos y activación de apoptosis. El primer uso clínico del AcMo anti-CD20 fue el tratamiento de linfomas B. En los últimos años su aplicación clínica se ha extendido a diversos tipos de enfermedades autoinmunes, habiéndose completado algunos ensayos en fase III en la artritis reumatoide, donde ha mostrado una notable eficacia. Así mismo, estudios en fase I/II en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) han mostrado efectos beneficiosos en diversos tipos de manifestaciones del LES, como la glomerulonefritis refractaria a otros tratamientos con inmunosupresores, con unos índices de remisión de la enfermedad en torno al 80% de los casos. Ha demostrado también fases de recaída coincidentes con una recuperación en el número de linfocitos B sanguíneos. En la actualidad se están evaluando otras posibles aplicaciones del AcMo anti CD20, como las citopenias autoinmunes en la sangre.

Otros tres anticuerpos monoclonales anti-CD20, derivados de rituximab, se encuentran en diversas fases de desarrollo: el *ocrelizumab*, que es la versión humanizada del rituximab, y el *ofatumumab*, que ya es un AcMo totalmente humano, a costa de una mayor afinidad y una menor inmunogenicidad, pretenden reducir la dosis a utilizar. Por otro lado, se está desarrollando un AcMo humanizado con un grado de glicosilación de su fracción Fc que potencie los fenómenos de citotoxicidad y apoptosis, lo cual debería mejorar los niveles de seguridad.

La principal indicación es el linfoma de células B. Está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular no hodgkiniano en estadio III-IV que son quimiorresistentes o tienen su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. También está indicado, en combinación con quimioterapia CHOP, en el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20 positivas. La dosis recomendada en pacientes con linfoma es de 375 mg/m^2 de superficie corporal. La velocidad de perfusión inicial recomendada, la primera vez que se administra este producto, es de 50 mg/h. Después de los primeros 30 min, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 min, hasta un máximo de 400 mg/h. En posteriores ciclos, las velocidades de perfusión pueden doblarse con respecto a las indicadas. El número y la frecuencia de ciclos depende del tipo de linfoma tratado, de que se administre en monoterapia o en combinación con quimioterapia o si se emplea para tratar recidivas.

La otra indicación, en este caso administrado junto a metotrexato, es el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF. En los pacientes con artritis reumatoide, cada ciclo de rituximab se compone de dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas entre sí 2 semanas. Si se considera repetir nuevos ciclos de tratamiento, no se deben administrar a intervalos menores de 16 semanas.

La principal complicación de la administración, sobre todo en pacientes con linfomas y en la primera administración, es el denominado *síndrome de liberación de citocinas* que se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del *síndrome de lisis tumoral,* como son la hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la LDH y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. En los pacientes con artritis reumatoide, esta reacción suele ser de menor intensidad. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa (100 mg de metilprednisolona, 30 min antes de la administración de rituximab) reduce significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones.

2. Inhibidores de moléculas coestimuladoras

2.1. Abatacept y belatacept

La molécula CD28 es la encargada de recibir la segunda señal para la activación de la célula T al interaccionar con

sus ligandos B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86) que se expresan en las APC activadas (fig. 24-2). Una molécula con gran homología a CD28, que también se expresa en las células T es CTLA-4 (CD152). Se une a sus mismos ligandos, aunque con mucha mayor afinidad (del orden de 20-100 veces mayor que CD28), por lo que desplaza a CD28 se su unión con B7-1 y B7-2. A diferencia de CD28, CTLA-4 se expresa tardíamente tras la activación de las células T y su señal inhibe la activación de la célula T.

El *abatacept* es una proteína soluble consistente en el dominio extracelular de CTLA-4 humano fusionado al fragmento Fc (dominios CH2-CH3) de la IgG_1 humana. Esta región tiene mutaciones que reducen la fijación del complemento. La molécula es producida por una línea estable de células CHO transfectadas con el ADNc de abatacept.

El *belatacept* es una mutante de segunda generación de abatacept con mayor avidez (2-4 veces) por sus ligandos. *In vitro* es 5-10 veces más eficaz que el abatacept inhibiendo la proliferación y la producción de citocinas por las células T y el efecto citolítico de las células NK dependiente de CD28.

Estas dos moléculas se unen a B7-1 y B7-2 impidiendo su interacción con el CD28, privando así a las células T de poder recibir la segunda señal requerida para su activación. Estás células insuficientemente activadas entrarán en anergia, pudiendo incluso convertirse en células TREG.

El abatacept se puede administrar por vía intravenosa a dosis de 10 mg/kg administrados durante 30 min. Tras la administración inicial, se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas. No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), corticosteroides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o analgésicos.

En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un agente bloqueador del TNF con abatacept experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves. Por lo tanto, no se recomienda su uso en combinación con bloqueantes del TNF y, en general, no debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas hasta que estén controladas. Mientras se lleva a cabo la transición del tratamiento con un agente bloqueador del TNF a abatacept, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección. Las reacciones alérgicas son infrecuentes.

El abatacept, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo al menos un inhibidor del TNF-α. Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejora de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

2.2. Anti-CD40 y anti-CD40L

Uno de los sistemas de coestimulación más importante es el que forman las moléculas CD40 expresado en linfocitos B y células presentadoras del antígeno y su ligando natural CD40L (CD154) expresado en la membrana de los linfocitos T (fig. 24-2). La utilización de AcMo dirigidos contra el CD40L consigue bloquear esta señal coestimuladora interfiriendo en la activación de las células T. En modelos animales de trasplante alogénico, la administración de un AcMo anti CD-154 facilita la instauración de tolerancia al aloinjerto. ción al impedir su interacción con su ligando natural (CD40). IDEC-131/E6040 es un AcMo humanizado anti-CD40L que en ensayos clínicos en fase I ha mostrado buena tolerancia con pocos efectos adversos. Así mismo, se ha empleado en protocolos controlados en pacientes con lupus eritematoso y con púrpura trombocitopénica idiopática, con resultados esperanzadores. Ensayos en fase II utilizando otro AcMo anti-CD154 denominado BG9588 mostró eficacia clínica, aunque el estudio tuvo que detenerse de forma temprana al detectarse complicaciones tromboembólicas. Es necesario que en el futuro se realicen estudios en esta línea para establecer su eficacia real y mejorar su perfil de seguridad.

2.3. Belimumab (anti-BAFF/Blys) y atacicept (TACI-Ig)

BAFF *(B-cell Activating Factor),* también conocido como Blys *(B-lymphocyte stimulator),* es un miembro de la superfamilia del TNF que promueve la supervivencia y maduración de los linfocitos B. Se une a tres tipos de receptores localizados en los LB: TACI *(transmembrane activator, calcium modulator, and ciclophilin ligand inductor),* BCMA *(B-cell maduration antigen)* y BAFF-R (*BAFF receptor,* también conocido como BR3). En diversas patologías autoinmunes, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, se han detectado valores elevados de BAFF atribuyéndosele por ello un papel patogénico. Una citocina relacionada con el BAFF denominada APRIL *(A PRoliferation Inducing Ligand)* también se une a dos de estos receptores, BCMA y TACI, pero no a BAFF-R. APRIL tiene efectos tanto aditivos como opuestos a BAFF, pero su papel en la inducción de autoinmunidad parece menos relevante.

Las características del BAFF le convierten en una posible diana terapéutica de grandes posibilidades, especialmente en enfermedades autoinmunes B-dependientes, como el lupus eritematoso sistémico (LES). El *belimumab* es un AcMo humano dirigido contra el BAFF. Datos preliminares recientemente presentados de un estudio en fase II han sido prometedores. Otra opción que se ha comenzado a probar para bloquear a BAFF es una molécula de fusión del receptor soluble TACI unido a una inmunoglobulina (TACI-Ig), pero los resultados aún se encuentran en estados preliminares, por lo que es temprano para conocer el alcance real de estas estrategias terapéuticas.

3. Inhibidores de citocinas o de sus receptores

3.1. Infliximab y adalimumab

Son dos productos que se emplean para bloquear el TNF-α, una citocina producida fundamentalmente por las células del linaje monocito/macrófago, ampliamente explicados en el capítulo 23. Producida en las primeras fases de la respuesta inflamatoria, esta citocina desempeña un papel esencial en la inmunidad natural y específica actuando a varios niveles. Activa la célula endotelial para reclutar linfocitos T y B, y macrófagos al tejido inflamado. También activa las células residentes (fibroblastos, condrocitos, sinoviocitos, astroglía, etc.) contribuyendo al daño tisular que acompaña a las reacciones inflamatorias crónicas. Regula los niveles de otras citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8, GM-CSF y

MCP-1. Estimula la producción de reactantes de fase aguda en el hígado.

El **infliximab** es un AcMo quimérico específico para el TNF-α con el que forma complejos estables que lo inactivan, mientras que el **adalimumab** es un AcMo completamente humanizado que se fija al TNF-α e impide que éste actúe sobre sus receptores.

La dosis óptima de infliximab no se ha establecido de forma definitiva, aunque se recomienda la infusión intravenosa de 3 a 5 mg/kg de peso, a administrar durante un período de 2 h. La infusión se repite a las 2 y 6 semanas de la primera, y luego se continúa con nuevas administraciones cada 8 semanas, siempre a la misma dosis. La semivida de eliminación del compuesto es de 8-10 días. No se recomienda su uso en menores de 18 años.

El adalimumab se administra por vía subcutánea a la dosis de 40 mg; su semivida de eliminación es de unas 2 semanas.

Los estudios llevados a cabo hasta ahora muestran que el perfil de seguridad de ambos compuestos es bueno, habiéndose observado sólo una incidencia de infecciones respiratorias ligeramente mayor en los pacientes tratados con ambos inhibidores del TNF. El desarrollo de lupus inducido por la medicación, descrito en modelos experimentales, es infrecuente en pacientes (0,5% de los casos) y remite al suspender la administración del compuesto. En los estudios llevados a cabo no se ha observado un especial riesgo de aparición de tumores, aunque se necesitan seguimientos más largos que los realizados hasta la fecha para confirmar o excluir esta posibilidad.

Las dos aplicaciones clínicas mejor establecidas en la actualidad para estos compuestos son las formas agresivas de artritis reumatoidea (v. cap. 23) y la enfermedad de Crohn (v. cap. 44). Estudios más recientes sugieren la posibilidad de utilizar estos fármacos en otras entidades clínicas, como la espondilitis anquilosante, la esclerodermia, la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Still del adulto y las uveítis crónicas.

3.2. Etanercept y lenercept

El *etanercept* es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del TNF humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG_1 humana (v. fig. 23-4). Este componente Fc contiene la región «bisagra», las regiones CH2 y CH3, pero no la región CH1 de la IgG_1. El etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kD. La actividad específica de etanercept es $1{,}7 \times 10^6$ U/mg.

El etanercept se administra por vía subcutánea, y su biodisponibilidad en relación con la administración intravenosa es del 58%. Se absorbe lentamente ($t_{máx}$ = 72 h) y su V_d es de unos 12 l, aunque se desconoce el porcentaje de penetración en el líquido sinovial. Por su elevado peso molecular es eliminado lentamente por el sistema reticuloendotelial ($t_{1/2} \simeq 95$ h).

La dosis recomendada en adultos es de 25 mg administrados 2 veces a la semana. Como alternativa, una dosis de 50 mg administrada 1 vez a la semana también ha demostrado ser segura y efectiva. El tratamiento se mantiene durante un período máximo de 24 semanas, hasta conseguir la remisión. En pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas, el tratamiento debe suspenderse.

Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con etanercept, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. No se debe iniciar la terapia con si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva («latente»), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia antituberculosis antes de iniciar el tratamiento y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance entre riesgo y beneficio de la terapia debe ser considerado cuidadosamente. También se ha notificado la reactivación del virus de las hepatitis B y C en pacientes crónicos portadores de estos virus, que están en tratamiento con antagonistas de TNF incluido etanercept. Igualmente, se han descrito infecciones graves en pacientes tratados con asociaciones de un antagonista de TNF junto a anakinra (IL-1Ra) o abatacept (CTLA4-Ig). Finalmente, las reacciones alérgicas son frecuentes e incluyen angioedema y urticaria, que obligan a interrumpir la terapia.

Las aplicaciones clínicas de etanercept son las mismas que las de infliximab, dado que el efecto final es el mismo, el bloqueo de la acción biológica de TNF-α (v. cap. 23).

3.3. Anakinra

La interleucina 1 (IL-1) es otra citocina proinflamatoria que tiene una acción sinérgica con el TNF-α en la inmunidad natural y la adaptativa, compartiendo con él la mayoría de sus funciones. Un inhibidor natural de la IL-1 es otra citocina de la misma familia que la IL-1, denominada «antagonista del receptor de IL-1» (IL-1Ra). Compite con IL-1 por la unión a su receptor de tipo I, aunque no pone en marcha la vía de señalización mediada por este receptor (fig. 24-4). IL-1Ra es secretada por diversos tipos celulares (monocitos, neutrófilos, hepatocitos) con las características de una proteína de fase aguda. El hallazgo de concentraciones bajas de IL-1Ra en la cavidad articular de pacientes con artritis reumatoide sugirió que este inhibidor podía tener un potencial terapéutico.

El anakinra es una forma recombinante no glucosilada de IL-1Ra, capaz de bloquear la producción de IL-6 e IL-8, aunque no interfiere en la producción de TNF-α.

La dosis óptima se ha establecido en 100 mg/día por vía subcutánea, con la cual se logra una biodisponibilidad del 95%. La máxima concentración plasmática se alcanza entre las 3 y las 7 h, y su semivida es de 4-6 h. Se aclara fundamentalmente por el riñón, y en los pacientes con insuficiencia renal grave este aclaramiento desciende en un 70-75%. No se dispone de datos sobre la farmacocinética del producto en pacientes con insuficiencia hepática.

En las primeras semanas de tratamiento se puede producir una reacción inflamatoria en la zona de inyección que desaparece de forma progresiva a medida que se avanza en el tratamiento. También se ha descrito una baja incidencia de neutropenia y de infecciones graves cuando se combina con los inhibidores del TNF previamente expuestos, por lo que no se aconseja la asociación de ambos tipos de tratamientos.

El anakinra ha demostrado su potencial terapéutico en la artritis reumatoide (v. cap. 23) y en enfermedades inflamatorias granulomatosas del intestino y del pulmón. No ha demostrado un efecto terapéutico en el *shock* séptico.

3.4. Basiliximab y daclizumab

La interleucina 2 (IL-2) es esencial para la activación de los linfocitos T y B (tercera señal; fig. 24-2), las células dendríticas epidérmicas, los macrófagos y las células NK. La in-

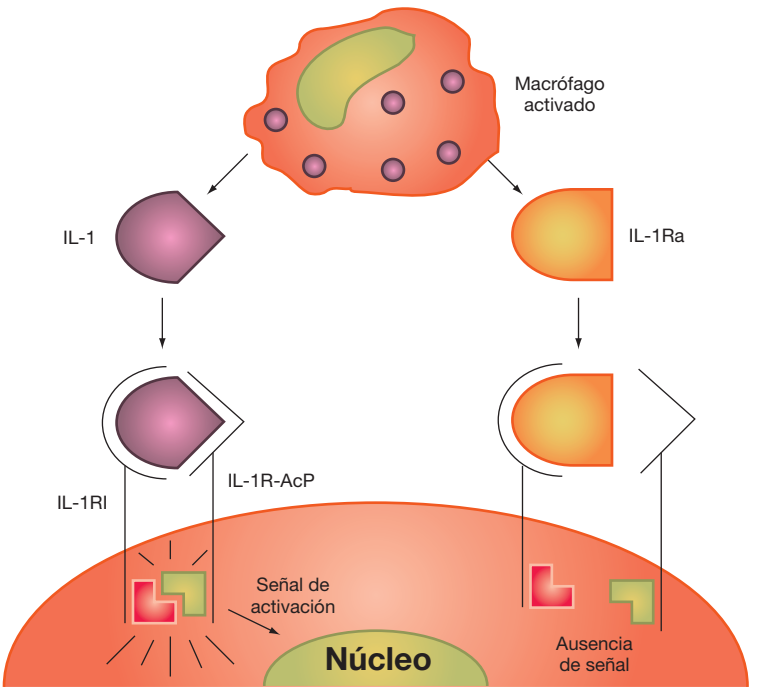


Figura 24-4. La IL-1 y la molécula reguladora IL-1Ra interaccionan con el receptor de tipo I de IL-1 (IL-1RI). La unión de IL-1 al receptor permite el acoplamiento de otra proteína de membrana, la proteína accesoria del receptor de la IL1 (IL-1R-AcP). El contacto de las dos proteínas de membrana posibilita la interacción de sus dominios citoplásmicos y la puesta en marcha de la señal de activación celular. Por el contrario, la unión de IL-1Ra al receptor no permite la unión de IL-1R-AcP al complejo, bloqueando la puesta en marcha del mecanismo de activación.

hibición de la función de esta citocina altera fundamentalmente la respuesta inmunitaria adaptativa, la cual tiene un papel central en la sensibilización frente a los aloantígenos del trasplante. Se han desarrollado dos AcMo que inhiben la función de esta citocina interfiriendo la unión con su receptor en las células inmunocompetentes.

El *basiliximab* es un AcMo quimérico (murino/humano) con una región constante de IgG_1 humana, mientras que el *daclizumab* es un AcMo humanizado, que conserva menos del 10% de la secuencia del AcMo murino original. Ambos reconocen a la cadena a (CD25) del receptor de IL-2, que confiere alta afinidad para la unión del receptor con la citocina (fig. 24-3).

La administración de estos AcMo se debe realizar conjuntamente con el tratamiento inmunosupresor, en general, a base de ciclosporina A y corticoides. Dado que una de las ventajas que se quiere buscar con el empleo de estos AcMo es eliminar o minimizar el uso de corticoides, en algunos protocolos se sustituyen los esteroides por micofenolato mofetilo.

La dosis establecida de basiliximab es de 40 mg, administrados en dos dosis de 20 mg por vía intravenosa cada una. La primera dosis se administra durante las 2 h previas al trasplante. La segunda dosis de 20 mg se administra a los 4 días de haber practicado el trasplante. La semivida del AcMo es de 7 días. La dosis recomendada de daclizumab es de 5 administraciones de 1 mg/kg a intervalos de 2 semanas, también por vía intravenosa. La semivida es de 15-20 días.

Ambos AcMo son bien tolerados. No se ha observado una mayor incidencia de leucopenia o infecciones que en los pacientes tratados con placebo. En un bajo porcentaje de los pacientes (1,4% con basiliximab y 8% con daclizumab) se ha observado la aparición de anticuerpos antiidiotipo que limitan la utilidad del preparado.

Los dos anticuerpos se están utilizando en la prevención del rechazo de órganos alogénicos, aunque la experiencia es mayor en los trasplantes renal y cardíaco.

3.5. Tocilizumab (anti-IL-6R)

IL-6 es una citocina pleiotrópica con efectos en numerosos sistemas biológicos, que puede contribuir a la patogenia de diversos procesos inflamatorios, como parecen indicar las concentraciones elevadas de esta citocina en la sangre y el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. Así, IL-6 induce proliferación de plasmablastos durante su estadio final de maduración a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas. También es un potente activador de los osteoclastos, los fibroblastos sinoviales y del endotelio vascular, donde promueve la producción de numerosas quimiocinas y y la expresión de moléculas de adhesión intercelular, contribuyendo directamente al reclutamiento de leucocitos a los lugares de inflamación. Hallazgos recientes, demostrando el papel crucial de la IL-6 en la diferenciación funcional de los linfocitos T-$CD4^+$ al fenotipo funcional TH_{17}, relanzan el interés de esta citocina, dado el potencial patogénico de este subtipo celular en numerosas enfermedades inflamatorias.

Cuando la IL-6 se une a su receptor soluble no es neutralizada y aún es capaz de señalizar. Esta señalización puede ser inhibida por

AcMo contra el receptor de IL-6. El *tocilizumab* es un AcMo humanizado que se une tanto al receptor soluble de la IL-6 como al emplazado en la membrana celular. Esto bloquea el complejo molecular del receptor e impide la señalización transmembrana de la citocina.

El bloqueo de las acciones de IL-6 con tocilizumab en combinación con metotrexato ha demostrado un efecto terapéutico en pacientes con artritis reumatoide, juvenil y del adulto. Otras entidades en donde ha demostrado un efecto beneficioso son la enfermedad de Castleman y la enfermedad de Crohn. Como efectos adversos de este producto se han observado incrementos en las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, neutropenia, infecciones, que fueron graves en algunos casos, y algunos casos de fenómenos alérgicos de tipo anafiláctico.

3.6. Fontolizumab (anti-IFN-γ)

Es la forma humanizada del anticuerpo murino específico anti-IFN-γ humano, obtenido mediante tecnología recombinante. Ha mostrado seguridad y tolerancia en estudios clínicos en fase I y II en pacientes con enfermedad de Crohn activa.

3.7. Reparixin

El bloqueo de la inflamación se considera una estrategia esencial para disminuir el daño orgánico tras un período de isquemia, por accidentes vasculares o tras la realización de un trasplante. La prevención de la infiltración leucocitaria, en particular de polimorfonucleares neutrófilos, es un aspecto de primer orden en este tipo de estrategias. Debido a que la IL-8 (CXCL8) es una de las principales quimiocinas que regulan la extravasación de los neutrófilos, es una excelente diana terapéutica para prevenir fenómenos inflamatorios secundarios a la isquemia. El *reparixin* (inicialmente denominado *repertaxin*), es un inhibidor de bajo peso molecular de los receptores de CXCR1 y CXCR2, los receptores de la familia de quimiocinas CXCL8 implicadas en el reclutamiento de neutrófilos al foco inflamatorio, motivo por el cual este fármaco está siendo objeto de ensayos clínicos y experimentales en modelos de isquemia cerebral y de daño por reperfusión postisquémica en trasplantes, con resultados prometedores.

4. Inhibidores de moléculas de adhesión

4.1. Efalizumab

la LFA-1 es una integrina que tiene un papel central en la unión de los leucocitos al endotelio vascular y en el establecimiento de la sinapsis inmunológica (v. apartado I, 5). El *efalizumab* es un AcMo IgG_1 kappa humanizado recombinante, que contiene secuencias de la región constante humana, junto a otras secuencias complementarias de la región determinante de las cadenas murinas ligeras y pesadas.

Se administra por vía subcutánea. La semivida de eliminación es de 5-10 h. Se metaboliza por interalización y degradación. Debe rotarse la zona de inyección. La dosis inicial es de 0,7 mg/kg de peso corporal, seguida por inyecciones semanales de 1,0 mg/kg de peso corporal (la dosis máxima por inyección no debe exceder un total de 200 mg). La duración del tratamiento es de 12 semanas. El tratamiento puede continuar sólo en los pacientes que respondan al producto.

El efalizumab es un inmunosupresor selectivo que modifica la función del linfocito T y puede afectar a las defensas del huésped frente a las infecciones. Puede incrementar el riesgo o la gravedad de infecciones, por ejemplo, neumonía tuberculosa y reactivar infecciones crónicas latentes. En estos casos debe interrumpirse el tratamiento. Debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de infecciones recurrentes clínicamente significativas. Otros efectos adversos observados son: anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y artritis, que también aconsejan interrumpir el tratamiento.

Es aplicable en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina y metotrexato.

4.2. Enlimomab (anti-ICAM-1)

La molécula ICAM-1 es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que actúa como ligando principal de las integrinas LFA-1 y MAC-1. Las interacciones de estas integrinas con el ICAM-1 expresado en el endotelio activado son esenciales para la extravasación de los diferentes leucocitos a los sitios de inflamación.

El enlimomab es un AcMo murino IgG_{2a} dirigido contra el dominio extracelular de ICAM-1. Su administración *in vivo* atenúa la emigración de células T y de neutrófilos, bloqueando su adhesión al endotelio vascular. Estudios preliminares han probado su efecto beneficioso en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide.

4.3. Natalizumab

La VLA-4 es una integrina β_1 β_4 que participa en la extravasación de los linfocitos T activados en el foco inflamatorio y sirve como molécula de adhesión en la migración de los linfocitos por la matriz extacelular. El *natalizumab* es un AcMo humanizado recombinante anti-β_4-integrina producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante.

El natalizumab se administra a una dosis de 300 mg por vía intravenosa una vez cada 4 semanas. La perfusión debe llevarse a cabo lentamente, durante un período aproximado de 1 h y los pacientes deberán estar bajo observación durante la perfusión y durante 1 h después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

Su uso se ha asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Antes de iniciar el tratamiento se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares para detectar cualquier aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos que pudieran ser indicativos de esta complicación. La aparición de síntomas neurológicos sugestivos de la encefalopatía obliga a suspender el tratamiento.

Está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa, para pacientes con enfermedad remitente recidivante grave de evolución rápida y para aquellos con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento con un interferón beta.

4.4. Siplizumab/MEDI-507

La CD2 es una glucoproteína presente en las células T y NK, que interacciona con LFA-3 (CD58) en las células presentadoras de antígenos, y tiene un papel importante en la activación de las células T. El

siplizumab (MEDI-507) es un AcMo humanizado IgG1/kappa dirigido frente a CD2. Este agente tiene un potente efecto inmunomodulador, suprimiendo selectivamente la función de las células T y NK. Su empleo clínico ha demostrado su utilidad para el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas de las células T, así como en el tratamiento de la psoriasis y en la prevención de la enfermedad de injerto contra hospedador tras el trasplante de médula ósea.

5. Inhibidores de mecanismos de la inmunidad innata

5.1. Pexelizumab (anti-C5)

La activación del complemento acompaña a cualquier señal de alarma tras infección o lesión tisular. Así mismo, se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. Para el efecto proinflamatorio del complemento resulta clave el efecto enzimático del factor C3b sobre el factor C5, dado que los productos de esta reacción (fundamentalmente el factor C5a), contribuyen directamente a la inflamación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y activación de los leucocitos. El *pexelizumab* es un AcMo humanizado de alta afinidad que se une a C5 y bloquea su rotura por el factor C3b, contribuyendo en gran medida a prevenir el efecto proinflamatorio del sistema complemento.

6. Otros

6.1. Abetimus (LJP 394)

Este agente es una molécula de diseño integrada por cuatro oligonucleótidos de ADN unidos a una plataforma inerte de polietilenglicol. Tiene un doble mecanismo de acción. Fundamentalmente produce uniones entrecruzadas entre las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B (LB) reactivos frente al ADN. Esto provoca una activación T-independiente de los mismos que conduce a la tolerancia frente a este antígeno. Por otro lado, estos tetrámeros parecen que pueden unirse a los anticuerpos anti-ADNn produciendo inmunocomplejos solubles de pequeño tamaño que no activan el complemento. El tratamiento con LJP 394 es capaz de reducir los niveles de anticuerpos anti-ADNn y en un ensayo en fase II/III previno la reactivación de nefritis pero únicamente en aquellos pacientes que presentaban anticuerpos anti ADNn de alta afinidad frente al LJP 394 (medido *in vitro*). Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y saber si la subclasificación de los pacientes según el grado de afinidad de los anticuerpos anti-ADNn tiene interés clínico.

6.2. Edratida (TV4710)

Tanto en modelos murinos como en los pacientes lúpicos es frecuente la utilización del ideotipo 16/6 en los anticuerpos anti-ADNn. La *edratida* es un péptido derivado de la región de unión al antígeno de los anticuerpos anti-ANDn con este ideotipo. La inmunización con este péptido induce un efecto inhibitorio sobre la producción de estos autoanticuerpos. Estudios *in vitro* han mostrado que la edratida inhibe la proliferación celular y la producción de IL-2 de linfocitos de sangre periférica de pacientes con LES y ha demostrado eficacia en el control de manifestaciones clínicas de la enfermedad en modelos murinos. Ya se ha completado un estudio en fase I en humanos y está en desarrollo otro en fase II.

6.3. Epratuzumab

El *epratuzumab* es un AcMc humanizado dirigido frente a la molécula CD22 que se localiza en la superficie de los linfocitos B. No se sabe con seguridad las funciones que tiene esta molécula pero parece que puede actuar como un regulador de la activación de los linfocitos B. Su utilización como diana terapéutica podría producir, además de depleción celular, señales de inhibición de la activación. Al igual que el rituximab, inicialmente se utilizó en el tratamiento de linfomas no hodgkinianos. En el LES, un pequeño estudio piloto en fase II ha demostrado su eficacia y en la actualidad está en desarrollo un ensayo en fase III.

7. Inmunotoxinas

Para aumentar la eficacia citolítica de los anticuerpos, éstos, habitualmente AcMo, pueden conjugarse a toxinas celulares. El compuesto resultante recibe el nombre de *inmunotoxina*. Esta maniobra, además, permite disminuir considerablemente la dosis del anticuerpo. Para que la inmunotoxina sea efectiva, es necesario que el AcMo sea interiorizado en la célula diana. Para que el efecto de la toxina sea selectivo, se eliminan las regiones capaces de unirse a las células, procurando no modificar el efecto de la toxina. De esta forma, las toxinas que no vayan ligadas al AcMo no podrán unirse a las células y serán inocuas. Las toxinas utilizadas con mayor frecuencia son las derivadas de plantas (ricino) y de bacterias (exotoxina de *Pseudomonas* y toxina diftérica). Todas ellas lisan células por un mecanismo enzimático, actuando sobre el factor de elongación ribosómico (EF-2), lo cual altera la síntesis proteica. Las principales desventajas de la terapia con inmunotoxinas son la capacidad inmunogénica de la propia toxina, que provoca el desarrollo de anticuerpos en el huésped, y la frecuente hepatotoxicidad, consecuencia del aclaramiento hepático al unirse la inmunotoxina a estas células a través de los receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina.

IV. FÁRMACOS INMUNOESTIMULADORES

1. Definición y objetivos

La inmunología se inicia como ciencia a finales del siglo XVIII con el empleo de un inmunoestimulante, la vacuna contra la viruela, cuando Jenner previene esta enfermedad en individuos inoculados con material derivado de las pústulas de vacas con mastitis, la cual estaba producida por el virus *vaccinia*, relacionado antigénicamente con el de la viruela. Desde entonces se ha generalizado el empleo de vacunas para conferir protección ante múltiples enfermedades infecciosas, obteniéndose generalmente buenos resultados cuando se emplean en personas con un sistema inmunitario normal. Sin embargo, en los pacientes portadores de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, el efecto protector de las vacunas no siempre es evidente y, además, estos individuos presentan una susceptibilidad mucho mayor que la población general a presentar infecciones graves, en ocasiones por gérmenes oportunistas. Para tratar de aumentar y restaurar funciones

críticas del sistema inmunitario en estos individuos se han desarrollado diversas modalidades de inmunoestimulación. En individuos con un sistema inmunitario normal existen además dos situaciones en que también puede resultar útil estimular la respuesta inmunitaria: el cáncer y ciertas infecciones víricas (virus B de la hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). En estos casos, las necesidades de inmunoestimulación surgen de la capacidad de las células cancerosas o de ciertos virus de desarrollar mecanismos de escape a la acción de las células inmunocompetentes.

En líneas generales, la inmunoestimulación presenta más problemas que la inmunosupresión. Al igual que ocurre con la inmunosupresión, la mayoría de las técnicas de inmunoestimulación se focalizan hacia las células T, dado el papel central de estas células en la regulación de la respuesta inmunitaria. En algunos casos se busca también el estímulo de las células B o de las APC. A continuación se detallan las modalidades de inmunoestimulación utilizadas en la actualidad.

2. Administración de citocinas

Las citocinas son proteínas solubles producidas por las células inmunocompetentes que actúan como auténticos factores hormonales regulando de forma precisa la respuesta inmunitaria (v. cap. 22). Habitualmente ejercen sus efectos de forma autocrina o paracrina, actuando a muy corta distancia, si bien en algunos casos tienen funciones endocrinas. Dada la importancia de los efectos biológicos que regulan, están sujetas a un estrecho control. Así, se considera que la concentración de los inhibidores de las citocinas es del orden de 10 veces superior a la de las propias citocinas. Como consecuencia, las citocinas tienen una semivida muy corta (minutos). Su denominación suele obedecer a la primera función demostrada, aunque a veces no sea la más relevante. Así, se habla de interferones (sustancias que interfieren en la replicación vírica), interleucinas (sustancias que median efectos entre los leucocitos), factores productores de necrosis tumoral o factores estimuladores de colonias (CSF).

2.1. Interferones

Los interferones son proteínas que provocan en las células resistencia frente a la infección vírica. La acción protectora de los interferones no está mediada por lisis directa de virus, sino por la inducción en la célula hospedadora de enzimas que interfieren en la transcripción y la traducción de los genes víricos. Los interferones se clasificaron inicialmente por su estabilidad frente al calor y pH, y con respecto al método de inducción. Los interferones de tipo I se originan por virus o por polinucleótidos y son estables tanto frente al calor (56 °C) como a pH extremos (pH: 2 o pH: 11). Se subdividen en dos tipos, dependiendo de cuál sea su célula productora principal: IFN-α, secretado por los leucocitos e IFN-β, secretado por los fibroblastos. El IFN de tipo II, conocido también como interferón inmune e IFN-γ se origina por reacciones inmunológicas y por lectinas, es sensible a 56 °C y pH extremos, y lo producen las células NK y los linfocitos Th_1.

El *IFN-α* genera la activación de macrófagos, linfocitos T y células NK, además de los efectos señalados sobre los propios virus. Existen dos formas de IFN-α, la 2a y la 2b; adicionalmente están el peginterferón α_{2a} y el peginterferón α_{2b}, formados por la conjugación del reactivo PEG (bis-monometoxipolietilenglicol) con IFN-α, 2a y 2b, respectivamente. Se administran a pacientes con diferentes tipos de *cáncer*, fundamentalmente hematológicos, siendo su efecto más espectacular la inducción de remisión en la leucemia tricocítica (v. cap. 59). También utilizan en infecciones víricas; las más representativas son las infecciones víricas de las *hepatitis B* y *C, VIH-1* y *herpesvirus* (v. cap. 68).

En el tratamiento de la hepatitis crónica activa por el virus B se recomienda la administración subcutánea de 5 millones de unidades diarias, o bien 10 millones, 3 veces por semana, durante 4-6 meses. Con ello se obtiene una tasa de remisiones a largo plazo del 25-40%. Para la hepatitis crónica por virus C se administran, también por vía subcutánea, 3 millones de unidades tres veces por semana durante 6 meses, obteniéndose respuesta en el 40-50% de los pacientes, aunque sólo el 15-25% mantiene la respuesta después de haber suspendido el tratamiento. Prolongar el tratamiento a 12 meses parece que mejora significativamente la tasa de respuesta. En ambos tipos de hepatitis se retira el tratamiento si a los 3 meses no se ha obtenido respuesta.

El efecto del IFN-α en inmunoterapia anticancerosa se basa también en la capacidad de esta citocina de aumentar la expresión de moléculas MHC de clase I, lo cual incrementa la antigenicidad de la célula tumoral.

Las dosis elevadas de IFN-α provocan un síndrome gripal inespecífico (fiebre, cefalea y mialgia) que desaparece al suspender el tratamiento y mejora con AINE. También pueden aparecer anorexia, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden obligar a disminuir las dosis. Más raramente pueden aparecen arritmias, hipotensión y manifestaciones neuropsiquiátricas. Las alteraciones analíticas observadas con mayor frecuencia son anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas hepáticas y, en ocasiones, anticuerpo anti-IFN-α.

El *IFN-β* tiene unas propiedades similares a las del IFN-α, como lo prueba la buena respuesta en *cánceres* como la leucemia tricocítica, el carcinoma renal y el melanoma, entre otros, y la semejanza de los efectos adversos a los observados con el IFN-α (v. cap. 59). Pero el uso clínico más peculiar del IFN-β es el tratamiento de pacientes con *esclerosis múltiple,* donde se ha demostrado su capacidad de frenar la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de actuación no está claro. Se ha sugerido que el IFN-β podría modular la activación del sistema inmunitario, disminuyendo la actividad de las células efectoras inmunitarias y aumentando la actividad supresora mediada por las células T. Otro mecanismo propuesto se basa en el propio efecto antivírico del IFN-β, habida cuenta que en la etiopatogenia de esta enfermedad se implican infecciones víricas. Una tercera hipótesis atribuye el efecto beneficioso del IFN-β al blo-

queo de otras dos citocinas directamente implicadas en la patogenia de esta enfermedad: el TNF-α, demostrado en las lesiones histológicas y dotado de una alta actividad citotóxica, y el IFN-γ, capaz de aumentar la expresión de moléculas HLA de clase II en las células endoteliales, los astrocitos y la microglía, lo que hace a estas células más accesibles a los linfocitos Th.

Existen dos clases de IFN-β obtenidas por métodos recombinantes que son análogas al fisiológico que difieren en un aminoácido: el 1a (166) y el 1b (165); el 1b no está glucosilado. Ambas variantes se utilizan indistintamente en el tratamiento de ciertas formas de la esclerosis múltiple. El 1a, tras administración intramuscular muestra un $t_{1/2}$ de eliminación de 10 h y su metabolización es hepática. El 1b tiene un $t_{1/2}$ de 5 h.

El *IFN-γ* une a los efectos antivíricos y antitumorales compartidos con los IFN de tipo I su capacidad inmunomoduladora, como el aumento en la expresión de moléculas HLA de clase II y la activación de los macrófagos y las células NK. Su utilización en la terapia antitumoral ha proporcionado ciertos éxitos en enfermedades hematológicas, como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y síndromes mielodisplásicos y en tumores sólidos, como el melanoma o el carcinoma renal. Se ha observado que pacientes con una respuesta deficiente al IFN-α pueden responder al IFN-γ, solo o en combinación con el IFN-α.

Por su efecto inmunomodulador, el IFN-γ ha demostrado su eficacia en otras enfermedades. Así, su capacidad de activar el metabolismo oxidativo de macrófagos le hace útil en el tratamiento de la *enfermedad granulomatosa crónica*. Además, su capacidad para estimular el desarrollo de células Th_1, junto a su poder activador de los macrófagos, ha sido aprovechado para el tratamiento de pacientes con lepra lepromatosa. Se ha planteado también el posible efecto terapéutico del IFN-γ en enfermedades alérgicas, habida cuenta de su efecto inhibidor de la IL-4 y, como consecuencia, de la síntesis de IgE. Los efectos tóxicos del IFN-γ son semejantes a los de los interferones de tipo I e incluyen la aparición de fiebre, escalofríos, cefaleas y eritema cutáneo, que suelen remitir después de las primeras semanas de tratamiento. Cuando se utilizan dosis altas (por encima de 250 $\mu g/m^2$/día) puede producir neutropenia, aumento de las enzimas hepáticas y alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo deterioro mental, alteraciones en la marcha y vértigos.

2.2. Interleucinas

La interleucina más utilizada en la actividad terapéutica ha sido la IL-2 o *aldesleucina* (v. cap. 22). Esta citocina desempeña un papel central en la activación de la respuesta inmunitaria antígeno-específica. Provoca proliferación y diferenciación de células Th y Tctl, y células B, y estimula los macrófagos y las células NK. En este último efecto se ha centrado su uso terapéutico en pacientes con *cáncer*, al comprobarse que cuando hay altas dosis de IL-2, las células mononucleares de sangre periférica generan células con un alto potencial citolítico sobre células tumorales: las células LAK *(Lymphokine Activated Killer cells)* (v. cap. 59).

El protocolo terapéutico con IL-2 consiste en generar células LAK *in vitro,* perfundirlas por vía intravenosa y continuar durante un tiempo con administración de IL-2 al paciente. Esta pauta puede proporcionar buenos resultados en el tratamiento de melanomas y del carcinoma renal. Los efectos tóxicos de la IL-2 son frecuentes y variados. Puede aparecer fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, eritema cutáneo, hipotensión, edema pulmonar y periférico, artritis y toxicidad renal, hepática y hematológica. Además, a mayores dosis pueden aparecer somnolencia, confusión y alteraciones neuropsiquiátricas. Los factores implicados en estos efectos tóxicos no han sido completamente aclarados, aunque podrían ser secundarios a producción de sustancias anafilotóxicas por células también activadas por la IL-2, las cuales provocarían vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular.

2.3. Factores estimuladores de colonias

Existe una serie de citocinas que se caracterizan por provocar diferenciación de diversas líneas hematopoyéticas. Algunas se producen localmente en los órganos linfoides primarios, mientras que otras se producen en el foco inflamatorio, constituyendo una señal de alerta para que la médula ósea acelere la producción de una o varias líneas de células inmunocompetentes. Una de estas citocinas, la IL-3, es un cofactor necesario para la maduración de cualquiera de las diferentes células que derivan de la célula madre. El resto de las citocinas conocidas en este grupo generan diferenciación selectiva de alguna línea. Así, la IL-7 provoca diferenciación hacia la línea linfoide, mientras la IL-11 lo hace hacia la línea megacariocítica. Finalmente, se han descrito factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos (G-CSF), de monocitos (M-CSF) o de ambas (GM-CSF). Se estudian en el capítulo 46.

El uso de otros factores hematopoyéticos, como M-CSF, IL-3 o IL-11, está en fase experimental.

2.4. Factor de necrosis tumoral α

El TNF-α o *tasonermina* es un agente inmunomodulador y cistostático. Por un lado activa las células fagocíticas (monocitos y granulocitos), aumenta la generación de linfocitos T citotóxicos y facilita la adherencia y extravasación de todos estos tipos celulares hacia el tejido tumoral. También incrementa la producción de factores solubles, entre los que se incluyen anticuerpos, otras citocinas y mediadores de bajo peso molecular (prostaglandinas, factor activador de plaquetas). Por otro lado, tiene un efecto directo sobre la proliferación de las células tumorales e inhibe, en diferentes niveles, los procesos de la vasculoneogénesis que se producen en el interior de los tumores sólidos (v. cap. 59).

El TNF-α se ha utilizado en pacientes con leucemias y tumores sólidos (sarcomas, cáncer gastrointestinal y de vejiga). Entre los efectos indeseables se encuentran fiebre, escalofríos, cefaleas, hipotensión leve y leucopenia transitoria, pero sin que se llegue a producir *shock* o caquexia. En algunos casos se ha observado la producción de un síndrome de coagulación vascular diseminada.

3. Inmunoglobulinas

Los preparados de inmunoglobulinas se obtienen mediante su purificación a partir de plasma humano obtenido de varios donantes sanos con valores elevados de anticuerpos contra patógenos bacterianos, micóticos y víricos comunes. Por lo general, estos preparados contienen todas las subclases de inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas se utilizan en diversos estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, como la agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia combinada grave, la leucemia linfocítica crónica o el mieloma múltiple. También se emplean en cuadros hematológicos, como púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica autoinmune, y enfermedades infecciosas como sarampión y hepatitis. Las inmunoglobulinas se administran por vía intramuscular o intravenosa, y su vida media es de 3-4 semanas. Entre los efectos adversos derivados del empleo de inmunoglobulinas están las reacciones alérgicas, de tipo anafiláctico o, más raramente, del tipo de la enfermedad del suero. Asimismo, al obtenerse a partir de muestras de sangre humana, existe siempre el riesgo de contagio por virus de hepatitis o VIH.

4. Productos bacterianos y fúngicos

Con el objetivo de incrementar la reacción inmunitaria, en algunas circunstancias se han empleado bacterias o productos derivados de bacterias o de hongos (tabla 24-6). Los más empleados son las micobacterias, como el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), que es una cepa viable atenuada de *Mycobacterium bovis*. Un derivado del BCG es el muramildipéptido (MDP, tabla 24-6), principal agente inmunoestimulador del adyuvante de Freund. A partir del MDP se han obtenido numerosos compuestos sintéticos con propiedades inmunoestimuladoras, bien mediante sustitución del muramil por grupos lipídicos, bien por modificación de la porción peptídica.

El principal mecanismo atribuido a estos productos es la estimulación del procesamiento y presentación de los antígenos por los macrófagos, facilitando la activación de los linfocitos T. Los macrófagos activados por estos productos muestran también una secreción aumentada de IL-1. Se piensa que también se estimulan las células NK, lo que explicaría su efecto beneficioso en algunos tipos de cáncer. Algunos productos bacterianos también son capaces de estimular directamente las células B. Como consecuencia de ello se observa un aumento en las respuestas citolíticas o en la secreción de anticuerpos.

La eficacia clínica real de estos compuestos aún está por determinar. El BCG se ha empleado en neoplasias muy diferentes, aunque su principal efecto se observa en el cáncer de vejiga, donde es eficaz cuando se usa como agente intravesical (v. cap. 59). Asimismo, en el melanoma metastásico se ha empleado con eficacia la inmunización con antígenos tumorales conjugados a BCG. El *Corynebacterium parvum*, en forma no viable también se ha usado con beneficio cuestionable en varios cánceres y es un agente en fase de investigación. A la vista de los muchos derivados obtenidos a partir del MDP y de sus variadas acciones, es posible que se pueda seleccionar mejor la actividad de algunos de ellos en función de las necesidades y las situaciones clínicas.

Entre los efectos adversos, el empleo de BCG se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad y *shock*, escalofríos, fiebre, malestar general y enfermedad por inmunocomplejos.

Tabla 24-6. Productos bacterianos y fúngicos con propiedades inmunoestimuladoras

Bacterias intactas
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)
Bordetella pertussis
Brucella abortus
Corynebacterium parvum
Especies de *Nocardia*
Pseudomonas aeruginosa
Productos bacterianos
Biostim *(Klebsiella pneumoniae)*
ERB *(Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium)*
MER (BCG)
Muramildipéptido *(M. smegmatis)* y análogos
Peptidoglucanos (bacterias gramnegativas)
Picibanilo *(Staphylococcus)*
Productos de hongos
Bestatina *(Streptomyces olivoreticuli)*
Krestina *(Coriolus versicolor)*
Lentinan *(Lentinus edodes)*
p-hidroxibestatina (metabolito de la bestatina)

5. Otros inmunoestimuladores

5.1. Levamisol

Es un antiparasitario que actúa principalmente sobre nematodos. Posee una débil acción estimulante de la resitencia inmunitaria por incrementar la inmunidad celular. Prácticamente ya no se emplea.

5.2. Hormonas tímicas

Se han aislado del timo una serie de sustancias solubles (denominadas timoestimulina, timosina, timulina y timopentina) a las cuales se ha atribuido un efecto favorecedor de la maduración de los linfocitos T en este órgano. Se ha observado un efecto modulador de la diferenciación de los protimocitos, posiblemente mediante inducción de algún marcador de superficie o secreción de citocinas. Algunos estudios sugieren que estos factores solubles, denominados hormonas tímicas, pudieran tener utilidad clínica en inmunodeficiencias primarias y secundarias provocando la diferenciación de precursores no funcionales en células T inmunocompetentes. También se ha sugerido que estos factores pudieran tener utilidad en individuos con cáncer. Sin embargo, en los estudios realizados, los resultados no son lo suficientemente satisfactorios para aconsejar un uso generalizado de estos factores en los casos indicados. Entre los efectos secundarios observados con estos factores destacan las reacciones alérgicas, sobre todo con preparados poco purificados.

5.3. Glatirámero acetato

Es una mezcla de polipéptidos sintéticos compuestos por secuencias aleatorias de los aminoácidos L-alanina, L-glutamina, L-lisina y L-tirosina. Su eficacia está comprobada en el

tratamiento de determinadas fases y formas de la *esclerosis múltiple*. Su acción se debe a la modificación que provoca en ciertos linfocitos T que son específicamente sensibles al producto, facilitando en ellos la transformación de Th1 en Th2. Se cree que los Th2 penetran en el sistema nervioso central en donde liberan citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-5, IL-10) capaces de inhibir la actividad de las células inflamatorias vecinas. Es posible que, además, las células Th2 ejerzan efectos neuroprotectores mediante liberación de factores neurotróficos (p. ej., el BDNF; v. cap. 25).

BIBLIOGRAFÍA

Alegre ML, Lenschow DJ, Bluestone JA. Immunomodulation of transplant rejection using monoclonal antibodies and soluble receptors. Dig Dis Sci. 1995;40:58-64.

Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Annu Rev Immunol. 1998;16:27-55.

Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs. 2007;67:369-91.

Budde K, Schütz M, Glander P, Peters H, Waiser J, Liefeldt L, et al. FTY720 (fingolimod) in renal transplantation. Clin Transplant. 2006;20(Suppl 17):17-24.

Curran MP, Keating GM. Mycophenolate sodium delayed release: prevention of renal transplant rejection. Drugs. 2005;65:799-805.

Curran MP, Perry CM. Tacolimus in patients with rheumatoid arthritis. Drugs. 2005;65:993-1001.

Dunn C, Croom KF. Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. Drugs. 2006;66:547-70.

Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) in organ transplantation. Drugs. 2001;61:1957-2016.

Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annu Rev Immunol. 2001;19:163-96.

Fichas técnicas de los inmunosupresores registrados en España/Europa. Disponible en: http://www.agemed.es; http://sinaem4.agemed.es/consaem; http://www.emea.europa.eu

Hackstein H, Thomson AW. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. Nature Reviews Immunology. 2004;4:24-34.

Hackstein H, Steinschulte C, Fiedel S, Eisele A, Rathke V, Stadlbauer T, et al. Sanglifehrin A blocks key dendritic cell functions in vivo and promotes long-term allograft survival together with low-dose CsA. Am J Transplant. 2007;7:789-98.

Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004;351:2715-29.

Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RHN, Balk AHM, van der Heiden IP, van Dam T, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in kidney and heart transplant and the influence of ethnicity and genetic polymorphisms in the MDR-1, CYP3A4 and CYP3A5 genes. Clin Pharmacol Ther. 2004;76:545-56.

Holcombe H, Mellman I, Janeway CA, Bottomly K, Dittel BN. The immunosuppressive agent 15-deoxyspergualin functions by inhibiting cell cycle progression and cytokine production following naïve T cell activation. J Immunol. 2002;169:4982-9.

Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med. 1997;336:347-56.

Jacobson DA, Vogelsang GB. Novel pharmacotherapeutic approaches to prevention and treatment of GVHD. Drugs. 2000;62:879-89.

Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol. 2002;20:197-216.

Kahan BD. Update on pharmacokinetic/pharmacodynamic studies with FTY720 and sirolimus. Ther Drug Monit. 2002;24:47-52.

Kaplan B. Enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic®): an overview of current and future use in transplantation. Drugs. 2006;66(Suppl 2):1-8.

Kovarick JM, Kaplan B, Silva HT, Kahan BD, Dantal J, Vitko S, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. Transplantation. 2002;73:920-5.

Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE, Pescovitz V, Scantlebury V, Vasquez A. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. Transplantation Proceedings. 2006;38:3456-8.

Krensky AM, Clayberger C. Transplantation Immunology. Clin Immunol Immunopathol. 1994;41:819-39.

Kuypers DRJ, Claes K, Evenopoel P, Maes B, Varenterghem Y. Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in the novo renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther. 2004;75:434-47.

Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by neoral C_2 monitoring: an International Consensus Statement. Transplantation. 2002;73(Suppl 1):S12-S18.

Lim SW, Ahn KO, Kim J, Moon IS, Ahn C, Lee JR, Yang CW. Cyclosporine-induced renal injury induces toll-like receptor and maturation of dendritic cells. Transplantation. 2005;80:691-9.

Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. Clin Pharmacokinet. 2001;40:573-85.

Matzinger P. An innate sense of danger. Ann NY Acad Sci. 2002;961:341-2.

McCombs CC, De Shazo RD. Immune system disorders. En: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment. 4.ª ed. Auckland: Adis International; 1997.

Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. Drug Saf. 1997;16:267-78.

Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. Nature Reviews Immunology. 2007;7:610-21.

Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments. Ther Drug Monit. 2006;28:720-5.

Pengel L, Barcena L, Morris PJ. Registry of randomized controlled trials in transplantation: January 1 to June 30, 2006. Transplantation. 2007;83:1001-4.

Peuckmann V, Fisch M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide. Drugs. 2000;60:273-92.

Picard N, Prémaud A, Rousseau A, Le Meur Y, Marquet P. A comparison of the effect of ciclosporin and sirolimus on the pharmacokinetics of mycophenolate in renal transplant patients. Br J Clin Pharmacol. 2006;62:477-84.

Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. Drugs. 2000;59:323-89.

Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. Br Med Bull. 2001;59:227-48.

Renders L, Frisman M, Ufer M, Mosyagin I, Haenisch S, Ott U, et al. CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients. Clin Pharmacol Ther. 2007;81:228-34.

Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. Drugs. 2003;63:1247-97.

Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant rejection. Clin Pharmacokinet. 2007;46:13-58.

Tedesco-Silva H, Pinheiro-Machado P, Rosso-Felipe C, Medina-Pestana JO. Immunotherapy for de novo renal transplantation: what's in the pipeline? Drugs. 2006;66:1665-84.

Westhoff TH, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. Expert Opin Invest Drugs. 2007;16:1099-110.

Yabu JM, Vincenti F. Novel immunosuppression: small molecules and biologics. Seminars in Nephrology. 2007;27:479-86.

Yang J, Bernier SM, Ichim TE, Li M, Xia X, Zhou D, et al. LF15-0195 generates tolerogenic dendritic cells by suppression of NF-κB signaling through inhibition of IKK activity. Journal of Leukocyte Biology. 2003; 74:438-47.

Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology. 2002;59:802-8.

Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang WM, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:1933-42.

SECCIÓN IV

Sistema nervioso central

25 Neurotransmisión en el sistema nervioso central

26 Fármacos analgésicos opioides

27 Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño

28 Fármacos anestésicos generales

29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos

30 Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos

31 Fármacos antipsicóticos neurolépticos

32 Fármacos antidepresivos y antimaníacos

33 Farmacodependencias

34 Farmacología de las demencias y las conductas anormales

25 Neurotransmisión en el sistema nervioso central

J. Flórez y A. Pazos

I. CONSIDERACIONES GENERALES

Con independencia de que el descubrimiento de los fármacos activos en el sistema nervioso central (SNC) haya tenido una base mayoritariamente empírica, la moderna neurofarmacología se fundamenta de manera creciente sobre el conocimiento de la neuroquímica cerebral, tanto para analizar los mecanismos de acción de los fármacos ya conocidos como para diseñar nuevas moléculas activas.

La característica esencial del SNC es su capacidad ilimitada para la comunicación interneuronal, pero esta comunicación de nada serviría si no dispusiera de la capacidad de integración en patrones convenientemente codificados que permiten la manifestación de las diversas formas de conducta: movimientos, lenguaje, sensaciones, ideación y emociones. Por lo tanto, comunicación, recepción, integración y expresión de la información son las bases nucleares de la función del sistema nervioso.

1. Elementos y principios de la comunicación interneural

La comunicación interneuronal en el SNC de la especie humana se ejecuta mayoritariamente mediante la transmisión química; se basa, por lo tanto, en la interacción de moléculas (la transmisora y la receptora), lo que permite un amplio campo para la manipulación farmacológica. Una molécula transmisora debe estar presente en la terminación sináptica y, por lo tanto, ser sintetizada por la neurona a la que dicha terminación pertenece, debe ser liberada como resultado de la actividad específica de la neurona y debe ser capaz de influir de forma selectiva y específica sobre la neurona postsináptica a través de receptores específicos.

En efecto, el transmisor puede interactuar con receptores de membrana asociados directa o indirectamente con la *apertura* de canales iónicos, que origina despolarización o hiperpolarización, acompañadas de reducción en la resistencia eléctrica de la membrana. Otras veces, en cambio, el transmisor provoca despolarización o hiperpolarización como consecuencia del *cierre* de canales iónicos y aumento de la resistencia de membrana. Pero, como consecuencia de la puesta en marcha de cascadas de reacciones en cadena que terminan por modificar en el núcleo neuronal los mecanismos de activación y desactivación de genes, el neuromediador puede provocar modificaciones a largo plazo de extraordinaria importancia en los sistemas de comunicación intercelular.

Tales modificaciones comprenden, por ejemplo, cambios en la síntesis y el transporte de receptores o de canales, cambios en los sistemas de activación de enzimas que influyen sobre la síntesis, degradación o expresión de los elementos neurotransmisores, o cambios en sus mecanismos de liberación o de recaptación.

La estructura del SNC se distingue por su capacidad de organizarse de forma integrada. La difícil tarea actual del morfólogo y del fisiólogo es descubrir e interpretar los patrones de organización e integración en y entre los diversos núcleos y áreas, para comprender los modelos de comportamiento. Un punto crítico, de nuevo, en dicha organización es la variedad de vías neuroquímicas que se van descubriendo en cada nivel, por restringido que éste sea.

Dejando a un lado la descripción de los posibles modelos, desde los más sencillos (reflejo monosináptico) hasta los más complejos (vías polisinápticas, circuitos redundantes, sistemas de activación e inhibición, etc.), es preciso considerar, desde el punto de vista neurofarmacológico, que el primer sistema de integración de la información en el SNC es la propia neurona. En efecto, la neurona es una célula particularmente capacitada para recibir de forma simultánea un número incontable de señales externas, traducirlas e incorporarlas en su propia biología, integrarlas en el espacio y en el tiempo, para, finalmente, emitir su propia interpretación con su peculiar lenguaje: el que le proporciona su maquinaria neurotransmisora. Estas señales externas provienen de los múltiples botones sinápticos que recibe una neurona y de las sustancias hormonales y mediadores celulares presentes en el espacio extracelular.

Cuando la neurona recibe toda la información que confluye por diversas vías de señalización, la incorpora, la procesa y la integra, puede expresarla y extenderla de múltiples maneras: utilizando unos u otros terminales sinápticos, ya que no tiene por qué usar obligadamente todos sus terminales y emitir por todos ellos de forma simultánea; variando la cantidad y la calidad de cotransmisores emitidos en un momento determinado; variando la velocidad y la secuencia de su liberación, y modificando las variantes de transmisores dentro de una misma familia (referido a neuropéptidos).

2. Aparato receptor. Receptores mosaico

Es preciso considerar el papel que desempeñan los receptores en el proceso de información. Todas las posibilidades

de expresión de la información de una neurona quedan anuladas si no encuentran, en las neuronas postsinápticas sobre las que influye, las moléculas receptoras adecuadas. Estas moléculas adquieren esencial importancia en el estudio de la neurofarmacología, ya que buena parte de los fármacos han de actuar por su interacción con ellas. A lo largo de capítulos anteriores y en el presente capítulo se hace amplia referencia a la clasificación en tipos y subtipos de receptores sensibles a un neurotransmisor determinado, como medio de entender ciertas peculiaridades de afinidad y acción de fármacos agonistas y antagonistas. La homodimerización (interacción entre dos receptores idénticos) cuando son activados por un ligando es un fenómeno bien conocido de los receptores con actividad intrínseca tirosincinasa (RTK) (v. cap. 3, apartado II, B, 2.1). Esta realidad es mucho más diversa y amplia y adquiere su plena expresión en la transmisión del SNC. Por una parte, existen también homodímeros de receptores GPCR (v. cap. 3, apartado II, A, 1.2). Además, esta dimerización puede realizarse entre: *a)* subtipos distintos de receptores GPCR; *b)* receptores GPCR completamente diferentes; *c)* receptores GPCR y receptores RTK, y *d)* receptores GPCR y RTK con receptores asociados a canales iónicos. Por último la asociación puede ser entre dos o más unidades receptoriales, una realidad que se denomina receptor mosaico, y puede interactuar adicionalmente con otras proteínas.

Los receptores mosaico son complejos oligoméricos de alto peso molecular, situados en la membrana celular, que responden a los ligandos activadores de sus respectivas unidades receptoriales en función de su composición (tipos de receptores que los conforman), la ubicación de cada unidad en el espacio dentro del mosaico (topología), y el orden en que cada unidad es activada. La interacción final entre las diversas unidades puede ser positiva (agonista) o negativa (antagonista).

3. Anatomía neuroquímica del sistema nervioso central

En razón de todo lo expuesto, resulta imprescindible conocer los principales sistemas neuroquímicos del SNC. Ello requiere identificar tanto los grupos neuronales que poseen un determinado neurotransmisor o neuromodulador y sus proyecciones, como localizar y tipificar los receptores específicos tributarios de dicho transmisor. Para ello es preciso contar con la selectividad de los métodos.

Ésta se inició con la tinción de la acetil colinesterasa como elemento marcador de sistemas colinérgicos, a la que siguieron el método de fluorescencia inducida por formaldehído para identificar catecolaminas y serotonina y, posteriormente, el método de fluorescencia para detectar las enzimas implicadas en la síntesis de estas monoaminas, pero la técnica inmunohistoquímica ha permitido progresar con rapidez en la detección de elementos proteicos: sean las enzimas sintetizantes de neurotransmisores, sean los propéptidos y sus derivados que se constituyen como neuropéptidos. La combinación de estos métodos con las técnicas de lesiones selectivas y de seguimiento retrógrado y anterógrado con el método de la peroxidasa de rábano permite visualizar, con precisión cada vez mayor, la distribución de los múltiples sistemas neuroquímicos. La técnica de tomografía por emisión de positrones proporciona, finalmente, la posibilidad de analizar *in vivo* el estado de determinados neurotransmisores en el propio ser humano.

En cuanto a los receptores, las técnicas de fijación de radioligandos han permitido detectar y cuantificar diversos sitios de reconocimiento; la técnica ha mejorado notablemente al desarrollar los métodos autorradiográficos *in vitro,* que permiten una mejor visualización y la cuantificación mediante aplicación de sistemas de computarización. La tomografía por emisión de positrones permite, igualmente, visualizar y cuantificar *in vivo* en el ser humano determinados tipos de receptores.

La técnica de hibridación *in situ* proporcionada por la biología molecular, combinada con la inmunocitoquímica y la autorradiografía, facilitan la identificación y la distribución de los ácidos ribonucleicos (ARNm) codificadores de las respectivas proteínas: sean los neurotransmisores de carácter peptídico, las enzimas sintetizadoras de neurotransmisores, las moléculas receptoras o las subunidades de estas moléculas en sus múltiples variantes.

Por último, la secuenciación e identificación de los genes responsables de la producción de los mediadores, de sus receptores y de los componentes de las vías de señalización han ampliado las posibilidades de estudiar sus niveles de expresión en las diversas regiones del SNC y de las células nerviosas, y consiguientemente las bases moleculares y el papel de los sistemas de neurotransmisión en las funciones cerebrales, tanto normales como patológicas.

En los apartados sucesivos se revisa, de forma muy resumida, la situación de los principales sistemas de neurotransmisión por monoaminas, aminoácidos y neuropéptidos, y se hace una breve referencia a otros sistemas, como los purinérgicos, los neuroesteroides y el óxido nítrico. Existen ya detallados volúmenes en los que se expone exhaustivamente la anatomía neuroquímica del SNC.

Por último, y aunque no se trate propiamente de neurotransmisores, se introduce una breve descripción de los factores de crecimiento y diferenciación neural, porque son sustancias de interacción neuronal de indudable trascendencia para comprender la existencia de tan rica variedad de células nerviosas y sus conexiones, así como sus posibilidades de desarrollo, mantenimiento y regeneración.

4. Funciones de los sistemas neuroquímicos

Existe un lógico deseo de correlacionar una vía neuroquímica concreta con una función fisiológica nerviosa determinada y específica. Algunos métodos y resultados pueden favorecer determinadas propuestas, pero en su conjunto las conclusiones que se obtienen son vagas o se encuentran escasamente sustentadas. Hay algunos casos en que la concreción y selectividad de una determinada vía neuroquímica permite establecer una buena correlación entre química y función; el más característico es la participación dopaminérgica en el control del movimiento, con evidente repercusión en la enfermedad y la terapia (v. cap. 30). Pero esto es excepcional. Ningún sistema neurotransmisor actúa de forma aislada sino en interacción múltiple con otros muchos sistemas.

Bien es verdad que existen sistemas, especialmente de carácter monoamínico, que tienen una disposición estructural que les permite influir sobre amplias áreas corticales y dispersos núcleos cerebrales, llegando a ser considerados *sistemas de modulación difusa*. No es de extrañar, por lo tanto, que repetidas veces estén implicados en funciones que exigen la participación conjunta de varios sistemas cerebrales. En estados funcionales como la vigilia, la atención, la memoria o el estado de fondo que mantiene un determinado tono afectivo, es posible que dichos sistemas de modulación difusa contribuyan a mantener una actividad de base estable que sirva de fundamento para que ese estado funcional se pueda desarrollar. Pero sobre esta actividad basal los múltiples sistemas neuroquímicos de localización más restringida modularán y modificarán la actividad de base, originando así la rica tonalidad con que se expresan las múltiples funciones del cerebro.

II. SISTEMAS MONOAMÍNICOS

1. Sistema colinérgico

Los mecanismos fundamentales de la síntesis y la transmisión de acetilcolina se explican en el capítulo 14. La detección de neuronas colinérgicas en el SNC se consigue, principalmente, mediante técnicas de inmunohistoquímica que detectan la existencia de la enzima sintetizante colinoacetil transferasa y la enzima metabolizadora acetilcolinesterasa, en combinación con lesiones específicas de diversos núcleos y vías.

Entre las vías más importantes cabe destacar las siguientes:

a) Proyecciones desde los núcleos telencefálicos magnocelulares hasta la corteza cerebral. La fuente principal de las proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral se halla en un grupo extenso de células telencefálicas basales que se encuentran próximas al *globus pallidus* y que se extienden desde el nivel del tubérculo olfatorio hasta el del cuerpo geniculado lateral, formando el denominado núcleo basal de Meynert. También se encuentran células colinérgicas en otros núcleos basales, como la rama vertical de la banda diagonal de Broca, el núcleo entopeduncular, el putamen ventral y la formación reticular mesencefálica (fig. 25-1).

Los diversos núcleos originan proyecciones colinérgicas que inervan áreas corticales diferentes, si bien la distribución topográfica de los patrones de proyección es compleja y presenta abundantes superposiciones. Aunque la proyección de cada sistema celular, considerada como un todo, tiene una distribución extensa, la proyección de cada célula en particular se limita a un área bien circunscrita y determinada.

La manera en que se distribuyen las terminaciones colinérgicas dentro de la corteza varía de un área a otra. En la corteza motora de la rata, las fibras al parecer se distribuyen de modo homogéneo a lo largo de las distintas capas, mientras que en la corteza sensitiva aparece mayor densidad de terminaciones en la capa V y algo menor en las capas IV y VI. Todas estas terminaciones entran en contacto sináptico con las dendritas, tanto apicales como basilares, de las neuronas piramidales, así como con los cuerpos neuronales de las neuronas no piramidales.

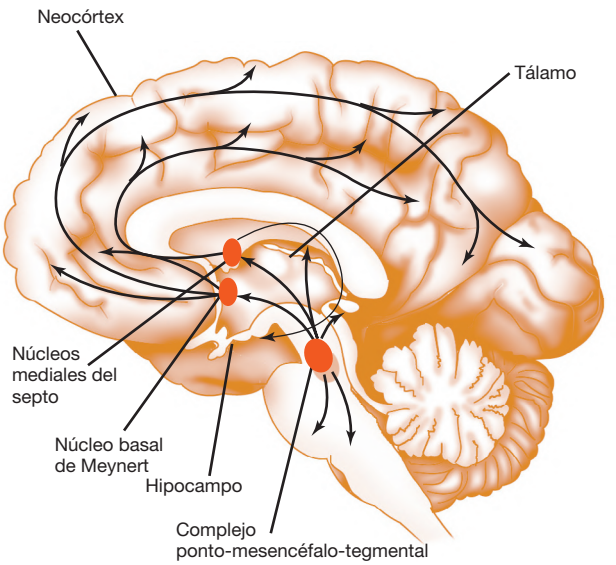


Figura 25-1. Principales sistemas colinérgicos en el cerebro humano. El originado en el telencéfalo basal (núcleo de Meynert y núcleos mediales del septo) proyecta de forma muy extendida a la corteza cerebral y al hipocampo. El complejo pontomesencefalotegmental proyecta al tálamo, el mesencéfalo y los núcleos del tronco cerebral.

b) Vía septohipocámpica. Tiene su origen en neuronas del *septum* medial y del núcleo del tracto diagonal de Broca, y proyecta a lo largo de las fimbrias hasta el hipocampo en sus áreas CA2 y CA3, y en la región hiliar del área dentada. Las fibras terminales en CA2 y CA3 parece que se agregan en el *stratum oriens* y en el *stratum radiatum*, observándose la mayor densidad de terminaciones en las zonas próximas a las células piramidales. Dentro del área dentada, las terminaciones colinérgicas se localizan en dos bandas, justo por encima y por debajo de la capa de células granulares, formando sinapsis con las dendritas de las células piramidales y granulares.

c) Neuronas colinérgicas intrínsecas en el estriado, la corteza y el hipocampo. El caudado y el putamen son los núcleos del SNC más ricos en acetilcolina y en receptores muscarínicos; el *globus pallidus*, en cambio, carece de elementos colinérgicos. Las neuronas son intraestriatales de axón corto y su actividad está modulada en parte por vías descendentes activadoras de origen cortical (quizá glutamatérgicas) y por la vía dopaminérgica de origen nígrico (v. cap. 30); sin embargo, numerosas neuronas colinérgicas no reciben aferencias dopamínicas.

La corteza cerebral contiene neuronas colinérgicas intrínsecas, que corresponden aproximadamente al 30% de contenido total en términos de colinoacetil transferasa cortical. No son de naturaleza piramidal sino interneuronal y algunas de ellas incluyen acetilcolina junto con el péptido intestinal

vasoactivo (VIP). De hecho, el 80% de las neuronas poseedoras de VIP contienen acetilcolina. También el hipocampo incorpora neuronas colinérgicas intrínsecas, si bien su topografía no se encuentra aún suficientemente caracterizada.

d) Complejo pontomesencefalotegmental. Los grupos celulares se encuentran en el mesencéfalo caudal y en el tegmento pontino rostral: núcleos tegmentales pedunculopontino y dorsolateral, y núcleo parabigémino. Proyectan al *tectum* (sobre todo el tubérculo cuadrigémino superior), tálamo, globo pálido, núcleo interpeduncular, *locus coeruleus*, núcleos del rafe, núcleos cerebelosos profundos, formación reticular y núcleos motores de los pares craneales (III-VII y IX-XII).

e) Neuronas de los núcleos motores craneales y espinales que inervan músculos, y neuronas de los núcleos parasimpáticos y simpáticos craneales y espinales que son origen de fibras preganglionares.

Receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos se distribuyen a lo largo de la profundidad de la corteza, aunque presentan cierta organización laminar, con densidades ligeramente más altas en las láminas externas (I-III) que en las internas (IV-VI). Excepciones a este patrón laminar son la corteza visual primaria, donde el número de receptores muscarínicos es especialmente alto en la lámina IV, y la corteza entorrina media, donde existe mayor densidad en las láminas intermedias. El nivel de densidad de receptores muscarínicos en la corteza se mantiene sin grandes variaciones independientemente del área cortical analizada. De igual forma, a lo largo de ella predomina el subtipo de receptores muscarínicos M_1 sobre el M_2 (el 70 frente al 30%), aunque esta predominancia es menos marcada en las láminas profundas que en las superficiales.

En cuanto a la amígdala, presenta una densidad importante de receptores muscarínicos, en su mayor parte del tipo M_1. En el cerebro humano, aunque no existen grandes diferencias entre los núcleos amigdalares, son los núcleos anterior, basal accesorio, granular y la porción interna del cortical los que cuentan con mayor número de estos receptores, en tanto que el núcleo medial y la parte externa del cortical no disponen de tantos. En el cerebro de rata, la localización es comparable en términos generales, aunque la distribución nuclear ofrece ligeras variaciones.

El hipocampo se halla densamente poblado de receptores muscarínicos M_1 y M_2, pero mientras que los ratones que carecen de receptores M_1 mantienen inalteradas sus funciones de memoria y aprendizaje, los *knockout* M_2 las tienen alteradas. La localización de los receptores M_2 y M_4 es eminentemente presináptica, como auto o heterorreceptores. La densidad de sitios muscarínicos en todas las estructuras hipocámpicas sigue un gradiente rostrocaudal, de forma que para una misma lámina, el número de receptores es el 20% más alto en su aspecto posterior que en el anterior. Los estratos del área CA1 que corresponden al árbol dendrítico de las células piramidales y granulares (estratos *oriens* y *radiatum* en la rata, y *oriens* y piramidal en el hombre) son, junto con la lámina molecular del área dentada, las zonas más ricas en receptores muscarínicos en el hipocampo, mientras que el estrato *lacunosum-moleculare* posee densidades intermedias. En las áreas CA2 y CA3 se mantiene el patrón topográfico, pero con densidades más bajas que en la CA1. Más del 80% de los receptores muscarínicos hipocámpicos son del subtipo M_1. Hay también receptores M_2 en la médula espinal donde, junto a los M_4, pueden contribuir a la transmisión y control del dolor.

Los receptores M_3 se encuentran abundantemente expresados en el hipotálamo y parecen estar implicados en la regulación del apetito. Los receptores M_5 están poco representados en el SNC pero se aprecian en el endotelio de arterias y arteriolas cerebrales.

Receptores nicotínicos. Los receptores colinérgicos nicotínicos (RCN) se encuentran también ampliamente distribuidos por el SNC. Su riqueza y complejidad derivan de la variedad de combinaciones de sus numerosas subunidades que componen el canal/receptor. Al igual que los de la placa motriz en el músculo estriado, poseen cinco subunidades, pero difieren de ellos en la naturaleza de estas subunidades. Se han detectado al menos 12 genes diferentes que codifican las subunidades α_2 a α_{10} y β_2 a β_4. Las subunidades α son similares en secuencia a la α_1 del músculo, pero las β asumen el papel de las β_1, γ y δ del receptor muscular. Existen RCN de combinación α, en los que se combinan subunidades α_2-α_6 con subunidades β_2-β_4; las α_7-α_9 pueden formar pentámeros homólogos. Además, los receptores α_7 muestran una elevada permeabilidad al Ca^{2+}, por lo que su activación facilita la entrada de este ion y origina las consiguientes acciones. A esta diversidad estructural se suma la diversidad de localización de los RCN: *a)* presináptica, cuya activación favorece la liberación Ca^{2+}-dependiente del neurotransmisor ubicado en esa terminación (demostrado para acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina, glutamato, GABA), frecuentemente mediada por α_7; *b)* postsináptica que origina una excitación rápida de la neurona; *c)* no sináptica que recibe la activación de la acetilcolina «derramada» y difundida desde un sitio más distante de donde se encuentra el receptor, y modula de ese modo la excitabilidad de la neurona.

Los RCN, además de ser afectados por moléculas agonistas y antagonistas clásicas, pueden ser modulados positiva o negativamente de forma alostérica. Por ejemplo, los esteroides y neuroesteroides modulan el $\alpha_4\beta_2$; diversas moléculas modulan el α_7.

El hipocampo recibe abundante inervación colinérgica del complejo *septum*-banda diagonal, conectando con las células piramidales, granulares e interneuronas. Predominan RCN que expresan α_7, α_4 y β_2 pero también hay otras subunidades. La corteza cerebral recibe inervación colinérgica de los ganglios basales y núcleos telencefálicos. El RCN más abundante es el $\alpha_4\beta_2$.

El importante sistema dopaminérgico mesoestriatal de la sustancia negra compacta y del área tegmental ventral recibe influencias masivas de carácter glutamatérgico y gabaérgico, así como aferencias colinérgicas que nacen en el *tegmentum* pedunculopontino y *tegmentum* pontino y van a activar RCN α_7 sobre terminaciones presinápticas glutamatérgicas y RCN β_2 situados en neuronas GABA. Las propias neuronas dopaminérgicas expresan RCN con subunidades α_4 a α_7 y β_2-β_3, con muy diversas combinaciones, tanto en el soma como en las terminaciones dopaminérgicas que proyectan al estriado o al núcleo *accumbens*. Esto tiene importancia en relación con mecanismos de adicción nicotínica.

1.1. Papel funcional

El sistema colinérgico, por su disposición estructural, pertenece al grupo de los sistemas de modulación difusa. Las neuronas colinérgicas del telencéfalo basal y del pontomesencéfalo, a través de sus proyecciones directas a la corteza y de sus conexiones talámicas, desempeñan un papel importante en el funcionamiento del sistema reticular activador ascendente, elemento fundamental para mantener un tono general de alerta o de vigilia; al mismo tiempo facilita la excitabilidad de la corteza y modula el procesamiento sensorial. Parece que participa igualmente en algunos estados de sueño como, por ejemplo, la iniciación de la fase de sueño denominada REM (*Rapid Eye Movement;* v. cap. 27).

Una de las funciones más estudiadas ha sido la participación de los sistemas colinérgicos en los procesos de memoria y aprendizaje. Son

muy diversos los tipos de memoria y, consiguientemente, las estructuras cerebrales que intervienen en su procesamiento; lo mismo se puede afirmar de las formas de aprendizaje (v. cap. 34). El sistema colinérgico, en especial el que se origina en los núcleos basales telencefálicos (núcleo de Meynert), parece que ejerce una influencia notable en algunos de estos procesos, bien directamente, bien indirectamente al facilitar los sistemas de atención. La pérdida de esta función contribuye a las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 34).

2. Sistema noradrenérgico

En el capítulo 16 se detallan los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de noradrenalina. Las neuronas que sintetizan noradrenalina se encuentran en las regiones tegmentales de la protuberancia y el bulbo, inmersas en núcleos que han sido numerados de A1 a A7 tal y como fueron definidos inicialmente en la rata. Desde allí proyectan a todo el SNC, alcanzando terminaciones desde la corteza hasta la médula espinal (fig. 25-2). Además de conectar con elementos neuronales, las fibras inervan también algunos vasos cerebrales, si bien la mayoría de ellos reciben la inervación noradrenérgica de los ganglios cervicales simpáticos (v. apartado VII). Aunque de forma algo simplificada, se distinguen dos grandes vías: la noradrenérgica dorsal, que nace del *locus coeruleus*, y la noradrenérgica ventral, que se origina en varios núcleos pontinos y bulbares.

La vía noradrenérgica dorsal nace en el *locus coeruleus*, asciende en posición ventrolateral hasta la sustancia gris periacueductal, entra en el hipotálamo y llega al *septum*. De allí penetra en el cíngulo, con el que rodea al *corpus callosum*.

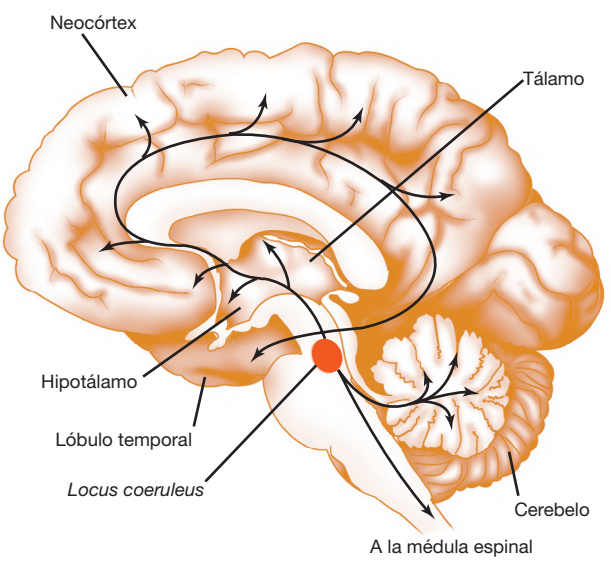


Figura 25-2. El sistema noradrenérgico de proyección difusa que se origina en el *locus coeruleus* alcanza áreas muy extensas y distantes de todo el sistema nervioso central, incluida la médula espinal.

A lo largo del recorrido emite terminaciones a múltiples núcleos del mesencéfalo (sustancia gris central, núcleo dorsal del rafe y tubérculos cuadrigéminos), del diencéfalo (varias áreas talámicas, por la estría medular a los núcleos habenulares y abundantes núcleos del hipotálamo) y del telencéfalo (núcleos laterales, central y basal de la amígdala, sustancia innominada, hipocampo, áreas corticales cingulada, retroespinal y entorrinal, y todo el neocórtex).

De lo descrito se puede apreciar que, desde un único núcleo, la proyección resulta muy extensa, ya que se distribuye prácticamente por todas las regiones del SNC. Teniendo en cuenta que el *nucleus coeruleus* de cada lado contiene en el ser humano 15.000-20.000 neuronas, se deduce que muchas de ellas han de mostrar un intenso grado de colateralización. Los axones noradrenérgicos se distribuyen por todas las regiones y capas del neocórtex, de forma que una célula del *locus coeruleus* puede llegar a inervar toda una lámina en dimensión anteroposterior, desde la corteza occipital hasta la frontal. De ello se deriva la gran capacidad que este sistema posee para modular la actividad neuronal de manera sincrónica a lo largo del neocórtex.

En términos generales, la densidad de terminaciones noradrenérgicas es máxima en el neocórtex que rodea la cisura central y disminuye conforme se desplaza bidireccionalmente hacia los polos frontal y occipital, pero, dentro de cada región, existen ciertas diferencias tanto en lo que se refiere a la distribución laminar exacta como a la densidad de inervación con terminales noradrenérgicos. El hecho de que existan patrones de inervación claramente diferenciados según las áreas significa que las proyecciones noradrenérgicas a la corteza, al menos en los primates, no son difusas en lo que se refiere a su acción, sino que probablemente ejercen funciones altamente específicas y restringidas dentro de cada circuito cortical.

El *locus coeruleus* proyecta también al cerebelo (tanto a la corteza como a los núcleos centrales) y, en sentido descendente, a algunos núcleos del tronco cerebral y la médula espinal (tanto a las astas anteriores como posteriores).

La vía noradrenérgica ventral se origina en los grupos bulbares A1 y A2, pontinos A5 y A7, que se encuentran inmersos en la formación reticular. Proyecta al mesencéfalo, masivamente al hipotálamo en sus diversos núcleos (sobre todo dorsomedial, periventricular, infundibular, supraóptico, paraventricular y capa interna de la eminencia media) y al telencéfalo (área preóptica y núcleo de la estría terminal). Hay fibras descendentes que, partiendo de estos mismos núcleos, llegan a centros bulbares y a núcleos de las astas anteriores, posteriores e intermediolaterales de la médula.

En el SNC se encuentran representados todos los subtipos de receptores adrenérgicos descritos en el capítulo 16. Su descripción topográfica detallada rebasa los objetivos de este capítulo. Baste señalar algunas características generales. La corteza cerebral muestra una gran abundancia de α_1 y α_2-adrenoceptores. Los receptores α_{1A} se ven la corteza cerebral y cerebelo, los α_{1D} en la corteza cerebral, los α_{2A} en *locus coeruleus* e hipocampo, los α_{2B} en el tálamo, y los α_{2C} en el hipocampo y bulbo olfatorio. Los α_1 se encuentran en todas las láminas, pero son particularmente abundantes en la lámina V, seguida de la I, mientras que los α_2 se hallan más en las láminas I y III. La presencia de los α_2 tiene especial significado funcional, ya que son mayoritariamen-

te presinápticos y su activación controla la liberación de noradrenalina. De los β-adrenoceptores, los β_1 abundan especialmente en la corteza cerebral e hipotálamo, y los β_2 en cerebelo, hipocampo, corteza cerebral y bulbo olfatorio.

La extensa y exuberante inervación noradrenérgica central contrasta con la escasez de aplicaciones farmacológicas hasta ahora encontradas. Es posible que ciertos fármacos antidepresivos (v. cap. 32) incrementen la actividad del sistema; algunas acciones sedantes de los neurolépticos (v. cap. 31) e hipotensoras de los activadores de α_2-adrenoceptores (v. cap. 39) son explicables por su interacción con el sistema noradrenérgico, al igual que ciertas acciones estimulantes y psicomiméticas (v. cap. 33).

2.1. Papel funcional

El *locus coeruleus* es, quizás, el núcleo que con mayor rigor cumple los requisitos para ser considerado el origen de un sistema de modulación difusa, ya que un número relativamente escaso de neuronas proyecta de forma amplísima a un gran número de áreas corticales y núcleos cerebrales. El sistema noradrenérgico parece que influye también sobre el sistema de alerta y vigilancia, pero no en un sentido difuso sino más selectivo, más dirigido a mantener procesos de atención, filtrando al mismo tiempo información sensorial que puede ser distractora.

Asimismo, el sistema interviene también en actividades fásicas englobadas en respuestas intensas ante estímulos con un alto contenido personal: emociones de diverso tono, tanto aversivo (ira o agresión; v. cap. 34) como gratificante (afecto), estímulos estresores, etc. En estas respuestas se implican, además, núcleos encefálicos que regulan respuestas del sistema nervioso autónomo.

El sistema noradrenérgico participa también en la regulación de los mecanismos que intervienen en los procesos de alimentación (hambre, saciedad, etc.; v. cap. 55).

3. Sistema adrenérgico

Tiene una distribución mucho más restringida. Existen dos complejos (C1 y C2) celulares en el bulbo y la protuberancia: el C1 es la prolongación rostral del noradrenérgico A1 y se encuentra en la porción ventrolateral del bulbo; el C2 se localiza sobre todo en el complejo dorsal del vago y en el núcleo del tracto solitario; el C3 está situado algo más rostralmente que C2. El principal grupo de proyección es el C1, que emite fibras ascendentes y descendentes; las ascendentes proyectan hacia regiones periventriculares y algunos núcleos hipotalámicos y alcanzan el núcleo olfatorio; las descendentes terminan en el asta intermediolateral de la médula.

4. Sistema dopaminérgico

En el SNC, el sistema dopaminérgico está constituido por varios elementos de proyección, cuyas fibras son de longitud variable: largas, cortas y ultracortas (fig. 25-3):

a) Sistema nigroestriado: su origen está localizado en la zona compacta de la sustancia negra (A9) y, en menor grado, en A8 (formación reticular mesencefálica), y proyecta amplísimamente al caudado y al *putamen,* donde forman una red densa de terminaciones.

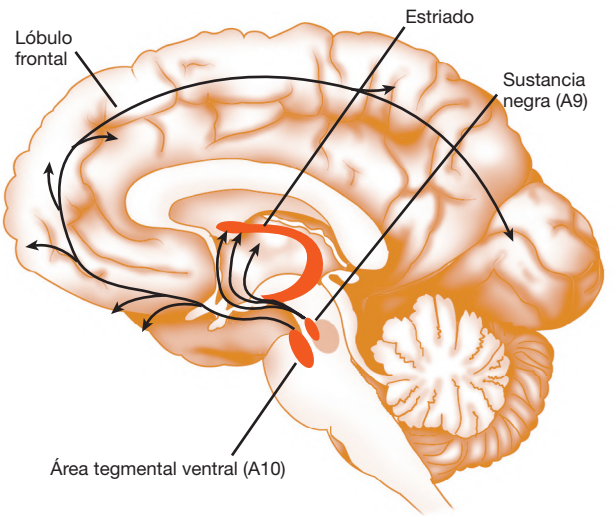


Figura 25-3. Sistemas dopaminérgicos de proyección difusa que se originan en el mesencéfalo (sustancia negra y área tegmental ventral) y proyectan al estriado, el sistema límbico y la corteza cerebral.

b) Sistema mesolímbico: nace principalmente en A10 (área tegmental ventral) y se distribuye por el sistema límbico con excepción del hipocampo: núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio, núcleo central de la amígdala, *septum* lateral y núcleo intersticial de la estría terminal.

c) Sistema mesocortical: a diferencia de lo que ocurre en los roedores, este sistema se encuentra muy desarrollado en la especie humana. Desde los núcleos A9 y A10 proyecta hasta las cortezas motoras, premotoras y suplementarias y a las cortezas parietal, temporal y cingular posterior, es decir, hasta las principales áreas sensoriomotoras y de asociación. Además, y al igual que en los roedores, las terminaciones dopaminérgicas se extienden a las cortezas prefrontal, cingular anterior, insular, piriforme, perirrinal y entorrinal y, más probablemente, a la corteza visual. Dentro de la corteza, las terminaciones son más abundantes en la lámina I, en todas las láminas de las cortezas agranulares (p. ej., motora) y en las láminas I y V-VI de las granulares (p. ej., somatosensorial y asociativas).

d) Vías cortas: son la tuberohipofisaria, que nace en el hipotálamo ventral tuberobasal e inerva la eminencia media y el lóbulo intermedio de la hipófisis, y la incertohipotalámica, que conecta el hipotálamo dorsal y posterior con los núcleos laterales septales. También existen pequeñas vías en el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del tracto solitario y la sustancia gris periacueductal.

e) Vías ultracortas: se encuentran en la capa nuclear interna de la retina, como células amacrinas, y en las neuronas periglomerulares del bulbo olfatorio.

En el capítulo 16 quedaron caracterizados los diversos receptores dopaminérgicos D_1 a D_5 (v. también la tabla 3-2). En la especie humana, predominan a todo lo largo del cerebro, salvo excepciones, los D_1 sobre los D_2. Dentro de la subfamilia D_1/D_5, los receptores D_1 predominan en el cerebro. Su mayor densidad se encuentra en las áreas donde termina el sistema nigroestriado y mesolímbico —caudado, putamen, núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio y sustancia negra—; niveles menores se aprecian en el pálido medial, núcleo entopeduncular, hipocampo y algunos núcleos de la amígdala y diversas áreas corticales que reciben abundante inervación dopaminérgica. Los receptores D_5 son muy escasos y se encuentran principalmente en el hipotálamo, hipocampo y núcleo parafascicular del tálamo.

En la subfamilia D_2 a D_4, los receptores D_2 se encuentran principalmente, al igual que los D_1, en los lugares a donde proyectan las vías nigroestriada y mesolímbica, antes indicadas. Se aprecian también en el núcleo central de la amígdala, septo lateral, tubérculo cuadrigémino superior, capa molecular del hipocampo y corteza entorrinal. En la hipófisis anterior, los receptores D_2 se encuentran en las células lactotrofas (v. cap. 50). El receptor D_3 se encuentra localizado en neuronas de los islotes de Calleja, núcleo *accumbens* anterior, tubérculo olfatorio, núcleo del lecho de la estría terminal y la capa molecular de algunos lóbulos del cerebelo. El receptor D_4 se localiza principalmente en la corteza frontal, hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, núcleo *accumbens* y amígdala, y no existe prácticamente en el núcleo estriado.

Las neuronas dopaminérgicas poseen abundantes autorreceptores situados en las terminaciones nerviosas y en el soma y las dendritas, de naturaleza D_2 preferentemente. La activación de los autorreceptores provoca inhibición de la liberación de dopamina y reducción de la actividad espontánea de la neurona como consecuencia de la apertura de canales de K^+.

4.1. Papel funcional

Los sistemas dopaminérgicos cerebrales están íntimamente relacionados con procesos en los que el movimiento y la ejecución de tareas constituyen un elemento clave. En primer lugar, el sistema nigroestriado es esencial en la especie humana para que el movimiento sea realizado de forma armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motóricos bien establecidos (v. cap. 30). En esta acción participan probablemente de forma conjunta la activación de receptores D_1 y D_2; se ha propuesto la existencia de una sinergia entre ambos subtipos, aunque la activación o el bloqueo aislados de cada uno de ellos pueden provocar respuestas independientes.

El sistema mesolímbico interviene abundantemente en todos aquellos procesos en que la motivación forma parte esencial de la conducta, sea ésta fisiológica para atender a las necesidades elementales del individuo y de la especie, o patológica creada por la hiperestimulación del sistema (p. ej., la drogadicción; v. cap. 33).

A pesar de la indudable eficacia de los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia (v. cap. 31), se desconoce todavía el papel de los sistemas dopaminérgicos en esta enfermedad y, *a contrario sensu,* en las funciones fisiológicas que mantienen estos sistemas en situación normal. Los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico probablemente contribuyen a mantener la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento, la conducta social de apego y demás funciones que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y en otras situaciones patológicas (v. también cap. 34, apartado III).

5. Sistema serotonérgico

La síntesis y liberación de serotonina (5-HT) se explican en el capítulo 20. Dentro del SNC, los núcleos originarios de este sistema se encuentran en la región medial y paramedial, a lo largo del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo, en los denominados núcleos del rafe. Han sido numerados de B1 a B9 siguiendo su distribución en la rata, pero su localización es básicamente similar en las demás especies, incluida la humana (fig. 25-4).

Las principales vías son las siguientes:

a) La gran vía serotonérgica ascendente *ventral:* nace principalmente en los núcleos B6 y B8, que forman parte del núcleo central superior de Bechterew, y en el B7 localizado sobre todo dentro del núcleo dorsal del rafe. En su curso a través del mesencéfalo emite proyecciones al núcleo interpeduncular y la sustancia negra; otras llegan a los núcleos habenulares y los centros talámicos medial, parafascicular y de la línea media; hay fibras que alcanzan el hipotálamo lateral, el cuerpo mamilar, el núcleo caudado, el putamen y el neocórtex. Delante del hipotálamo, la vía ascendente ventral se divide en varias proyecciones que alcanzan buena parte del cerebro límbico: *α)* la región preóptica, el *septum*, el tubérculo olfatorio y el neocórtex frontal; *β)* por el asa peduncular, el núcleo de la banda diagonal de Broca, la amígdala y la corteza entorrina; *γ)* el núcleo *accumbens* y las partes anteriores del caudado y el putamen, y *δ)* a lo largo del cíngulo, hasta el hipocampo.

b) La vía serotonérgica ascendente *dorsal:* se forma en los grupos celulares B3 que forman parte del núcleo magno

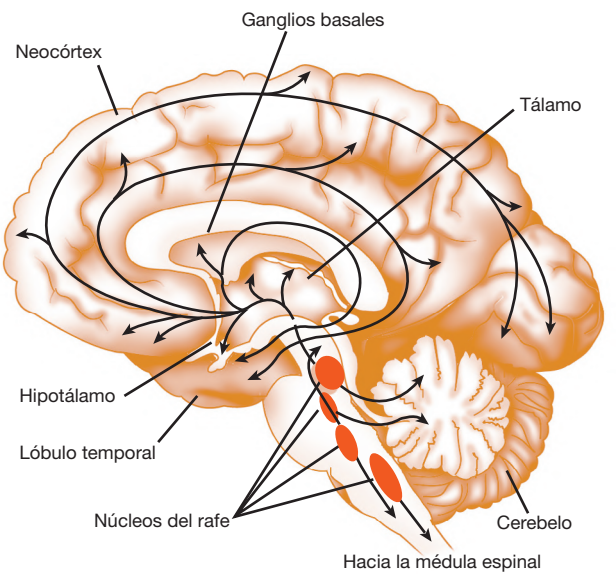


Figura 25-4. Los sistemas serotonérgicos originados en los núcleos del rafe proyectan extensamente a todo el sistema nervioso central, incluida la médula espinal.

del rafe, B5 en los núcleos pontinos del rafe y B6. Proyectan hacia la sustancia gris central mesencefálica y el área hipotalámica posterior. Hay fibras que alcanzan también la superficie ependimaria de los ventrículos cerebrales y los plexos coroideos.

c) La vía serotonérgica que, saliendo de los núcleos B5 y B6, proyecta hacia la corteza cerebelosa y los núcleos profundos del cerebelo.

d) La vía descendente propiobulbar: desde los núcleos B6 a B8 y B3 a B5 proyecta a otros núcleos del tronco: *nucleus coeruleus*, formación reticular bulbar y pontina, núcleo tegmental dorsal y complejo olivar.

e) La vía descendente bulbospinal: desde los núcleos B1 a B3 sigue un curso descendente por los cordones anteriores y laterales de la médula, para terminar en las astas anteriores y posteriores de la médula y en el núcleo intermediolateral.

La inervación serotonérgica de la corteza cerebral y del hipocampo se origina en el núcleo dorsal y en el mediano del rafe. Existen marcadas diferencias en los patrones de inervación entre unas regiones y otras del neocórtex. Las terminaciones serotonérgicas se distribuyen por todo el campo cortical, existiendo la mayor densidad a la altura de la corteza visual y dentro de ésta, en las láminas de la capa IV que reciben aferencias talámicas provenientes del cuerpo geniculado lateral. La corteza sensitiva primaria recibe también una densa aferencia serotonérgica en todas las capas, particularmente en la III y la IV. En cambio, la inervación de la corteza primaria motora muestra baja densidad, siendo mayor la de las capas supragranulares. De hecho, las proyecciones de las vías ventral y dorsal que alcanzan la corteza cerebral se superponen; pero en sus núcleos de origen las neuronas están bien organizadas y agrupadas en zonas particulares que envían sus axones a áreas específicas del cerebro. Además, las neuronas del rafe envían sus colaterales a áreas cerebrales que se encuentran funcionalmente relacionadas (p. ej., amígdala/hipocampo, sustancia negra/caudado). Esta inervación organizada por parte de las neuronas del rafe significa que grupos concretos de neuronas ejercen funciones independientes, con un origen y una proyección específicos. No se trata, pues, de una función no selectiva o generalizada, sino bien determinada y específica.

En el hipocampo, la inervación alcanza todas las regiones. La densidad es alta en la capa molecular del subículo y de CA1, y en el *stratum* molecular y radiado de CA3. Existe también una lámina densa de terminaciones serotonérgicas en el hilio dentado adyacente a la capa granular.

La abundante y extensa presencia de muy variados tipos y subtipos de receptores serotonérgicos en el SNC, clasificados y explicados en el capítulo 20, dota al sistema de una riquísima capacidad de modulación de funciones neurales muy diversas. En el cerebro humano, el subtipo de receptor 5-HT_{1A} presenta las densidades más altas en las regiones corticales y límbicas (corteza cerebral, hipocampo, corteza entorrinal, *septum,* amígdala), adoptando una posición postsináptica. En la corteza, las densidades más elevadas se hallan sobre las láminas externas (I y II), en tanto que las internas son pobres en este subtipo de receptor serotonérgico. En cuanto al hipocampo, es el área donde se encuentran las mayores concentraciones de sitios 5-HT_{1A} en todo el cerebro, con densidades muy altas en el campo CA1, especialmente en los estratos piramidal y *lacunosum-moleculare,* y mucho más bajas en el CA3. El estrato molecular del giro dentado contiene un nivel intermedio de receptores. La amígdala también presenta importantes densidades de sitios 5-HT_{1A}, especialmente en los núcleos anterior, granular y cortical. También se encuentran en otras áreas troncoencefálicas de gran interés para las funciones vegetativas, así como en neuronas serotonérgicas de los núcleos del rafe, en donde se comportan como autorreceptores somatodendríticos implicados en la autorregulación funcional negativa de la actividad serotonérgica neuronal.

Se consideró que los receptores 5-HT_{1B} (de roedores) y 5-HT_{1D} (de la especie humana y otras especies) eran iguales y funcionalmente equivalentes. Posteriormente se apreció en la especie humana dos variantes, 5-$HT_{1D\alpha}$ y 5-$HT_{1D\beta}$, de las cuales la 5-$HT_{1D\beta}$ es homóloga a la 5-HT_{1B} del roedor, y en el roedor se apreció una variante homóloga a la del 5-$HT_{1D\alpha}$ humano. Así, pues, el receptor 5-$HT_{1D\beta}$ humano es equivalente al 5-HT_{1B} del roedor, y el 5-$HT_{1D\alpha}$ humano es considerado 5-HT_{1D} del roedor. El receptor 5-HT_{1B} está ampliamente localizado en los ganglios basales, especialmente en *globus pallidus* y la sustancia negra, y también en la corteza prefrontal; se encuentran en terminaciones presinápticas en donde regulan la liberación de otros neurotransmisores. Hay receptores 5-HT_{1B} postsinápticos situados en arterias cerebrales y meníngeas cuya activación produce vasoconstricción, y receptores presinápticos situados en terminales nerviosos que inervan los vasos, cuya activación inhibe la liberación de transmisores flogógenos inhibiendo así la inflamación neurógena y la extravasación de plasma en los vasos de la duramadre. El receptor 5-HT_{1D} se encuentra en ganglios basales (*globus pallidus,* caudado/putamen, sustancia negra), rafe dorsal y locus coeruleus, y están situados en terminales axónicos de neuronas serotonérgicas y no serotonérgicas, por lo que pueden controlar la liberación de 5-HT por parte del rafe dorsal. Se ha propuesto que la inflamación neurógena y la nocicepción del trigémino están bajo el control de estos receptores 5-HT_{1D}.

En contraste con la amplia distribución regional de los receptores de la categoría 5-HT_1, los receptores 5-HT_{2A} se encuentran ubicados de forma postsináptica y de forma muy abundante en la corteza cerebral, especialmente en las áreas frontales, y en el claustro, una región conectada con la corteza visual. El patrón laminar predominante presenta densidades muy altas en las láminas III y V, y densidades importantes aunque más moderadas en las otras capas corticales. Esta distribución laminar se mantiene constante a lo largo de toda la isocorteza, pero no en la corteza cingular, donde los receptores 5-HT_2 se concentran en una franja intermedia correspondiente a las láminas III y IV. Dentro del sistema límbico, el hipocampo contiene densidades bajas de estos receptores, distribuidos de forma más o menos uniforme a lo largo de los diversos estratos del área CA1 y del área dentada; y en cuanto a la amígdala, la presencia de los receptores 5-HT_2 ocupa un rango intermedio, con una ligera predominancia en el núcleo lateral.

El receptor 5-HT_{2B} en el SNC se expresa en el cerebelo, la corteza cerebral, la amígdala, los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo y la retina. Los receptores 5-HT_{2C} abundan en las células epiteliales de los plexos coroideos. También están presentes, con menos densidad, en diversos núcleos del cerebro límbico y en núcleos asociados con el movimiento.

Los receptores 5-HT_3 se distribuyen abundantemente en el sistema nervioso autónomo y entérico, localizados en las terminaciones nerviosas de carácter sensitivo. Pero también están en el SNC, preferentemente en el área postrema, la corteza entorrinal, la amígdala, los

núcleos del tronco cerebral (núcleo del tracto solitario y los núcleos sensoriales del vago y del trigémino) y la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal. Su presencia es muy escasa, en cambio, en la corteza cerebral (neuronas GABA), cuerpo estriado, área tegmental ventral (neuronas DA) y diencéfalo. El bloqueo farmacológico de estos receptores se trata en los capítulos 20 y 43.

Los receptores 5-HT_4 se encuentran situados también en el sistema nervioso periférico (muy especialmente en el sistema entérico; v. cap. 43) y en el SNC; su densidad es alta en el pálido, el tubérculo olfatorio, la sustancia negra y el núcleo caudado, y menor en el hipocampo y la corteza cerebral. El 5-HT_6 se encuentra en el estriado, el núcleo *accumbens,* el tubérculo olfatorio, el hipocampo y la corteza cerebral. El 5-HT_7 se encuentra en baja densidad en la corteza, el *septum,* el tálamo, el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo.

5.1. Papel funcional

Los axones serotonérgicos muestran dos patrones morfológicos diferentes. El sistema D, que se origina pricipalmente en el núcleo dorsal del rafe, consiste en la existencia de fibras finas y muy ramificadas que poseen varicosidades fusiformes; el sistema M, que tiene su origen en el núcleo medial del rafe, presenta ramas más gruesas que sólo se ramifican cuando llegan a su porción terminal, mostrando entonces varicosidades gruesas y esféricas. Esta forma dual de proyección puede tener su correlato funcional. Mientras que el sistema M puede corresponder a una forma más convencional de transmisión somatodendrítica, el sistema D transmitiría en forma menos convencional, en el sentido de que la 5-HT liberada de su varicosidad no encontraría de forma inmediata la membrana postsináptica sobre la cual habría de actuar, sino que tendría que avanzar cierta distancia antes de encontrar su receptor. La transmisión por el sistema D originaría unos cambios masivos y simultáneos de las concentraciones tisulares de 5-HT en amplios sistemas cerebrales.

Es importante señalar que los distintos núcleos del rafe están conectados entre sí. La 5-HT liberada por la terminación de una neurona serotonérgica influye sobre la actividad de otra neurona también serotonérgica a través de la activación de sus autorreceptores somatodendríticos. Por supuesto, los núcleos del rafe reciben también influencias de otros sistemas neuroquímicos.

El sistema serotonérgico desempeña un papel decisivo en el mantenimiento del tono interno afectivo y del tono vital, de forma que las alteraciones del sistema en su proyección cortical y límbica pueden ser responsables de los trastornos depresivos, ciertas formas de ansiedad, cuadros obsesivo-compulsivos, ideación suicida (v. cap. 32), o de la agresividad expresada consigo mismo o hacia otras personas (v. cap. 34).

Las proyecciones hipotalámicas regulan la secreción hipotálamo-hipofisaria, así como los sistemas que controlan la ingesta de alimentos (v. cap. 55). Los sistemas mesencefálicos y troncoencefálicos de proyección espinal participan en el control de diversas funciones, entre las que destacan la regulación del vómito (v. cap. 43), la transmisión nociceptiva (v. fig. 26-3) y los ritmos circadianos de sueño y vigilia.

6. Sistema histaminérgico

Los estudios inmunocitoquímicos y de hibridación *in situ* han conseguido identificar la existencia y la distribución de un sistema histaminérgico en el SNC, a partir de la detección de la enzima específica de síntesis de la histamina, la histidina descarboxilasa (v. cap. 20). Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas están concentrados en el hipotálamo, en particular en el núcleo tuberomamilar, donde forman diversos grupos. Muchas de estas neuronas expresan también otros neurotransmisores (p. ej., noradrenalina, met-encefalina-Arg-Phe, glutamato, TRH, sustancia P o GABA) o enzimas relacionadas con sustancias neuroactivas (p. ej., MAO B, glutamato descarboxilasa, etc.).

Las neuronas proyectan extensamente a todo el SNC, desde la corteza cerebral hasta la médula; las proyecciones ascienden a lo largo del fascículo prosencefálico medial y la superficie ventral del hipotálamo, y descienden a través de la sustancia gris del mesencéfalo y la parte dorsal del rombencéfalo. Las terminaciones histaminérgicas se localizan, con una densidad decreciente, en hipotálamo, *septum* y tálamo, corteza cerebral, ganglios basales, complejo amigdalino, tubérculos cuadrigéminos, bulbo olfatorio, hipocampo, *tegmentum,* bulbo, cerebelo y médula espinal. Sus proyecciones, además, alcanzan a células gliales y a los vasos sanguíneos incluidos los capilares.

Se han identificado también en el SNC los cuatro tipos de receptores histamínicos H_1-H_4 (v. cap. 20); por el sistema de tomografía de emisión de positrones (PET) incluso se ha descrito la distribución de receptores H_1 en la especie humana. La distribución de cada receptor es muy extensa por todo el SNC.

Se ha implicado al sistema histaminérgico en muy diversas funciones: estado de vigilia, diversas manifestaciones de conducta, funciones neuroendocrinas y vegetativas, modulación de la función vestibular y analgesia.

III. SISTEMAS POR AMINOÁCIDOS

1. Transmisión GABA

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es el prototipo de los aminoácidos que ejercen una poderosa función inhibidora en el SNC. Se encuentra ampliamente extendido por todo el SNC, si bien de forma irregular, desde la corteza hasta la médula espinal.

Pueden distinguirse dos tipos de proyección gabaérgica: *a)* de largo alcance, característica de la corteza cerebelosa, *globus pallidus,* sustancia negra *(pars reticulata)* y núcleo reticular del tálamo, y *b)* de corto alcance, en forma de interneuronas de axón corto que actúan localmente sobre neuronas próximas. Ambos sistemas son inhibidores y controlan la actividad de sistemas excitadores de forma que el aumento o la reducción del tono gabaérgico se traduce, respectivamente, en una disminución o aumento de la actividad excitadora. La acción de la neurona de axón corto permite, asimismo, que su regulación se circunscriba a un grupo reducido de neuronas.

Podría decirse, dada la amplia distribución del sistema GABA, que cualquier función del SNC —sensitivo-motriz, vigilia, memoria, atención o emoción— está sometida a la actividad equilibradora y ajustable del sistema GABA. Su eliminación general conlleva el descontrol del sistema, teniendo en las convulsiones su máxima expresión, mientras que su activación generalizada determina la depresión, también generalizada, con sueño y coma. Por el contrario, la modulación del sistema GABA en estructuras y sistemas concretos

constituye la base de actuaciones farmacológicas de indudable beneficio terapéutico (v. más adelante).

La síntesis del GABA tiene lugar a partir del ácido glutámico (fig. 25-5), merced a la acción de la ácido glutámico-descarboxilasa (GAD), una enzima específica cuya actividad es el factor limitante de la síntesis. El GABA es metabolizado por la GABA-transaminasa (GABA-T) que origina semialdehído succínico y regenera el ácido glutámico a partir del ácido α-cetoglutárico; el semialdehído succínico se puede convertir en ácido succínico que entra en el ciclo de Krebs y se vuelve a formar α-cetoglutarato o se convierte en ácido γ-hidroxibutírico (GHB). La existencia de GAD constituye un importante marcador para identificar a las neuronas GABA.

El GABA es liberado en la terminación nerviosa por un mecanismo exocítico dependiente de Ca^{2+}, aunque también cabe la posibilidad de que exista un mecanismo no exocítico. Al igual que ocurre con otros neurotransmisores, el GABA es recaptado en la membrana de su terminación por un sistema de transporte en que se han detectado un componente de alta afinidad y otro de baja afinidad. El transportador de alta afinidad es una glucoproteína que utiliza la energía liberada por la bomba de Na^+ para cotransportar Na^+ y Cl^- (v. cap. 3). Se han clonado dos subespecies de transportadores, el GAT-A y el GAT-B; el primero actúa en neuronas y glía, mientras que el segundo sólo lo hace en neuronas.

La morfología de las neuronas GABA resulta también extraordinariamente diversa, como debe ser su función. Su tamaño es variable: microneuronas, neuronas espinosas de tamaño medio y neuronas gigantes. En cuanto a la forma, pueden ser bipolares, fusiformes, multipolares, espinosas y sin espinas. Muchas de las neuronas GABA son neuronas de circuito local; esto significa que actúan localmente sobre neuronas muy próximas, comportándose como interneuronas. Su función, pues, resulta muy precisa y concreta. En estructuras estratificadas, como son las de la corteza cerebral, la cerebelosa o el hipocampo, cada capa posee sus propias neuronas GABA de circuitos locales, con una morfología propia. Numerosas neuronas gabaérgicas de la corteza cerebral y del hipocampo contienen, además, transmisores de carácter peptídico, como por ejemplo colecistocinina, somatostatina, neuropéptido Y y péptidos opioides. Es frecuente, por lo tanto, la existencia de cotransmisión en la inervación GABA, sin que se conozca todavía el papel que los péptidos pueden desempeñar como moduladores de la acción GABA.

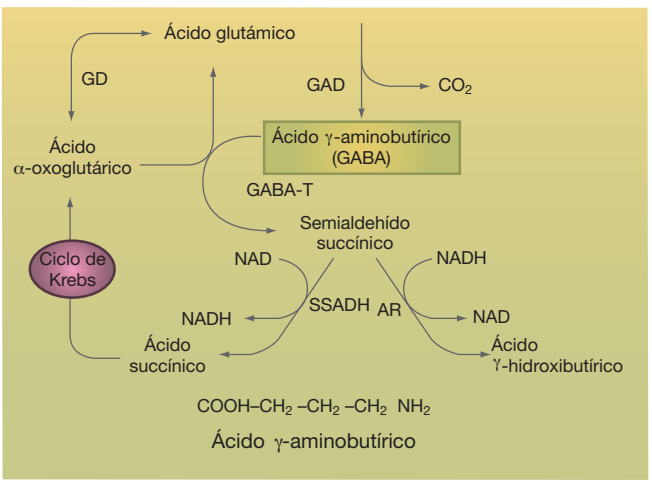


Figura 25-5. Vías de síntesis y metabolismo del GABA. AR: aldehído-reductasa; GABA-T: GABA-α-oxoglutarato-transaminasa; GAD: ácido glutámico-descarboxilasa; GD: ácido glutámico-deshidrogenasa; SSADH: semialdehído succínico-deshidrogenasa.

Hay numerosas neuronas gabaérgicas en el estriado, el *globus pallidus* y la sustancia negra (zona reticulada), que conforman uno de los importantes sistemas eferentes del estriado (v. cap. 30); son neuronas GABA las células de Purkinje del cerebelo, así como algunas de las pequeñas interneuronas cerebelosas que conectan con las células de la corteza cerebelosa. Se encuentran también en el bulbo olfatorio, el núcleo cuneado, el hipocampo, el *septum* lateral, en la corteza cerebral y los núcleos vestibulares, en el asta dorsal y ventral de la médula espinal, en núcleos diferenciados del troncoencéfalo y en el hipotálamo, donde el GABA se puede comportar como neurotransmisor inhibidor o incluso ser vehiculado desde la eminencia media hacia la hipófisis.

El papel funcional del GABA es eminentemente inhibidor. Su acción puede tener lugar en múltiples sitios de la neurona, de acuerdo con el tipo de sinapsis que se establezca. De este modo puede producir inhibición presináptica y postsináptica, inhibición local (recurrente) y lateral, así como fenómenos de desinhibición cuando existen varias neuronas inhibidoras en serie.

La inhibición *postsináptica* conlleva la apertura del canal de Cl^- en la membrana postsináptica con entrada masiva de este ion e hiperpolarización de la célula. Sin embargo, en la inhibición *presináptica* que se aprecia en las terminaciones de las neuronas sensoriales primarias, la activación del receptor $GABA_A$ axónico provoca un fenómeno de despolarización porque el equilibrio de Cl^- en ese caso provoca la salida del ion en lugar de la entrada; esta despolarización local de la terminación nerviosa hace que disminuya la liberación del neurotransmisor, ya que en estas condiciones de despolarización es menor la entrada de Ca^{2+}.

Los receptores sobre los que actúa el GABA son de tres tipos, A, B y C, cuya estructura molecular y sistemas efectores puestos en juego tras su activación se han descrito en el capítulo 3. Cabe destacar que el receptor $GABA_A$ está asociado al canal de Cl^- y forma parte de un magno complejo que permite la acción alostérica de numerosos fármacos (v. figs. 3-7 y 27-3), mientras que el $GABA_B$ es un heterodímero (B_1 y B_2) que está asociado a proteínas $G_{i/o}$ que inhibe la adenilil ciclasa y, a través de ellas, a varios sistemas efectores que inhiben la entrada de Ca^{2+} y facilitan la salida de K^+ (v. tablas 3-1 y 3-3). El receptor $GABA_C$ es similar al $GABA_A$, rico en subunidades ρ y asociado también a la conductancia del Cl^-. En la tabla 25-1 se indica el perfil farmacológico de los receptores A y B.

La distribución de los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ en el SNC es bastante coincidente, aunque en la mayor parte de las regiones cerebrales predomina el $GABA_A$. Son extraordinariamente abundantes en la corteza cerebelosa, en particular en las capas granular y molecular.

Tabla 25-1. Perfil de actividad sobre los receptores GABA

	$GABA_A$	$GABA_B$
Sistema efector	Canal de Cl^-	Proteína $G_{i/o}$
Agonistas		
Baclofeno	Débil	Potente
GABA	Potente	Potente
Muscimol	Potente	Débil
Antagonistas		
Bicuculina	Potente (competitiva)	Inactiva
Picrotoxina	Potente (no competitiva)	Inactiva
Penicilina	Baja potencia, bloquea ionóforo Cl^-	?

GABA: ácido γ-aminobutírico.

Están ampliamente representados en el tálamo, el hipocampo, la corteza cerebral, los núcleos de la base, los núcleos del tronco y la médula espinal en sus diversas capas. Dentro de la corteza, destaca su presencia en la capa 4C de la corteza visual; en el resto de la corteza, es mayor su presencia en las capas II y III que en la I y la IV-VI. Ahora bien, las subunidades que componen los receptores $GABA_A$ y sus respectivas variantes muestran una enorme variabilidad en su distribución dentro del SNC, según se ha podido comprobar con técnicas de hibridación *in situ*.

La combinación más abundante (60%) es la $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. Se localiza prácticamente en todas las regiones cerebrales, y su densidad es mayor en la corteza cerebral, el hipocampo, el giro dentado, el pálido, el estriado, los núcleos talámicos, el bulbo olfatorio y el cerebelo. Los receptores que contienen las subunidades α_2 y α_3 son mucho menos abundantes y sólo se expresan con alta densidad en tipos neuronales en los que la subunidad α_1 no está presente o lo está en muy baja densidad. La combinación $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ supone un 15-20% del total de receptores $GABA_A$ cerebrales. Se localiza con altos niveles de expresión en la corteza cerebral, el hipocampo y el giro dentado, el estriado, el bulbo olfatorio, la oliva inferior, y en astas medulares anteriores y posteriores. La combinación $\alpha_3\beta_n\gamma_2$ representa un 10-15% del total y se localiza preferentemente en corteza cerebral, hipocampo, estriado, núcleo tálamico reticular, cerebelo y formación reticular bulbar. La subunidad α_5 sólo se expresa en cantidades relevantes en el hipocampo, donde supone el 20% de la población de receptores $GABA_A$.

Téngase presente que la variabilidad en la composición de las subunidades va a tener una profunda repercusión en la afinidad de los correspondientes ligandos (GABA, fármacos como benzodiazepinas, hipnóticos, neuroesteroides, etc.) por los receptores. Todo ello se expone ampliamente en el capítulo 27.

Los receptores $GABA_C$ se hallaron primeramente en las células bipolares de la retina, y posteriormente en el núcleo caudado, tronco cerebral, protuberancia y cuerpo calloso.

La actividad funcional del sistema gabaérgico es enormemente amplia y variada como corresponde a su extraordinaria ubicuidad. Interviene en el control del movimiento, a través de las vías eferentes gabaérgicas del sistema de ganglios basales (pálido y sustancia negra; v. fig. 30-1). El control inhibidor generalizado evita o reprime la hiperactividad focal; de ahí su papel en la patogenia y control de las epilepsias (v. cap. 29). Es responsable de múltiples acciones inhibidoras circunscritas que pueden tener que ver con reducciones de función (p. ej., memoria, transmisión dolorosa y tono muscular). El incremento de la actividad gabaérgica conseguido mediante fármacos explica las acciones hipnóticas (v. cap. 27), ansiolítica y amnésica (v. cap. 27), así como la de algunos anestésicos generales (v. cap. 28), fármacos antiespásticos (v. cap. 30, apartado VIII) y antiepilépticos (v. cap. 29).

Ácido γ-hidroxibutírico. El GHB es un ácido graso, sintetizado inicialmente en 1960 con el objetivo de conseguir un análogo del GABA que pudiese atravesar la barrera hematoencefálica, que posteriormente fue identificado en el cerebro como derivado metabólico del GABA y neuromodulador natural del sistema nervioso. Como tal, se encuentra en terminales presinápticos junto con su enzima sintetizante, es liberado por despolarización de forma dependiente del calcio, es recaptado por un transportador específico y almacenado en vesículas, e interactúa con un receptor específico acoplado a proteínas G (receptor GHB) cuya activación inhibe la liberación de GABA. Sin embargo, la mayor parte de las acciones conseguidas a concentraciones fisiológicas o claramente farmacológicas se debe a su interacción con el receptor $GABA_B$. La activación de este receptor asociado a la vía de señalización de la adenilil ciclasa, en último término produce la activación de una corriente de entrada de K^+. Por sus distintas afinidades, a concentraciones fisiológicas (micromolar) activa el receptor GHB, mientras que a dosis farmacológicas activa también el $GABA_B$. El GHB que se une con alta afinidad al receptor GHB presináptico reduce la liberación de GABA; cuando se une al receptor $GABA_B$ postsináptico de baja afinidad inhibe su proceso de endocitosis incrementando así su disponibilidad para ser activado por el GABA. De forma adicional, concentraciones altas (farmacológicas) de GHB facilitan su conversión en GABA y la posterior activación de receptores $GABA_A$.

2. Glicina

Se considera clásicamente que la glicina es el principal neurotransmisor inhibidor en el tronco cerebral y la médula espinal, mientras que el GABA lo es en regiones más superiores del sistema nervioso. De hecho, la glicina abunda particularmente en la médula espinal y más en las astas anteriores que posteriores, sobre todo en los segmentos cervicales y lumbares coincidiendo con el origen de las grandes raíces motoras y en los núcleos motores de los pares craneales. Sin embargo, existe también GABA en la médula espinal y glicina en regiones superiores del SNC.

La glicina es sintetizada en el propio organismo (no es un aminoácido esencial), pero también es recaptada por un sistema de alta afinidad en la médula y el bulbo, a diferencia de otras regiones del SNC en las que la captación presenta baja afinidad. Aunque la glicina puede fluir de la neurona, existe un proceso de liberación provocado por la estimulación nerviosa y eléctrica, y por la alta concentración de K^+, proceso que es dependiente de Ca^{2+}.

El receptor de glicina (GlyR) y sus subtipos se han descrito en el capítulo 3 (v. fig. 3-8). En el adulto, la isoforma α predominante es la x_1. La farmacología del receptor glicinérgico se ha desarrollado en buena parte merced a la disponibilidad de un antagonista específico, la *estricnina,* alcaloide obtenido de la semilla de *Strychnos nux vomica.* La estricnina se fija selectivamente a la isoforma α_1 y compite selectivamente en la fijación de la glicina al receptor. Por este motivo, la es-

tricnina sirve para identificar en el SNC la existencia de los GlyR que contienen la isoforma α_1, no así la de los que contienen la α_2. En la médula espinal, los receptores están en las láminas I, II, V y VII; hay también en los núcleos bulbares y pontinos, y en menor grado en el mesencéfalo, el tálamo y la corteza.

El papel fundamental del sistema glicinérgico al parecer es el control de la sensibilidad sensorial y de la función motora. De hecho, su bloqueo con estricnina provoca hipersensibilidad a la excitación sensorial (visual, táctil o acústica) y un exceso de respuesta motora que termina expresándose en forma de convulsiones. Esta función del sistema glicinérgico se ha visto confirmada por el análisis genético de la «enfermedad del sobresalto» (hiperexplexia o enfermedad de Kok), una enfermedad genética hereditaria que consiste en que un estímulo intenso repentino de diverso carácter sensorial desencadena rigidez muscular. La enfermedad recuerda otra alteración que aparece en animales, por ejemplo, el ratón espasmódico. En ambos casos existe una mutación en el gen que codifica la subunidad α_1 del GlyR, razón por la cual disminuye la sensibilidad a la glicina y, por lo tanto, su función inhibidora sobre las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. En otra alteración genética murina, la del ratón espástico, el trastorno genético está en el gen que codifica la subunidad β provocando una disminución de la expresión de esta subunidad y de la agregación para formar el complejo receptorial.

3. Aminoácidos excitadores: glutamato y aspartato

El glutamato está abundantemente distribuido por todo el SNC, desde la corteza hasta la médula espinal, así como en algunos sistemas periféricos. De hecho, la inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras en el SNC utilizan el glutamato como neurotransmisor. El glutamato es sintetizado a partir del α-cetoglutarato formado en el ciclo de Krebs, mediante un proceso de transaminación por el que se transfiere un grupo amino donado por un aminoácido (en el cerebro, habitualmente la alanina) bajo la acción de aminotransferasas. El glutamato también se puede formar a partir de la glutamina bajo la acción la enzima mitocondrial glutaminasa; pero esta glutamina proviene de astrocitos vecinos que, habiendo captado el glutamato liberado por la terminación glutamatérgica, lo transforman en glutamina mediante la acción de la glutamina sintetasa y posteriormente la transfieren a la terminación glutamatérgica (fig. 25-6).

El glutamato es liberado por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} y posteriormente es captado en la membrana terminal por un transportador de alta afinidad (K_m = 10-40 µM), pero baja especificidad, ya que transporta también otros aminoácidos de carácter ácido. Como ocurre con los demás sistemas de captación estudiados, el transporte está asociado al gradiente electroquímico de Na^+ creado por una ATPasa-Na^+/K^+. Se asocia la entrada de 1 Glu^- y 2 Na^+ con la salida de 1 K^+ y 1 HCO_3^-. Se han clonado no menos de tres transportadores diferentes (GLAST-1, GLT-1 y EAAC-1), proteínas que poseen entre 6 y 10 segmentos transmembranales, lo que las diferencia de los transportadores de monoaminas (v. cap. 3). En el SNC, los transportadores GLT-1 y GLAST se expresan preferentemente en las células gliales, mientras que el EAAC1 se observa en las neuronas. Su actividad reduce la concentración de glutamato en el espacio extracelular, pero en caso de isquemia, la despolarización puede invertir el sentido del transporte, elevar la concentración extracelular de glutamato y provocar un exceso de activación de receptores glutamatérgicos que puede ser neurotóxica.

Las vías nerviosas que utilizan glutamato son muy numerosas: *a)* vías descendentes largas que se originan en las cé-

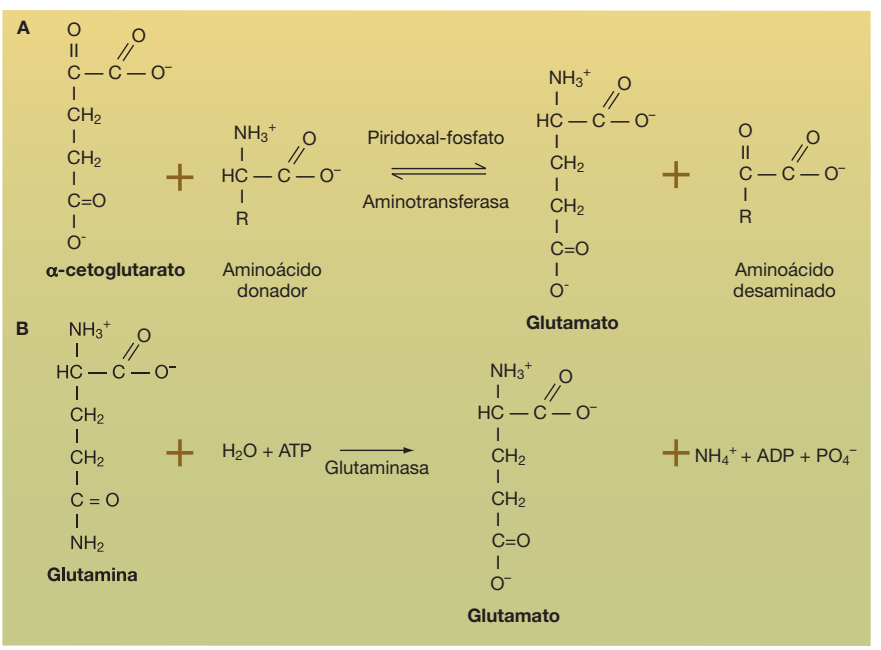


Figura 25-6. Síntesis del glutamato a partir de: *A)* cetoglutarato por transaminación, y *B)* de la glutamina (por la glutaminasa).

lulas piramidales de la corteza y proyectan al estriado, sistema límbico, diencéfalo y estructuras del tronco cerebral; *b)* vías sensoriales aferentes, tanto auditivas, que van al ganglio coclear, como periféricas, que penetran en el asta posterior de la médula espinal; *c)* vías de proyección del hipocampo al septo, neuronas intraestriatales e intrahipocámpicas, fibras paralelas que llevan la información desde las células granulares del cerebelo hasta las de Purkinje, y *d)* interneuronas de la médula espinal.

En el capítulo 3 (apartado I, A, 2.3) se describen los diversos tipos de receptores glutamatérgicos ionotropos (AMPA, kainato y NMDA) y metabotropo. El receptor AMPA es heteromérico, permeable para el Na^+ y el K^+, pero no para el Ca^{2+} debido a un cambio de aminoácidos postranscripcional en la subunidad GluR2, consistente en la sustitución de arginina por glutamina. La activación de los receptores AMPA y kainato presenta una cinética rápida, con rápida despolarización seguida de rápida desensibilización. El receptor NMDA, en cambio, es permeable para Na^+, K^+ y Ca^{2+}, por lo que su activación, además de generar corrientes iónicas, generará otras acciones que son dependientes del aumento intraneuronal de Ca^{2+}: activación de la CM-cinasa II, PKC, PLA_2, activación de la NO sintasa (óxido nítrico [NOS]) e inducción de síntesis de derivados del ácido araquidónico, los eicosanoides. Además, el receptor NMDA necesita para ser activado que la región de membrana en que se encuentra sea despolarizada previamente para desplazar el bloqueo ocasionado por Mg^{2+} (v. fig. 3-9) tras la breve excitación (1 ms) de receptores AMPA y NMDA. El resultado es una corriente postsináptica excitadora (EPSC) que tiene dos componentes: el derivado de la excitación de AMPA, que se eleva y decae rápidamente, y el debido a la activación del receptor NMDA, con una elevación y caída mucho más lenta (varios cientos de milisegundos) que permite la suma temporal y espacial de otros estímulos. Su cinética es lenta, con una desensibilización más lenta que las de los otros receptores ionotropos y está sometida a la regulación de los diversos sitios moduladores que foman parte de su estructura molecular. En cuanto al receptor metabotropo y sus diversos subtipos (mglu1 a mglu8), por su asociación a $G_{q/11}$ o $G_{i/o}$ ocasiona la activación de numerosas cinasas y segundos mensajeros (v. tabla 3-1).

Los variados receptores glutamatérgicos están situados en la membrana de una misma neurona, de forma que la activación de los no NMDA con su consiguiente despolarización, cuando es persistente, termina por activar también el receptor NMDA y el metabotropo, lo que provoca una amplificación en la respuesta efectora a partir de la implicación de los sistemas dependientes de Ca^{2+} (v. más adelante).

3.1. Papel funcional

La acción estimuladora del glutamato se traduce en un amplio espectro de acciones neuronales que van desde la activación mínima necesaria para mantener abierto un circuito o vía de transmisión nerviosa hasta la excitación persistente que termina por manifestarse en una actividad patológica.

La *actividad fisiológica* puede ser: *a)* la que se transmite en condiciones normales o fisiológicas en forma de potenciales excitadores (EPSP) tras excitación de receptores no NMDA, y *b)* la actividad que se conoce como *potenciación a largo plazo* (LTP), estudiada principalmente en el hipocampo, pero presente también en otras estructuras, en las que se implican ya receptores NMDA y metabotropos. La LTP es un fenómeno que se caracteriza por el hecho de que una estimulación aferente breve y de alta frecuencia provoca un aumento prolongado (minutos u horas) de los potenciales excitadores postsinápticos. En este proceso, que es claramente dependiente de Ca^{2+}, intervienen mecanismos tanto presinápticos como postsinápticos (fig. 25-7). La intensa estimulación aferente favorece la abundante liberación de glutamato que activa receptores AMPA y kainato, receptores NMDA (directamente o previa despolarización local provocada por la abertura del canal asociado al receptor AMPA) y receptores metabotropos. La activación de receptores NMDA facilita la entrada de Ca^{2+} y la consiguiente activación de CaMKII y otras cinasas, mientras que la activación del receptor metabotropo activa la fosfolipasa C (PLC), con nueva activación de cinasas (muy especialmente la PKC) y la PLA_2 con liberación de ácido araquidónico (v. cap. 3, apartados II, 2.2. y 2.3). Las cinasas, entre otras funciones, fosforilarán receptores AMPA y NMDA, lo que refuer-

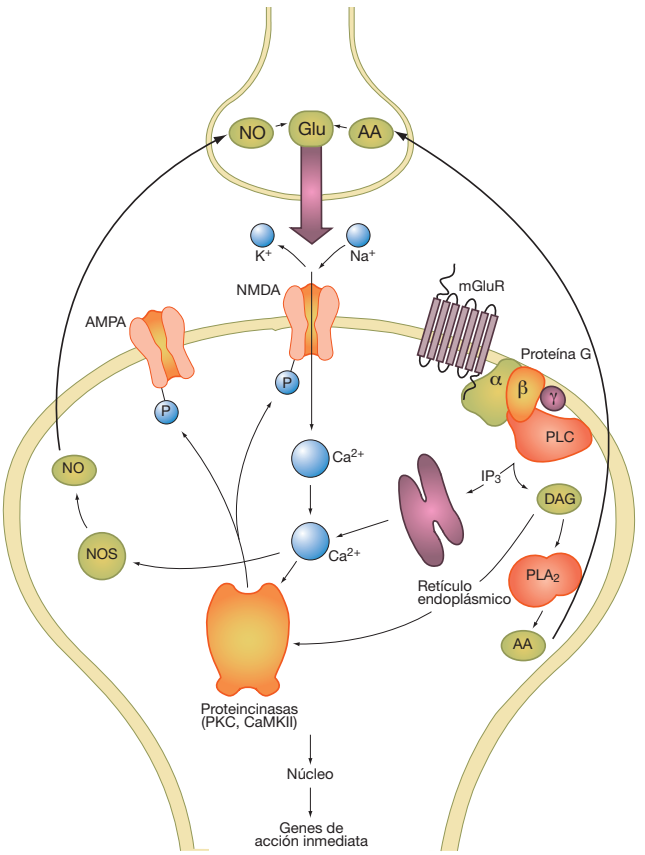


Figura 25-7. Mecanismos implicados en la potenciación a largo plazo (LTP) a partir de la activación de receptores glutamato (AMPA, NMDA y metabotropos). El Ca^{2+} moviliza diversas cinasas que mantienen funcionantes a los receptores glutamato y activan genes de acción inmediata. Se forman mensajeros con posible acción retrógrada (NO: óxido nítrico y AA: ácido araquidónico) sobre la terminación presináptica.

za su presencia y su función. Además, la CaMKII puede activar la NO sintasa y facilitar la liberación de NO que sale al espacio sináptico, penetra en la terminación presináptica y facilita la liberación de más glutamato. Lo mismo ocurre con los derivados prostanoides del ácido araquidónico que son liberados y estimulan receptores a nivel presináptico. De esta manera, se crean las condiciones para que exista un aumento persistente de transmisión sináptica en la que participan mecanismos presinápticos y postsinápticos. Entre las posibles funciones de la LTP se encuentra su participación en procesos de memoria y aprendizaje.

La *actividad patológica* del glutamato tiene dos líneas principales de expresión: *a)* el exceso de facilitación sináptica capaz de originar focos irritativos que terminan por provocar focos epilépticos (v. cap. 29), y *b)* el exceso de penetración intraneuronal de Ca^{2+} que termina por causar la toxicidad y la muerte de la neurona. Se están realizando notables esfuerzos farmacológicos dirigidos a bloquear estas acciones del glutamato mediante antagonistas de sus receptores, en especial del NMDA.

IV. SISTEMAS POR NEUROPÉPTIDOS

A. PRINCIPIOS GENERALES

El número de péptidos identificados en el SNC de mamíferos continúa creciendo; en la tabla 25-2 se exponen los principales. Aunque el conocimiento sobre sus mecanismos de síntesis, recambio, liberación y función dista mucho del que poseemos en la actualidad sobre la transmisión por monoaminas o por aminoácidos, sabemos que desempeñan un papel destacado en el proceso de la comunicación interneuronal.

Su distribución en el SNC demuestra para cada neuropéptido una alta especificidad en su localización y en el patrón de arborización y despliegue. Su concentración es muy pequeña (10^3 veces menor que la de monoaminas). Muchos de ellos son liberados por un sistema dependiente de Ca^{2+} y es creciente el número de péptidos de los que se ha conseguido sintetizar análogos agonistas y antagonistas, algunos incluso de naturaleza no peptídica, que están permitiendo profundizar en sus acciones celulares y fisiológicas. De todos modos, la transmisión por péptidos presenta características peculiares que la diferencian claramente de la transmisión por monoaminas o por aminoácidos; esta diferenciación se manifiesta en los procesos de síntesis, liberación, degradación y velocidad de recambio.

1. Síntesis

A diferencia de las monoaminas, que se sintetizan en las varicosidades y terminaciones axónicas gracias a la existencia en ellas de las enzimas sintetizantes, la síntesis de los neuropéptidos tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso (RER), del cuerpo neuronal, donde se forma un gran precursor, la *pre-proproteína*, que es el producto inicial del gen específico del neuropéptido.

La secuencia de aminoácidos «pre» o «señal» (15-30 aa) es separada de la proteína incluso antes que se termine de sintetizar toda la molécula, merced a una metaloendopeptidasa de las cisternas del RER, formándose así la *proproteína*. Ésta es posteriormente vehiculada hacia el aparato de Golgi, donde se va acumulando en gránulos secretores; a lo largo de este proceso de transporte y almacenamiento granular, la proproteína sufre modificaciones estructurales (glucosilación, formación de puentes S-S y fosforilación) mediante enzimas específicas y sucesivos procesos de proteólisis que darán origen a los neuropéptidos.

La biosíntesis de neuropéptidos requiere un conjunto de endoproteasas, exoproteasas y otras enzimas que modifican las terminaciones

Tabla 25-2. Principales neuropéptidos aislados en el sistema nervioso central

Péptidos gastrointestinales
Protaquicininas
- Neurocinina A (NKA)
- Neurocinina B (NKB)
- Sustancia P (SP)

Bombesina
Colecistocinina (CCK-8)
Gastrina
Glucagón
Insulina
Motilina
Neuropéptido Y (NPY)
Neurotensina
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Polipéptidos pancreáticos
Secretina

Péptidos hipofisarios
ACTH (de la POMC)
α-MSH (de la POMC)

Péptidos hipotalámicos
Corticoliberina (CRH/CRF, urotensina)
LHRH (Gn-RH)
Neurofisina(s)
Oxitocina
Somatocrinina
Somatostatina
TRH
Vasopresina

Péptidos opioides
Prodinorfina
- α-neoendorfina
- β-neoendorfina
- Dinorfina A (1-8), (1-17)
- Dinorfina B (rimorfina)
- Leumorfina (dinorfina B, 1-29)

Proencefalina A
- Amidorfina
- Heptapéptido
- Leu-encefalina
- Met-encefalina
- Metorfamida
- Octapéptido

Proopiomelanocortina (POMC)
- β-endorfina (1-31), (1-27)
- N-acetil-β-endorfina (1-31), (1-27)

Otros
- Endomorfina-1
- Endomorfina-2

Otros péptidos
Angiotensina II
Bradicinina
Factor auricular natriurético (ANF)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

de los péptidos. Cabe destacar las convertasas de prohormonas furina, PC1/3, PC2, PC4, PC5/6, PC7/8/LPC y PACE4, si bien las que procesan neuropéptidos más frecuentemente son las PC1 y PC2, unas proteasas dependientes de Ca^{2+} que se encuentran en los gránulos secretores, cuya expresión está limitada a las neuronas y células endocrinas. Las PC1 y PC2 rompen pares concretos de aminoácidos básicos situados en los precursores peptídicos: Lis-Arg, Arg-Arg, Lis-Lis, Arg-Lis. La acción tiene lugar en las llamadas vesículas grandes de núcleo denso, donde la actividad proteásica se encuentra perfectamente regulada y sigue una secuencia predeterminada. La rotura endoproteolítica de los propéptidos suele ser la reacción que limita la velocidad en el procesamiento de síntesis del péptido.

Una importante exopeptidasa neuronal es la carboxipeptidasa E (CPE) que separa residuos básicos Lis o Arg de la terminación –COOH en los productos peptídicos intermedios originados tras la acción de las convertasas. Otra enzima, la peptidil glicina α-amidante monooxigenasa (PAM), actúa con frecuencia porque se encarga de la α-amidación (incorporar un grupo $–NH_2$ terminal) de los residuos COOH-Gly terminales.

La actividad y la especificidad de las endopeptidasas y carboxipeptidasas son factores importantes porque de ellas dependen la rapidez, la cantidad y la naturaleza de la división de neuropéptidos. Algunas son específicas de toda una familia de neuropéptidos, mientras que otras muestran relativa inespecificidad. Así, por ejemplo, la carboxipeptidasa B procesa numerosos neuropéptidos y hormonas, mientras que la carboxipeptidasa E parece específica de la síntesis de encefalina (encefalina convertasa). Existen propéptidos cuyo procesamiento origina varios neuropéptidos activos. Esto significa que, en función de la presencia y la actividad de las enzimas procesadoras, una neurona puede dirigir la formación de neuropéptidos en una dirección o en otra o modificar la cantidad formada de un determinado neuropéptido. Ejemplo característico, pero en ningún modo único, es el de la proopiomelanocortina (v. apartado B, 5), en que en las células de la hipófisis anterior predomina la formación de ACTH, mientras que en las de las células de la hipófisis intermedia predomina la formación de MSH. Además, dependiendo de que la secuencia o el núcleo fundamental de un neuropéptido vaya acompañado de una cadena más larga o menos larga de aminoácidos, su capacidad de unirse a su receptor (afinidad) y de activarlo (actividad intrínseca) variará de forma sustancial. Esto significa que la neurona que comunica mediante neuropéptidos dispone de una particular versatilidad en función de cómo actúe su dotación de enzimas responsables del procesamiento del propéptido. Esta dotación está genéticamente controlada, pero su expresión puede estar sometida a sistemas de regulación dependientes de señales aferentes, lo que significa que, según cuál sea la señal, puede cambiar el tipo de información codificada en el neuropéptido particular que se libere. Además, si la neurona tiene capacidad para liberar varios neuropéptidos, cabe pensar que pueda emitirlos a todos por todas las terminaciones axónicas o bien que sean emitidos selectivamente por distintas terminaciones. Por todo ello parece que, en principio, una neurona neuropeptídica dispone de mecanismos de comunicación mucho más versátiles que la monoamínica, que sólo puede modular cuantitativamente la liberación de transmisor.

2. Familias de péptidos

Un hecho que caracteriza la síntesis de neuropéptidos es la frecuencia con que se generan en forma de familias. Se trata de péptidos que poseen secuencias comunes de aminoácidos con algunas variantes. Naturalmente, cada variante significa un péptido diferente con propiedades fisiológicas y farmacológicas distintas, pero que indica la existencia de una homología transmitida desde el origen génico.

En ocasiones, los miembros de una familia neuropeptídica son expresión de genes diferentes con secuencias homólogas de bases, lo que hace suponer que estos genes derivan o son producto evolutivo de un gen ancestral común. En este caso se encuentran los tres genes originadores de los péptidos opioides (proencefalina A, proencefalina B o prodinorfina y proopiomelanocortina), los dos genes que originan, respectivamente, las familias de gastrinas y la familia de colecistocininas, relacionadas entre sí, y los genes originadores de vasopresina, oxitocina y péptidos afines.

Otras veces, un mismo gen origina varios neuropéptidos; en ocasiones, estos péptidos tienen secuencias homólogas, pero en otras no. Ejemplos son: el gen de proopiomelanocortina que origina, por una parte, tres melanotropinas y la ACTH, con secuencias homólogas, y, por la otra, β-endorfina; el gen que origina el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidilisoleukina; el gen que origina el neuropéptido Y (NPY) y los llamados péptidos pancreáticos; el gen de la prodinorfina que origina varias dinorfinas y neoendorfinas; el gen de las proencefalinas A que contiene cinco secuencias de metencefalina, originando numerosos péptidos con dicha secuencia; el gen de las protaquicininas, que se caracteriza por transcribir varios ARNm por procesos de corte y empalme, originando así las diversas taquicininas (v. más adelante).

3. Liberación y activación de receptores

La liberación del neuropéptido parece que es un proceso dependiente de Ca^{2+}, pero la molécula no es recaptada sino que sufre fenómenos de dispersión o difusión local, así como metabolización y degradación por peptidasas específicas e inespecíficas. El péptido actúa sobre receptores específicos a concentraciones muy pequeñas; sus acciones, sin embargo, pueden ser de larga duración, consistiendo a veces en cambios iónicos con traducción bioeléctrica o en modificaciones bioquímicas derivadas de la interacción y producción de los segundos mensajeros analizados en el capítulo 3 (v. tabla 3-4). Por ello, a menudo resulta difícil definirlos en términos de neurotransmisión o neuromodulación. Además, el hecho de que con inusitada frecuencia se encuentren localizados en neuronas poseedoras de otros transmisores dando origen al fenómeno de la *cotransmisión* (v. cap. 13) hace aún más difícil el análisis de su acción final.

Ciertamente, la cotransmisión amplía las posibilidades que una neurona tiene de transferir su información a nivel sináptico. La cotransmisión se encuentra extendida por todo el SNC, en cualquier región y núcleo. Es particularmente abundante en la corteza cerebral, donde la mayoría de las interneuronas corticales que poseen neuropéptidos (CCK, NPY, SP, met-encefalina, somatostatina, VIP, dinorfina, etc.) contienen también acetilcolina o GABA, pero se aprecia también a menudo en muchos otros núcleos del sistema límbico, mesencéfalo, prosencéfalo y médula espinal. Sorprende a primera vista el hecho de que coexistan un transmisor cuya acción bioeléctrica es inhibidora (p. ej., el GABA) con otros péptidos considerados excitadores (p. ej., SP y CCK).

Es preciso referirse a lo expuesto en el capítulo 13 y a lo reflejado en la figura 13-1 para comprender el plantel de posibilidades moduladoras en la comunicación interneuronal, tanto a nivel presináptico como postsináptico. No se debe olvidar, asimismo, que todo el material transmisor de una neurona sólo encontrará su capacidad de expresión si, una vez liberado, halla en el medio las moléculas receptoras que encajen la información inscrita en el transmisor y la transfieran convenientemente.

El tipo de síntesis y liberación de un neuropéptido indica que, a diferencia de los transmisores convencionales, no es reciclado y, por lo tanto, la sinapsis tarda en ser rellenada una vez vaciada de péptido (si el estímulo liberador ha sido intenso). Puesto que las neuronas peptidérgicas se apoyan únicamente en la síntesis del propéptido y en su transporte axonal para replecionar las sinapsis, es lógico que su velocidad de repleción varíe de una sinapsis a otra e incluso guarde relación con la distancia a la que se encuentre de los órganos de síntesis y procesamiento. Más aún, si incluso en condiciones basales, determinados impulsos aferentes que la neurona peptídica recibe son decisivos para la movilización del genoma y la síntesis del ARNm y el propéptido, la velocidad de síntesis será función de la intensidad de estímulos —neurológicos o humorales— que recibe y la concentración final del péptido en cada sinapsis será variable en función de la velocidad con que recibe el péptido y la intensidad con que lo libera. Ahora bien, como la síntesis del péptido depende de un gran número de estímulos que influyen sobre ella, su concentración será muy variable a lo largo del tiempo y a lo largo del axón, y, si existe cotransmisión, la relación de las concentraciones entre un transmisor y otro será igualmente variable en el tiempo y en el espacio, lo que de nuevo introduce un factor de «plasticidad» en la expresión de su mensaje.

B. PRINCIPALES SISTEMAS NEUROPEPTÍDICOS

En la imposibilidad de describir todos y cada uno de los sistemas neuropeptídicos, elegimos algunos que consideramos especialmente representativos por su interés histórico o funcional.

1. Taquicininas

Forman una familia de péptidos que contienen la siguiente secuencia terminal en el extremo C: Phe-X-GlyLeu-Met-NH_2, donde X es un residuo hidrófobo o aromático (fig. 25-8). El primer péptido de la serie fue detectado en 1931 en extractos de cerebro e intestino, y se lo denominó **sustancia P** (SP); más tarde fue aislado y caracterizado como un undecapéptido. Posteriormente se aislaron otros miembros pertenecientes a la misma familia: la **neurocinina A** (NKA), la **NKA_{3-10}**, la **neurocinina B** (NKB o neuromedina K), el **neuropéptido K** (NPK) y el **neuropéptido γ**.

Todos estos péptidos, excepto la NKB, se forman a partir de un gen que se conoce con el nombre de pre-protaquicinina A (PPT A o PPT I), mientras que la NKB deriva del gen *PPT* B (PPT II). El procesamiento del tránsito primario del gen *PPT A* se realiza por mecanismos de corte y empalme alternantes en el ARNm. Del gen *PPT* A se forman tres especies de ARNm denominadas ARNm α, β y γ-PPT A, que provocarán las tres proteínas precursoras α, β y γ. En función de los exones funcionantes se forman los correspondientes péptidos (fig. 25-8).

La localización de las taquicininas es intraneuronal, tanto en el SNC como en el periférico. Se encuentran en zonas neuronales ampliamente distribuidas por todo el SNC, destacando los ganglios basales, en particular el estriado en su proyección a la sustancia negra, la amígdala, el hipocampo, ciertos núcleos del tronco, la corteza cerebral y el asta posterior de la médula espinal, donde se aprecian abundantes terminaciones nerviosas. Se encuentra también en numerosos nervios periféricos, tanto somáticos como vegetativos, en general como cotransmisor (v. cap. 13). Ha sido muy estudiada la localización de la SP en los ganglios raquídeos y en su proyección hacia la médula espinal, y se considera uno de los transmisores de las aferencias sensitivas de fibras no mielínicas (fibras Aδ y C, v. fig. 26-3); la SP se encuentra también en

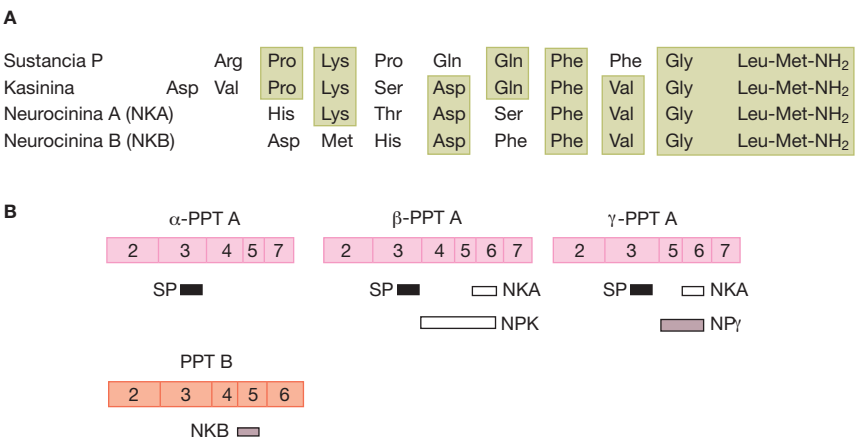


Figura 25-8. *A)* Secuencias de aminoácidos en las taquicininas de mamífero (obsérvense sus homologías). *B)* El gen *PPT A* codifica para tres proteínas precursoras (α-PPT A, β-PPT A y g-PPT A) mediante corte y empalme de ARNm. Su procesamiento postranslacional origina las taquicininas SP, NKA, NPK y NPγ. La NKB deriva de la proteína precursora PPT B, codificada por el gen *PPT B.*

abundancia en ganglios vegetativos y en el sistema nervioso entérico, formando parte de los plexos nerviosos (v. cap. 43).

Se han propuesto tres subtipos de receptores para las taquicininas, en función de las respectivas afinidades, de las acciones farmacológicas ocasionadas sobre diversas preparaciones de tejidos aislados y de los estudios de fijación. El subtipo NK1 muestra mayor afinidad por la SP; el subtipo NK2 muestra especial afinidad por NPK y NKA, y el subtipo NK3 tiene alta afinidad por la NKB. Estos subtipos se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC y por tejidos periféricos, pudiendo coexistir en un mismo tejido.

El NK1 abunda en el bulbo olfatorio, el estriado, el hipocampo ventral, el tubérculo cuadrigémino superior, el *locus coeruleus* y el asta dorsal de la médula espinal; el NK3 en la corteza, el hipocampo y el núcleo interpeduncular, y el NK2 en la corteza frontal, el estriado, el *septum,* el hipocampo, la sustancia negra y el cerebelo. A pesar de que existen abundantes fibras con SP que desde el estriado proyectan a la sustancia negra no deja de ser sorprendente que este núcleo carezca de receptores NK1 y tenga receptores NK2; ello quiere decir que las fibras de esta vía poseen tanto SP como NKA, que derivan del mismo precursor y que su péptido fisiológicamente más importante es la NKA.

La SP produce con frecuencia fenómenos de activación celular; la aplicación local provoca en las neuronas despolarización de membrana con un fuerte aumento en la frecuencia de descarga de potenciales de acción, que persiste cierto tiempo después de retirada la SP. En tejidos aislados provoca contracción de células musculares lisas de órganos muy diversos (tracto gastrointestinal, tráquea y bronquios y vejiga urinaria), estimulación de secreción salival; produce también vasodilatación. Los receptores NK están asociados a proteínas $G_{q/11}$, produciendo activación del ciclo de fosfoinosítidos y de la PLC. La acción excitadora puede deberse a la inhibición de la conductancia al K^+, mediada de forma primaria por una proteína G.

Varias endopeptidasas pueden inactivar la SP; entre ellas se encuentran la enzima convertidora de la angiotensina, la encefalinasa y otras de especificidad muy variable.

Se han sintetizado análogos de la SP con propiedades antagonistas, mediante la incorporación de D-aminoácidos en diversas posiciones, tanto en derivados undecapéptidos como octapéptidos; su eficacia y aplicación se encuentran en estudio.

La sustancia P interviene activamente, entre otras funciones, en la transmisión de la información somatosensorial llevada por las fibras amielínicas C (en cotransmisión con glutamato), que penetran en el asta posterior de la médula espinal; en la inflamación, tras liberación en la terminación periférica sensorial provocada por reflejos axónicos, y en la formación de reflejos peristálticos dentro de la pared intestinal.

La liberación de SP en las fibras sensoriales es favorecida por la **capsaicina,** sustancia contenida en el grano de pimienta «chile» que produce picor y quemazón intensos. La capsaicina actúa sobre canales TRP (v. cap. 3) situados en la membrana de estas neuronas sensoriales, provocando la apertura de un canal iónico no selectivo que permite la entrada de Ca^{2+} y Na^+, y la salida de K^+; la consiguiente despolarización favorece la liberación de SP. La acción mantenida de la capsaicina termina por desensibilizar la neurona con pérdida de respuesta al estímulo sensorial. Dosis altas de capsaicina pueden llegar a provocar lesiones neurotóxicas de las células que contienen SP sensibles a capsaicina, con degeneración neuronal y depleción de SP.

2. Colecistocinina

El gen de la colecistocinina (CCK) origina un propéptido del que son procesados varios neuropéptidos que, manteniendo la misma secuencia carboxiterminal, poseen aminoácidos adicionales en el lado aminoterminal según el tipo de procesamiento realizado. El gen de la CCK es homólogo al de la **gastrina,** de ahí que la CCK y la gastrina presenten rasgos comunes (fig. 25-9).

La CCK fue inicialmente aislada en las glándulas del tubo digestivo y debe su nombre a su poderosa capacidad de contraer la vesícula biliar. En el SNC y en el intestino se aisló la CCK de 33 aminoácidos, que se considera la precursora del neuropéptido activo CCK-8, el cual posee los ocho aminoácidos finales de la terminación carboxi; su forma más activa es la sulfatada en posición 2. Existe asimismo la CCK-4, un tetrapéptido que también puede considerarse un neuropéptido activo, con localización diferente a la de la CCK-8.

La CCK-8 se encuentra distribuida amplia e irregularmente en el SNC; existe en la corteza cerebral, donde es, con mucho, el neuropéptido más abundante, presente en interneuronas intracorticales y con frecuencia como cotransmisor; se encuentra también en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y algunos núcleos del tronco cerebral. Destaca su presencia como cotransmisor en algunas neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (A10) que proyectan al sistema límbico, núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio, etc. (v. apartado II, 4). También se halla en el sistema nervioso periférico, siendo abundantes las terminaciones que penetran por las raíces dorsales en el asta posterior de la médula; por supuesto, forma parte del sistema nervioso entérico.

Es liberada por estímulos despolarizantes, mediante un mecanismo dependiente de Ca^{2+}. En aplicación microiontoforética, lo más frecuente es que produzca intensa excitación bioeléctrica de las neuronas, de inmediata aparición y desaparición en forma similar a como lo hace el glutamato; pero en algunos campos se ha observado una acción inhibidora. La CCK-8 actúa sobre receptores específicos que han sido identificados por fijación y por autorradiografía.

Existen dos subtipos de receptores, el CCK-A y el CCK-B, que pertenecen a la familia de receptores asociados a proteínas $G_{q/11}$ (v. cap. 3). Los CCK-B predominan en el cerebro (corteza, bulbo olfatorio, núcleo *accumbens,* estriado, sistema límbico, diencéfalo y tronco cerebral). Los CCK-A se encuentran ampliamente representados en el aparato digestivo, aunque también se detectan en ciertos núcleos cerebrales (área postrema, núcleo del tracto olfatorio, grupo noradrenérgico A2 del bulbo), que precisamente tienen que ver con aferencias provenientes del tubo digestivo.

La CCK ha sido implicada en procesos que generan ansiedad; de hecho, la administración de CCK-4 o del péptido derivado pentagastrina pueden provocar crisis de pánico o ansiogénicas, y los antagonistas de la CCK han mostrado en modelos experimentales efectos ansiolíticos. La CCK también reduce el apetito a nivel central.

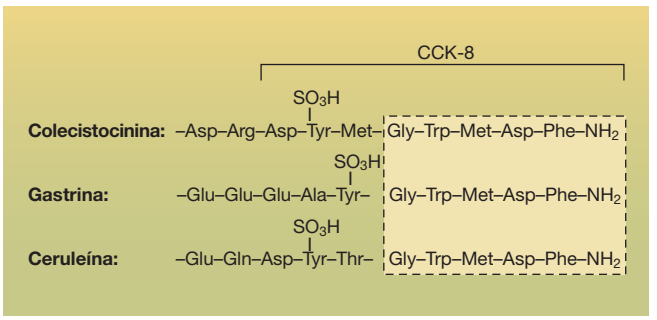


Figura 25-9. Secuencias de aminoácidos en el grupo CCK/gastrina y homologías.

3. Péptido intestinal vasoactivo

En un péptido de 28 aminoácidos (fig. 25-10), descubierto también inicialmente en el tracto gastrointestinal, pronto se apreció su presencia en el SNC. Al igual que la CCK, en la corteza cerebral se encuentra en mayor concentración, en particular en interneuronas distribuidas homogéneamente por toda la corteza, en algunas como cotransmisor. Se halla también en el hipocampo, el núcleo central de la amígdala, el hipotálamo (área preóptica lateral, núcleos supraóptico y supraquiasmáticos), el núcleo basal de la estría terminal y la sustancia gris periacueductal. Muchas de las fibras circulan por la estría terminal y el fascículo prosencefálico medial; algunas terminan en la eminencia media, donde puede tener un papel como elemento regulador de la secreción hipofisaria. También se encuentra en abundancia en el sistema nervioso periférico, apreciándose en las terminaciones aferentes primarias cuyos somas están en los ganglios sensitivos; estas neuronas pueden pertenecer al sistema aferente vegetativo. Se aprecian, asimismo, abundantes fibras en la pared vascular, tanto de vasos cerebrales (v. apartado VI) como en la circulación extracerebral.

Es liberado por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} y actúa sobre receptores específicos que han sido identificados por los métodos habituales. Produce despolarización neuronal en aplicación local y activación de la adenilil ciclasa. Sobre los vasos produce relajación, tanto *in vivo* como *in vitro*.

4. Neurotensina

Es un tridecapéptido hallado inicialmente en el SNC (fig. 25-10) y después en el intestino (donde puede corresponder a la antigua «enterogastrona»). En el SNC se encuentra en estrecha asociación con núcleos sensoriales dentro de interneuronas, como, por ejemplo, la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina II de la médula espinal) y los núcleos sensoriales de los pares craneales, pero también se encuentra abundantemente en el hipotálamo (área preóptica y eminencia media), el núcleo amigdaloide central, el núcleo basal de la estría terminal y el núcleo *accumbens*. Existen terminaciones en el *locus coeruleus,* el núcleo dorsal del rafe, la sustancia gris periacueductal, la sustancia negra y el *tegmentum* ventral; en cambio, su existencia en la corteza cerebral es más bien escasa.

Por los métodos convencionales se han detectado receptores de la neurotensina, que la fijan de manera específica. Muchos de ellos están localizados en neuronas catecolaminérgicas, como el *locus coeruleus,* el *tegmentum* ventral y la sustancia negra. Esto sugiere claros mecanismos de interacción entre ambos sistemas. En aplicación microiontoforética, la neurotensina produce con frecuencia hiperpolarización e inhibición de la actividad bioeléctrica neuronal.

5. Péptidos opioides

A partir del descubrimiento de los pentapéptidos met-encefalina y leu-encefalina, cuyas fórmulas se encuentran en la parte inferior de la figura 25-11, y del péptido β-endorfina en el sistema nervioso, los tres con propiedades opioides, se identificaron en la especie humana otros péptidos naturales de diverso tamaño (tabla 26-2), caracterizados por contener siempre la secuencia, por lo menos, de met- o de leu-encefalina. Como muestran afinidad por los receptores opioides (v. cap. 26) aunque su potencia varía mucho según el tipo de receptor que se considere, son denominados péptidos opioides. Posteriormente, al identificarse un cuarto receptor opioide (el NOR; v. cap. 26), se consiguió aislar su probable ligando endógeno, un nuevo péptido de 17 aminoácidos denominado orfanina-FQ (OFQ) o nociceptina.

Estos péptidos opioides de la especie humana pertenecen a alguna de las cuatro familias siguientes, cada una de las cuales deriva de distintas moléculas precursoras: la **proopiomelanocortina** (POMC), la **proencefalina** (PENC), la **prodinorfina** (PDIN) y la **proorfanina.** Las tres primeras precursoras son productos de traslación de sus respectivos genes diferentes, cuya organización estructural, determinada mediante técnicas de ADN recombinante, muestra gran semejanza (fig. 25-11), por lo que se piensa que derivan de un gen inicial común. Estas tres proteínas tienen una longitud similar y se caracterizan por poseer de manera repetida ciertas secuencias de aminoácidos a lo largo de su estructura: la PENC contiene seis copias de met-encefalina y una de leu-encefalina, la PDIN presenta tres copias de leu-encefalina, y la POMC posee tres secuencias de núcleos base de las melanotropinas. La POMC se caracteriza por contener péptidos opioides y no opioides (MSH y ACTH). Los péptidos opioides comparten la misma secuencia aminoterminal de cuatro aminoácidos: Tyr-Gly-Gly-Phe, con modificación del quinto (met o leu); esta secuencia ha sido denominada núcleo o mo-

Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)

His–Ser–Asp–Ala–Val–Phe–Thr–Asp–Asn–Tyr–Thr–Arg–Leu–Arg–Lys–Gln–Met–Ala–Val–Lys–Lys–Tyr–Leu–Asn–Ser–Ile–Leu–Asn–NH_2

Neurotensina

p–Glu–Leu–Tyr–Glu–Asn–Lys–Pro–Arg–Arg–Pro–Tyr–Ile–Leu

Neuropéptido Y (NPY)

Tyr–Pro–Ser–Lys–Pro–Asp–Asn–Pro–Gly–Glu–Asp–Ala–Pro–Ala–Glu–Asp–Leu–Ala–Arg–Tyr–Tyr–Ser–Ala–Leu–Arg–His–Tyr–Ile–Asn–Leu–Ileu–Thr–Arg–Gln–Arg–Tyr–NH_2

Figura 25-10. Secuencias de aminoácidos de varios neuropéptidos.

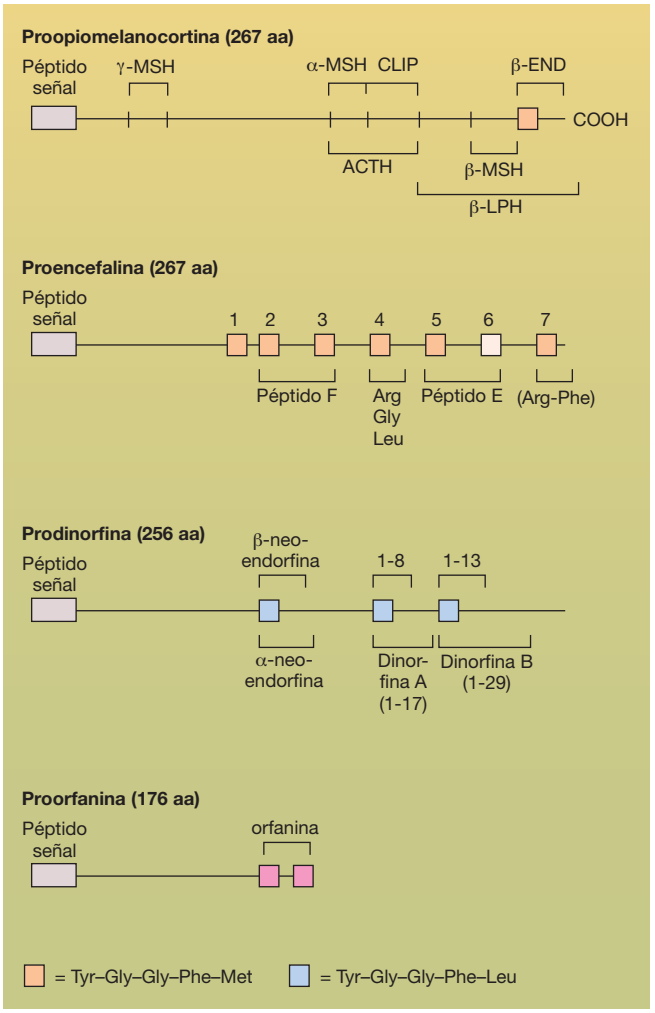


Figura 25-11. Diagramas de estructuras de las proteínas precursoras *(esquema superior)* y genes *(esquema inferior)* de las cuatro familias de péptidos opioides. En la base se detalla la secuencia de la met-encefalina y la leu-encefalina.

tivo opioide, y va seguido de una secuencia C-terminal que varía en extensión. Las enzimas que fragmentan las moléculas precursoras no siempre liberan estas secuencias de met-encefalina o de leu-encefalina en forma pura, sino asociadas a fragmentos de cadenas de aminoácidos que modifican sustancialmente la afinidad y la potencia de acción sobre los receptores opioides. La proorfanina codifica a la orfanina y otros péptidos, la orfanina-2 y la nocistatina. La orfanina se parece a la dinorfina A; consta también de 17 aminoácidos, idénticos residuos carboxi-terminales, y una ligera modificación del núcleo opioide amino terminal: Phe-Gly-Gly-Phe.

Por último, se identificaron en el SNC de mamífero, incluido el humano, dos tetrapéptidos: la endomorfina 1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2) y la endomorfina 2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2); destacan por mostrar extraordinaria potencia y selectividad por el receptor opioide μ (v. cap. 26), pero no se conocen todavía la proteína ni el gen de los que proceden.

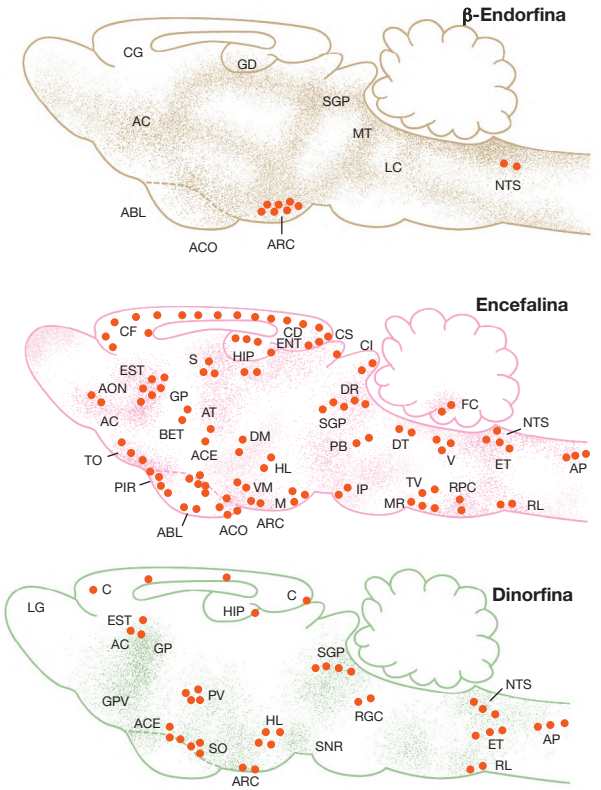


Figura 25-12. Representación esquemática de los tres sistemas de péptidos opioides en el SNC de rata, sección sagital. Los cuerpos neuronales se señalan por círculos negros, y las fibras y terminaciones por puntos finos. (Según Watson et al., con autorización de Taylor & Francis.) ABL: amígdala, núcleo basolateral; AC: núcleo *accumbens*; ACE: amígdala, núcleo central; ACO: amígdala, núcleo cortical; AM: amígdala, núcleo medial; AON: núcleo olfatorio anterior; AP: asta posterior de la médula espinal; ARC: núcleo arcuado; AT: núcleo anterior del tálamo; BET: núcleo basal de la estría terminal; CF: corteza frontal; CG: corteza cingulada; CI: tubérculo cuadrigémino inferior; CO: corteza occipital; CS: tubérculo cuadrigémino superior; DM: núcleo dorsomedial; DR: núcleo dorsal del rafe; DT: núcleo dorsotegmental; ENT: corteza entorrina; EST: neostriado; ET: núcleo espinal trigémino; FC: núcleo fastigial cerebelo; GD: *gyrus dentatus*; GP: *globus pallidus*; GPV: pálido ventral; H: habénula; HIP: hipocampo; HL: hipotálamo lateral; IP: núcleo interpeduncular; LC: *locus coeruleus*; LG: lámina glomerulosa del bulbo olfatorio; M: núcleo mamilar; MR: núcleo magno del rafe; MT: núcleo medial del trigémino; NTS: núcleo del tracto solitario; PB: núcleo parabraquial; PIR: corteza piriforme; PV: núcleo paraventricular; PVT: núcleo periventricular del tálamo; RGC: núcleo reticular gigantocelular; RL: núcleo reticular lateral; RPG: núcleo reticular paragigantocelular; S: *septum*; SGP: sustancia gris periacueductal; SNR: sustancia negra, *pars reticulata*; SO: núcleo supraóptico; TO: tubérculo olfatorio; TV: núcleo tegmental ventral; V: núcleo vestibular; VM: núcleo ventromedial.

La distribución de los péptidos propios de cada sistema génico en el SNC y periférico es muy diferente (fig. 25-12). Las neuronas de la POMC se encuentran concentradas en el núcleo arcuado del hipotálamo, desde donde proyectan sus axones largos hacia varias estructuras del sistema límbico, tálamo medial, sustancia gris periacueductal, *locus coeruleus*, formación reticular, núcleo parabraquial y ambiguo,

núcleo del tracto solitario y motor dorsal del vago. En algunas especies (p. ej., la rata) existe un pequeño grupo de neuronas POMC en el núcleo del tracto solitario, que proyecta hacia la médula espinal. La POMC se encuentra en grandes cantidades en los lóbulos anterior y medio de la hipófisis. El procesamiento de la POMC en términos de ACTH, β-endorfina o melanotropinas depende de la naturaleza de la célula, su ubicación y su especialización, por lo que la distribución de cada péptido en el SNC difiere sustancialmente.

Las neuronas que contienen péptidos derivados de la PENC se hallan distribuidas por todo el SNC. Desde la corteza, donde hay gran cantidad de neuronas y fibras nerviosas, hasta la médula en sus astas posteriores, es raro el núcleo que no posea algún pequeño grupo de neuronas encefalinérgicas (fig. 25-12). Algunas forman pequeños circuitos locales, mientras que otras extienden sus proyecciones a regiones más distantes. Las técnicas histoquímicas de hibridación *in situ* han mostrado un patrón de distribución del ARNm de la PENC muy similar a la demostrada anteriormente por los datos inmunocitoquímicos; pero han detectado nuevas localizaciones de neuronas PENC, sobre todo en el cerebelo. Dada la extensa distribución de neuronas PENC en el sistema nervioso, es probable que el sistema participe en abundantes funciones nerviosas, tanto sensoriales como motoras y neuroendocrinas.

El sistema PDIN también se halla ampliamente extendido por el SNC, pero en un grado mucho menor que el PENC: corteza, estriado, amígdala, hipocampo, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, varios núcleos del tronco cerebral y asta dorsal de la médula espinal. Reciben abundantes fibras PDIN el *globus pallidus,* el núcleo *accumbens,* el pálido ventral, la *pars reticulata* de la sustancia negra y las fibras musgosas del hipocampo. Destacan la vía nigro-estrío-nígrica y el sistema neurosecretor hipotálamo-hipofisario, en el que la PDIN es coexpresada y coliberada junto con la vasopresina. Curiosamente, la acción de la dinorfina a dicho nivel es inhibir la liberación de vasopresina. Tanto la PENC como la PDIN se expresan también en los lóbulos de la hipófisis, el sistema nervioso vegetativo y entérico y la médula suprarrenal.

La distribución del sistema orfanina (N/OFQ) en el SNC es muy extensa en la corteza, amígdala, núcleo subtalámico y áreas sensoriales. Su relación con la sensibilidad dolorosa es muy especial, de modo que el ligando endógeno puede ejercer analgesia o antianalgesia, dependiendo del estado fisiológico del organismo.

En cuanto a la distribución de las endomorfinas 1 y 2, la endomorfina 1 se encuentra en la corteza cerebral (región medial frontal que corresponde a la corteza cingulada, cortezas prelímbica e infralímbica, y peduncular dorsal), en el septo, banda diagonal de Broca y núcleo del lecho de la estría terminal. La contribución de la endomorfina 2 en las estructuras telencefálicas es mucho menor. En el diencéfalo la endomorfina 1 se encuentra especialmente en el hipotálamo y escasamente en el tálamo. En el tronco cerebral ambos péptidos están en los tubérculos cuadrigéminos, sustancia gris periacueductal, *locus coeruleus,* núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario y núcleo espinal del trigémino. En la médula espinal predomina la endomorfina 2 en astas posteriores, pero se encuentra también en las neuronas de los ganglios raquídeos y en las terminaciones aferentes primarias (en colocalización con sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

En cuanto a los receptores opioides, su distribución y funciones se explican ampliamente en el capítulo 26.

6. Neuropéptidos hipotalámicos e hipofisarios

En el capítulo 49 se detallan las características principales de las hormonas hipotalámicas y en el capítulo 50 las de la vasopresina y la oxitocina. Pero al margen de su actividad hormonal, estos neuropéptidos fueron los primeros que abrieron el horizonte de la transmisión neuropeptídica en el SNC. El hecho de que muchos de ellos se encuentren incorporados a neuronas ampliamente distribuidas por el SNC y que estas neuronas proyecten a diversos núcleos y áreas corticales, obliga a considerar su función en términos mucho más precisos. En este caso, sólo se indican algunos ejemplos.

6.1. Factor liberador de corticotropina (CRF y CRH)

El CRF humano es un polipéptido de 41 aminoácidos que se forma a partir del precursor pre-proCRF de 196 aminoácidos. Pertenece a una familia de neuropéptidos que comprende a la *sauvagina*, la *urotensina*, la *urocortina* (UCN) y sus congéneres *estrescopina* o *urocortina II* y el péptido relacionado con la estrescopina o *urocortina III*. El CRF es sintetizado mayoritariamente en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que proyecta a la eminencia media, pero también es producido por numerosas neuronas de otros núcleos hipotalámicos, corteza cerebral (capas 2 y 3), núcleo ventral de la amígdala, núcleo del lecho de la estría terminal, sustancia innominada, diversas regiones del hipocampo, *septum* y muy diversos núcleos del tronco cerebral incluidos el *locus coeruleus,* la sustancia gris periventricular, el núcleo parabraquial y el núcleo del tracto solitario. En la médula espinal hay neuronas CRF en la columna intermediolateral y en las láminas V a VII y X.

La UCN presenta una distribución mucho más restringida, localizada principalmente en el núcleo de Eddinger-Westphal y la oliva lateral superior. La extensa distribución del CRF y su lógica asociación con la secreción de ACTH a la que estimula obligan a pensar en el importante papel que el sistema CRF debe desempeñar en los estados de adaptación al estrés, el aprendizaje y la memoria.

Estos péptidos actúan sobre receptores específicos CRF_1 y CRF_2, que presentan gran homología de identidad (70%). Pertenecen a la clase B de receptores con siete segmentos transmembrana, asociados principalmente a las proteínas G_s (activación de PKA) y G_q (activación de PKC). Del CRF_1 se conoce una sola variante funcional y varias no funcionales. Se encuentra ampliamente distribuido por la hipófisis (secreción de ACTH) y SNC (corteza, cerebelo, amígdala, hipocampo, bulbo olfatorio, hipotálamo, *locus coeruleus*). En tejidos periféricos se encuentra en pequeñas cantidades en los testículos, ovarios y glándulas suprarrenales. El receptor CRF_2 tiene tres variantes funcionales. El receptor CRF_{2A} es el que predomina en la especie humana y se expresa principalmente en tejidos periféricos (miocitos cardíacos, tracto gastrointestinal, pulmón, ovario y músculo esquelético), si bien también se aprecia en el SNC (núcleo parvocelular del hipotálamo, *septum* lateral, amígdala, hipocampo) el receptor CRF_{2B} se expresa en plexos coroideos y arteriolas. El CRF y la UCN muestran alta afinidad por el receptor CRF_1, pero la UCN tiene también alta afinidad por CRF_2, no así el CRF. En cambio, la UCNII y UCNIII tienen alta afinidad por CRF_2 y no la tienen por CRF_1.

Los estímulos estresantes provocan la estimulación del sistema CRF y la liberación del neuropéptido a nivel hipotalámico (v. cap. 27),

con el consiguiente aumento de ACTH (por procesamiento selectivo de la proopiomelanocortina, antes descrita) y de hormonas corticoides, pero al mismo tiempo aumenta la actividad en otros grupos neuronales CRF, cuya función ya no es incrementar la secreción de ACTH sino activar determinados núcleos cerebrales que contribuyen a formar la respuesta al estímulo estresor: aumento de actividad simpática e incremento del estado de vigilia (mediante la activación del *locus coeruleus* y su sistema difuso de activación, descrito en el apartado II, 2), inhibición de la ingesta alimenticia y de la actividad psicomotora, interrupción de conductas interactivas o aumento de la conducta de evitación que indican cierto estado de ansiedad o de conflicto.

Las posibilidades de manipular terapéuticamente el sistema CRF se analizan en el capítulo 49, apartado V, B.

6.2. Vasopresina y oxitocina

Además de encontrarse en las células magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, se encuentran en las neuronas parvocelulares de otras regiones del cerebro. La vasopresina está en el núcleo supraquiasmático, la amígdala medial, el núcleo del lecho de la estría terminal y el *locus coeruleus*. La oxitocina está preferentemente en el núcleo paraventricular. Sus proyecciones son profusas. Existen aferencias oxitocínicas al hipocampo, a la amígdala y a la médula espinal, conectando en su recorrido con numerosos grupos de la sustancia gris mesencefálica, núcleos reticulares del tronco, núcleos del rafe, núcleo del tracto solitario y dorsal del vago. Dentro de la médula espinal, sus terminaciones se encuentran alrededor del epéndimo, en la lámina II y en los núcleos intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior.

Los receptores vasopresínicos están asociados a proteínas G (v. tabla 3-2 y cap. 51); los que se encuentran en el cerebro son los V_{1A}. La acción central más estudiada de la vasopresina ha sido la relacionada con la adquisición de memoria y el aprendizaje. Aunque existen serias dudas sobre la actividad facilitadora de la vasopresina en estos procesos, no se puede descartar por completo que puedan tener cierto papel favorecedor.

La oxitocina actúa sobre receptores OT asociados a proteínas G. Se ha estudiado su posible papel en el desarrollo de la conducta sexual y, sobre todo, en la conducta de apego y cuidado de la prole durante el posparto.

7. Neuropéptido Y

El neuropéptido (NPY) es un péptido de 36 aminoácidos (fig. 25-10) que pertenece a una familia de péptidos iniciada mediante la identificación del polipéptido pancreático de ave (APP). A ella pertenece también el péptido YY (PYY) que se localiza principalmente en el intestino. Existen fragmentos carboxiterminales del NPY y el PYY que pueden ser productos de degradación, pero que poseen también actividad biológica.

El NPY es el péptido más abundante del sistema nervioso de mamífero, se halla tanto a nivel central como periférico. En su mayor parte se encuentra almacenado junto con la noradrenalina. En el SNC, los somas neuronales de NPY se sitúan en la corteza cerebral, el neostriado, el hipocampo, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Del hipotálamo (núcleo arcuado), las neuronas proyectan al núcleo paraventricular y al área preóptica medial. Existen terminaciones de NPY en amígdala, núcleos talámicos paraventriculares, núcleo *accumbens, septum* y núcleo intermediolateral de la médula espinal. Es muy abundante su participación en la inervación constrictora de vasos cerebrales (v. apartado VI).

Se han identificado y clonado receptores específicos de los que se conocen hasta ahora cinco subtipos. Todos ellos están asociados a proteínas G ($G_{i/o}$); algunos son presinápticos y otros postsinápticos. El PYY tiene mayor o igual afinidad que el NPY por los receptores Y_1 e Y_2, mientras que el NPY tiene mayor o igual afinidad que PYY en Y_4 e Y_5 (denominado receptor de ingesta de alimentos). El NPY, además de actuar mediante la activación de sus receptores específicos, puede hacerlo por mecanismos indirectos, por ejemplo, inhibiendo presinápticamente su liberación y la de otros cotransmisores (5-HT y NA), potenciando la acción vasoconstrictora de otros neurotransmisores (NA y angiotensina II) o induciendo liberación de histamina.

Los receptores Y se encuentran ampliamente distribuidos por todo el SNC, con predominio en la corteza cerebral, el hipocampo y el hipotálamo.

8. Bombesina

La bombesina es un péptido de 14 aminoácidos, inicialmente aislado de la piel de una rana, *Bombina bombina*. Más tarde se aislaron varios péptidos relacionados estructural y funcionalmente con ella; han sido clasificados en las subfamilias de la bombesina, la ranatensina y la filolitorina, en función de las secuencias de aminoácidos presentes en el octapéptido terminal que contiene el grupo carboxiamidado. En el SNC de mamíferos, incluido el ser humano, se han identificado y caracterizado dos péptidos relacionados con la bombesina: el **péptido liberador de gastrina** (GRP) y la **neuromedina B** (NMB). Todos ellos producen acciones periféricas, pero en el SNC parecen ejercer su influencia reguladora sobre la secreción de jugo gástrico, la motilidad gastrointestinal, la temperatura corporal, la glucemia, la sensación de saciedad, ciertas formas de conducta estereotipada y la regulación y el mantenimiento de ritmos circadianos.

Pequeñas modificaciones estructurales han dado origen a la producción de antagonistas. Los estudios de fijación con radioligandos sugieren la existencia de, al menos, dos tipos de receptores: uno más específico para el GRP y otro para la NMB; la técnica de clonación ha confirmado su existencia y ha permitido identificar su secuencia de aminoácidos. Sus características son propias de los receptores asociados a proteínas G. Se conoce ya con cierto detalle la distribución anatómica tanto de los grupos neuronales que contienen estos dos péptidos como de sus receptores, observándose una clara distinción entre un sistema y otro.

9. Péptidos relacionados con la calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica aislada inicialmente en la glándula tiroides, que contiene 32 aminoácidos y ejerce funciones importantes sobre el metabolismo fosfocálcico (v. cap. 56). El mismo gen que expresa la calcitonina es capaz de expresar otro péptido distinto, de 37 aminoácidos, que se denominó *péptido relacionado con el gen de la calcitonina* (CGRPα), mucho menos potente que la calcitonina sobre el metabolismo cálcico, y presente en numerosos grupos neuronales del SNC y periférico. Posteriormente se caracterizó un segundo homólogo CGRPβ derivado de otro gen distinto. Por último, se identificaron otros dos miembros de la misma familia CGRP: la *amilina,* de 37 aminoácidos, y la *adrenomedulina,* de 52 aminoácidos. Los cuatro péptidos poseen un puente disulfuro. Estos cuatro péptidos se encuentran distribuidos ampliamente en el SNC y en los tejidos pe-

riféricos, donde producen diversos efectos; algunos de estos efectos son similares (p. ej., vasodilatación periférica), mientras que otros difieren según el producto, lo que indica la variedad de receptores sobre los que actúan. El CGRPα es abundante en varios núcleos motores y sensoriales de los pares craneales, en los núcleos parabraquiales, en las motoneuronas y en terminaciones nerviosas de las aferencias sensoriales primarias, en el hipotálamo, en los ganglios del trigémino y en los ganglios raquídeos, donde se encuentra a menudo como cotransmisor junto con la sustancia P.

Se distinguen tres subtipos de receptores: $CGRP_1$ (para ambas formas α y β), amilina y adrenomedulina; todos ellos activan la proteína $G_{\alpha s}$. La particularidad de estos receptores estriba en la presencia necesaria de proteínas chaperonas que contribuyen a la especificidad de la interacción ligando-receptor. El $CGRP_1$ está formado por una unidad llamada *calcitonin receptor-like receptor* (CRLR), que es la que posee los siete segmentos transmembrana, y las chaperonas $RAMP_1$ *(receptor-associated membrane protein),* que aseguran la translocación e inserción de esta unidad a la membrana, y RCP *(Receptor Component Protein),* que promueve el acoplamiento más ajustado a la proteína $G_{\alpha s}$ para provocar la formación de AMPc. El receptor adrenomedulina está formado por CRLR y las chaperonas $RAMP_2$ o $RAMP_3$. El receptor amilina está formado por una unidad con siete segmentos transmembrana que es común con el receptor de calcitonina (CTR) y una de las chaperonas RAMP.

10. Otros neuropéptidos

Las características y propiedades de la **angiotensina** se estudian en el capítulo 22. Debe señalarse en este caso que en el cerebro existen también angiotensinógeno, la enzima renina que genera angiotensina I y la enzima convertidora que la transforma en angiotensina II activa. Ésta se halla en distintos núcleos hipotalámicos, núcleo amigdalino central, cuerpo calloso, *locus coeruleus* y sustancia gelatinosa de la médula espinal. Actúa sobre receptores específicos que son bloqueados por antagonistas.

Las **atriopeptinas** forman una familia de péptidos inicialmente localizados en la pared auricular y más tarde hallados en neuronas hipotalámicas cuyas proyecciones han sido definidas (v. cap. 22).

V. OTROS SISTEMAS

1. Adenosina y trifosfato de adenosina

Además de desarrollar su papel como elementos que participan en el metabolismo celular, las purinas son liberadas por las neuronas y otras células comportándose como mediadores que interactúan con receptores específicos. Los principales ligandos de estos receptores son la adenosina, el trifosfato de adenosina (ATP), el uridintrifosfato (UTP) y los polifosfatos de diadenosina (dos adenosinas unidas por enlace éster a tres o seis radicales fosfato).

El ATP y los polifosfatos de diadenosina se comportan como neurotransmisores clásicos, empaquetados en los gránulos secretores de las neuronas y células cromafines, y liberados en «quanta» por los potenciales de acción. Frecuentemente, el ATP es liberado como cotransmisor de la acetilcolina, o de la noradrenalina, o por neuronas de sistemas no colinérgicos-no adrenérgicos que liberan, por ejemplo, glutamato, GABA, CGRP (v. apartado 9), VIP, NPY, etc. Una vez liberado el ATP interactúa con receptores específicos P_2 y es hidrolizado por diversas ectonucleotidasas.

La adenosina no suele ser considerada como neurotransmisor clásico y, de hecho, no se encuentra almacenada en gránulos sinápticos. Abunda en el espacio extracelular, en parte por el catabolismo de los nucleótidos extracelulares (p. ej., ATP) y en parte por translocación desde el citoplasma de las células mediante proteínas de transporte de nucleósidos, especialmente en tejidos isquémicos. De esta manera, la adenosina se comporta como un mensajero metabólico que informa sobre el estado metabólico intracelular de una determinada célula a través de receptores de membrana. La adenosina puede ser recaptada o degradada en inosina por la adenosindesaminasa.

Inicialmente, los receptores purinérgicos se dividieron en P_1 y P_2 según fueran sensibles a la adenosina o al ATP, respectivamente. En la actualidad, los P_1 son llamados adenosínicos (A), mientras que se mantiene el término P_2 para los segundos. Se han identificado y clonado numerosos subtipos. Para los adenosínicos: A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3; para los P_2: P_{2X} (P_{2X1} a P_{2X8}) y P_{2Y} (P_{2Y1}, P_{2Y2}, P_{2Y4}, P_{2Y6}, P_{2Y11}, P_{2Y12}, P_{2Y13}). Cada uno de ellos tiene especiales afinidades por agonistas y antagonistas.

Los receptores adenosínicos están acoplados a proteínas G, la $G_{i/o}$ para los A_1 y la G_s para los A_2. Los A_1, además de inhibir la adenilil ciclasa, activan canales de K^+ e inhiben canales de Ca^{2+} de tipo N. Se encuentran abundantemente repartidos por todo el cerebro donde la inhibición de los canales de tipo N ocasiona la reducción de la liberación de neurotransmisores, sean excitadores o inhibidores, de ahí que la mayoría de las acciones centrales de la adenosina sean de carácter depresor (sedación, actividad anticonvulsivante, analgesia y neuroprotección). Hay también receptores A_1 en el corazón donde inhiben la actividad eléctrica y contráctil, en el tejido adiposo (antilipolítica) y en el riñón (antidiurética).

Los receptores A_2 se encuentran en el estriado, núcleo *accumbens,* tubérculo olfatorio y en fibras nerviosas del cuerpo carotídeo, cayado de la aorta y circulación pulmonar. Su activación estimula la adenililciclasa, por lo que ejerce un efecto contrapuesto al derivado de la activación del receptor dopaminérgico D_2 (de importancia en el estriado). Los receptores A_3 apenas tienen representación en el SNC humano.

Las metilxantinas (v. cap. 41) se comportan como antagonistas de los diversos receptores adenosínicos.

En cuanto a los receptores purinérgicos que responden a ATP y sus derivados, y al UTP, los P_{2X} se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC y en numerosos tejidos periféricos (tractos gastrointestinal y genitourinario, arterias y venas, músculo cardíaco). Están asociados a canales iónicos. El canal está formado por varias subunidades que comparten un motivo común de dos segmentos transmembrana y un largo dominio extracelular, con los terminales –N y –C situados intracelularmente. El canal funcional P_2 suele ser trimérico (homo o heteromérico) en lugar de pentamérico como es el caso de otros muchos canales asociados a ligandos, y forma poros no selectivos permeables a Ca^{2+}, K^+ y Na^+, provocando respuestas inmediatas y rápidas (10 ms). Poseen abundantes agonistas y antagonistas con rangos de afinidad variados según el subtipo de receptor; entre los antagonistas se encuentra la suramina. No se debe confundir el receptor P_{2X} con el canal de K^+ sensible a ATP (canal K_{ATP}; v. cap. 3).

Los receptores P_{2Y} son metabotropos y están asociados a la proteína G_q, por lo que su activación estimula la fosfolipasa C, la producción de IP_3 y la movilización de Ca^{2+}. En el SNC predomina el receptor P_{2Y1}. Los demás están en tejidos periféricos, incluido el endotelio vascular, donde liberan NO y facilitan la síntesis de prostaciclina. También existen numerosos agonistas y antagonistas para los diversos subtipos, incluido el antagonista suramina.

2. Neuroesteroides

Al igual que las suprarrenales, las gónadas o la placenta, el SNC es capaz de sintetizar esteroides que, por su localización y efectos, reciben el nombre de neuroesteroides. Para ello, el SNC requiere la expresión coordinada y la regulación de genes que codifican las enzimas esteroidogénicas, que se ubican en diferentes tipos de células (neuronas y glía) y en diferentes localizaciones que van desde la corteza a la médula espinal. Esta síntesis se inicia a partir del colesterol (fig. 25-13) y sufre variaciones a lo largo del desarrollo; a su vez, los productos resultantes —neuroesteroides— pueden influir poderosamente sobre el desarrollo (p. ej., determinados aspectos de la diferenciación sexual; v. cap. 51).

Las enzimas neuroesteroidogénicas son de dos clases:

a) Relacionadas con el citocromo P450. Son oxidasas unidas a un grupo hemo (v. cap. 6), de localización mitocondrial (P450scc, P450c11β, P450c11AS) o microsomal (P450c17, P450c21, P450aro); hasta ahora el único que no se ha detectado todavía en el SNC es el P450c21. Una enzima puede actuar sobre múltiples pasos enzimáticos.

b) No relacionadas con el citocromo P450. También son de localización mitocondrial (3βHSD, 11βHSD, 17βHSD) o microsomal (5α-reductasa, 3αHSD, sulfotransferasa, sulfatasa). Cada proteína regula una única reacción específica.

Además de la síntesis *de novo* de los neuroesteroides, los esteroides circulantes, tanto naturales como sintéticos, penetran en el SNC donde pueden actuar como tales, uniéndose a sus específicos receptores, o ser previamente convertidos en diversos neuroesteroides por las enzimas citadas.

Las acciones de los neuroesteroides comprenden dos tipos fundamentales de mecanismos:

a) Genómicos:

α) Directos. El esteroide forma complejo con un receptor intracelular (intracitoplásmico o intranuclear; v. caps. 3 y

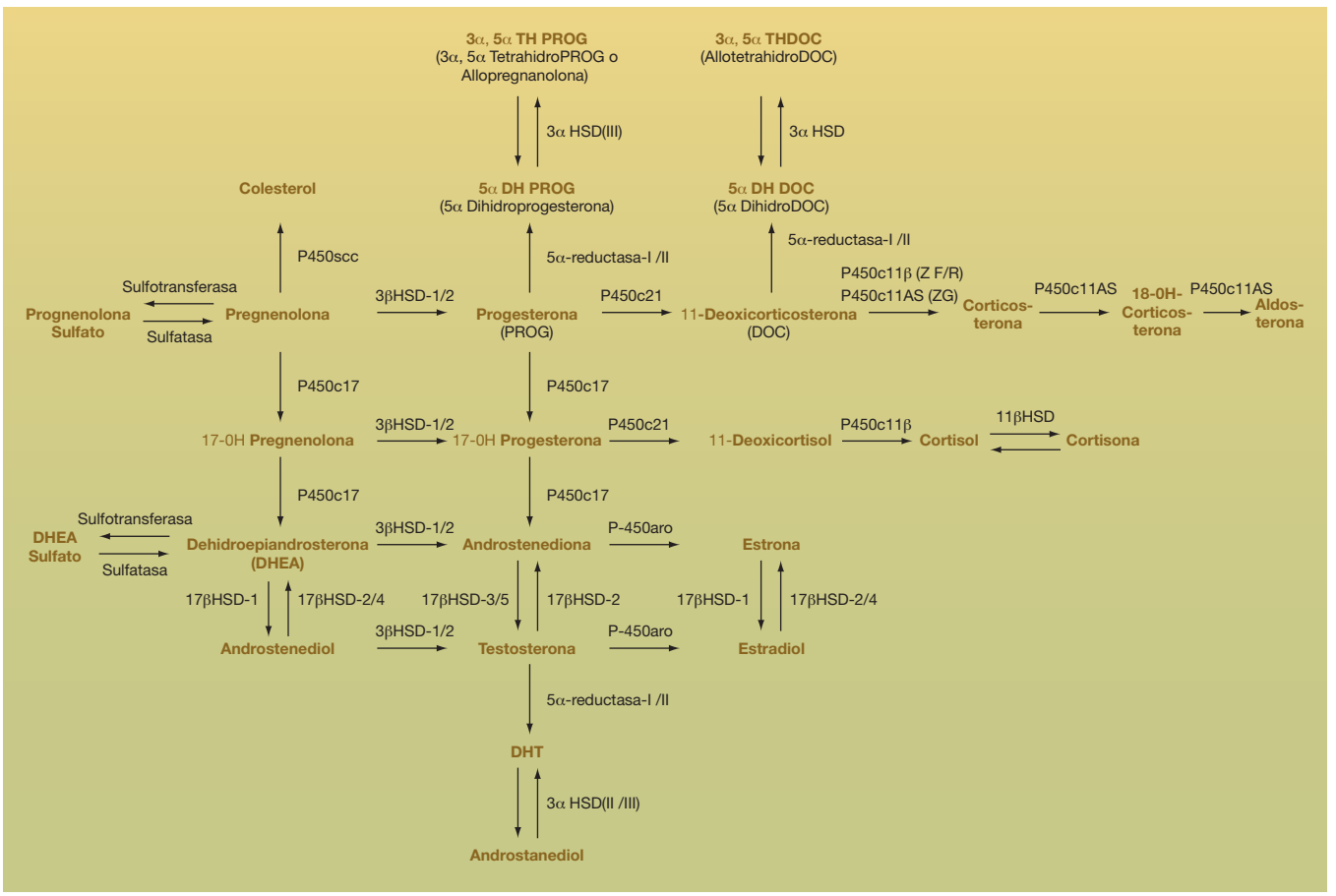


Figura 25-13. Síntesis de neuroesteroides.

5), que en el núcleo se une a elementos del ácido desoxirribonucleico (ADN) para originar cambios directos en la transcripción de los genes.

β) Indirectos. El esteroide activa su receptor intracitoplásmico y, como resultado, activa diversas vías de señalización que implican cinasas; alguno de los productos fosforilados penetra en el núcleo e influye sobre la transcripción génica.

b) No genómicos. Pueden ser mediados por:

γ) La activación de su propio receptor (esteroide o no esteroide, ubicado incluso en la membrana neuronal) y la subsiguiente cascada de cinasas, originando efectos inmediatos sobre canales o enzimas.

δ) La modulación de la actividad de receptores pertenecientes a otros neurotransmisores, como se señala en la tabla 25-3.

La acción moduladora sobre el receptor $GABA_A$ se ejerce a través de algunas de sus subunidades (p. ej., α, β, δ). La potenciación de la inhibición propia del GABA puede deberse a cambios en la frecuencia y duración de la apertura del canal de Cl^-, o a la prolongación de los procesos de desactivación del canal.

Las consecuencias de la acción central de los neuroesteroides son múltiples, dada la variedad de compuestos, de ubicación de su síntesis y sus receptores, así como de sus acciones. Son de destacar sus posibles efectos sobre las reacciones al estrés, la ansiólisis, los fenómenos relacionados con la memoria y el aprendizaje, la neuroprotección, el humor y la depresión (tan cambiante, p. ej., según el ritmo de producción de esteroides).

3. Óxido nítrico

Además de su presencia y función como mediador intercelular en múltiples órganos y sistemas, el óxido nítrico (NO) actúa como neurotransmisor tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, incluida la médula espinal. Las neuronas poseen una isoforma especial de NO sintasa (NOSn). En el capítulo 21 se expone ampliamente la acción del NO en el sistema nervioso.

4. Sistema cannabinoide

Al igual que la identificación de receptores opioides en el SNC mediante la morfina y sus análogos sintéticos permitió descubrir la existencia de un sistema endógeno opioide y de sus ligandos naturales, la identificación de receptores cannabinoides específicos mediante el Δ^9-tetrahidrocannabinol y otros análogos puso de manifiesto la existencia de un sistema cannabinoide endógeno en el SNC y la ulterior identificación de sus posibles ligandos endógenos.

Existen dos subtipos de receptores, el CB_1, que se encuentra mayoritariamente en el SNC y débilmente en tejidos periféricos, y el CB_2, que se expresa mayoritariamente en células inmunes y muy escasamente en el SNC. Se postulan otras variedades que molecularmente no han sido identificadas todavía.

Los receptores cannabinoides (CB) pertenecen a la clase GPCR (v. cap. 3). El CB_1 humano posee unos 472 aminoácidos y su gen se encuentra en el cromosoma 6. Interactúa con la proteína $G_{i/o}$ que provoca la inhibición de la adenilil ciclasa, bloqueo de canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q, y la activación del canal rectificador de entrada de K^+; también estimula las cinasas activadas por mitógeno (MAPK) y ejerce una acción ambivalente sobre el sistema NO, ya que puede inhibir la síntesis de NO, o facilitar su liberación.

En el cerebro humano adulto, los CB_1 se encuentran ampliamente representados en los núcleos de proyección de los ganglios basales (sustancia negra, *pars reticulata,* globo pálido y nervio entopeduncular) al hipocampo y al cerebelo. Asimismo, abundan en el estriado, núcleo *accumbens,* bulbo olfatorio y corteza cerebral. En menor densidad están en ciertos núcleos hipotalámicos, lóbulo posterior de la hipófisis, nervio del tracto solitario, área postrema, sustancia gris periacueductal, nervio dorsal motor del vago y en la médula espinal (sustancia gelatinosa, interneuronas espinales). Los receptores se ubican preferentemente en las fibras nerviosas y terminaciones axónicas. Muchas de las neuronas que poseen receptores CB_1 son de carácter gabaérgico y glutamatérgico, por lo que se piensa que la acción cannabinoide modula la actividad de estas neuronas.

La distribución de estos receptores explica buena parte de las acciones de los cannabinoides, como son los efectos sobre la percep-

Tabla 25-3. Receptores de neurotransmisores afectados por los neuroesteroides

Receptor	Esteroide	Modulación
AMPA	Sulfato de pregnenolona	Negativa
$GABA_A$	Derivados 3α5α y 3α5β de la progesterona, 11-desoxicorticosterona y testosterona	Positiva
	Pregnenolona y sulfato de pregnenolona	Negativa
Glicina	Progesterona y sulfato de pregnenolona	Negativa
$5\text{-}HT_3$	17α y 17β-estradiol, progesterona, testosterona y 3α5α tetrahidroprogesterona	Negativa
Kainato	17β-estradiol y progesterona	Positiva
	Sulfato de pregnenolona	Negativa
NMDA	Dehidroepiandrosterona y sulfato de pregnenolona	Positiva
	17β-estradiol	Negativa
Nicotínico	Progesterona	Negativa
Oxitocina	Progesterona	Negativa
Sigma (tipo I)	Sulfato de dehidroepiandrosterona	Positiva
	Sulfato de pregnenolona	Negativa

ción y la cognición, sensoriales, hipotérmico, antinociceptivo y antiemético (v. cap. 43), motóricos y posturales (v. cap. 33).

En el SNC existen varios derivados de ácidos grasos que ejercen efectos similares a los de los cannabinoides exógenos. Algunos de ellos poseen estructura de tipo eicosanoide, con notable afinidad por los receptores CB. Entre estas moléculas destacan dos: la *anandamida* (araquidoniletanolamida) y el *2-araquidonil glicerol* (2-AG) que, a diferencia de la anterior, tiene marcada afinidad por CB_2. Ambas sustancias son sintetizadas y liberadas bajo demanda por células neuronales y, aunque por su naturaleza hidrofóbica no son almacenadas en vesículas sinápticas, difunden al espacio sináptico, y se unen y activan los receptores CB. Sus acciones son bloqueadas por antagonistas competitivos específicos exógenos (p. ej., SR141716A o **rimonabant;** v. cap. 55). Su acción es finalizada tanto por recaptación mediante transportador específico, como por degradación enzimática. Recientemente se ha aislado en el cerebro una nueva molécula, el *2-araquidonilgliceril éter* (noladín éter), hidrosoluble y con alta afinidad por CB_1 en el rango nanomolar.

5. Melatonina

Es la N-acetil-5-metoxitriptamina, una hormona derivada de la 5-hidroxitriptamina (v. cap. 20) que se secreta fundamentalmente en la glándula pineal y la retina de los vertebrados durante las horas de oscuridad. Su importancia estriba en su capacidad de regular numerosos procesos fisiológicos relacionados con los ritmos biológicos y la función neuroendocrina. Su acción bioquímica consiste principalmente en la inhibición de la adenilil ciclasa, probablemente por actuar sobre receptores asociados a proteínas G. Dentro del SNC se han descrito sitios de fijación específicos para melatonina en la retina, *pars tuberalis*/eminencia media, núcleo supraquiasmático del hipotálamo, área postrema y otras estructuras relacionadas con la sincronización de ritmos biológicos (v. cap. 27).

VI. FACTORES DE CRECIMIENTO Y FACTORES NEUROTRÓFICOS

1. Características generales y principales familias

Los factores neurotróficos o factores de crecimiento conforman un gran grupo de polipéptidos y proteínas que promueven y regulan el desarrollo, el crecimiento y la supervivencia de las neuronas y células gliales. En la actualidad, su papel se ha visto incrementado, ya que pueden regular la plasticidad morfológica y funcional, mediante la regulación de la síntesis y liberación de neurotransmisores, de la plasticidad sináptica y de la estabilización de los contactos sinápticos. Todos ellos actúan sobre receptores específicos situados en la membrana de la célula. Algunos de estos receptores funcionan como proteincinasas cuya actividad enzimática es estimulada por su ligando (v. cap. 3, apartado V), lo que origina una cascada de señalizaciones intracelulares; otros utilizan a las proteincinasas para iniciar su acción, pero lo hacen mediante la incorporación de estas enzimas a los grandes complejos de señalización que se encuentran ensamblados a partir de la fijación del ligando.

Los factores de crecimiento proceden, por una parte, de las células diana con las que las neuronas han de establecer contacto; pero también las neuronas y la glía los reciben por mecanismos menos específicos, ya que numerosas células los sintetizan y los vierten al espacio extracelular y, a partir de ahí, pueden ejercer una acción paracrina o, incluso, autocrina.

Cada neurona o célula glial puede recibir la influencia de uno o varios factores, y un mismo factor puede ejercerla sobre diversas células. De hecho, muchas de las células poseen receptores pertenecientes a distintos factores de crecimiento, por lo que pueden recibir señales múltiples que se complementan.

Un ejemplo significativo es el de la motoneurona que recibe la influencia de más de quince factores de crecimiento; algunos provienen del músculo diana mientras que otros son elaborados en las células de Schwann próximas o en neuronas presentes en la médula espinal. Por consiguiente, la estabilidad anatómica y funcional de la motoneurona es el resultado de la actividad orquestada de un gran número de moléculas que influyen sobre ella de manera simultánea o secuenciada. Lo mismo puede decirse de otras muchas neuronas.

Además, es posible que la actividad de un factor sobre una neurona se manifieste sólo en un período concreto del desarrollo o de la vida de adulto, lo cual significa que las neuronas tienen capacidad para expresar los receptores de ese factor en un período determinado de su existencia y no en otro; es decir, una vez conseguida la diferenciación es posible que no necesiten un factor determinado que era el que dirigía su diferenciación y, en cambio, pasan a depender de otro que asegure su mantenimiento. Una lesión o elemento tóxico puede desencadenar la expresión de receptores que permitan a la neurona responder a la acción reparadora o rescatadora de los correspondientes factores.

Pero la acción de estos factores no atañe solamente a influencias a largo plazo que tienen que ver con desarrollo, crecimiento y mantenimiento de una neurona, sino que puede mostrarse también como acción inmediata, a corto plazo, que provoca cambios sustanciales en la actividad neuronal.

Todos estos hechos indican las posibilidades que se abren a la aplicación de factores neurotróficos, pero al mismo tiempo complican su aplicabilidad práctica. A ello hay que añadir la circunstancia de que, siendo todos ellos de naturaleza peptídica, tienen un acceso difícil para llegar al grupo o grupos de neuronas sobre las que deben actuar. A pesar de estos inconvenientes, son ya numerosos los intentos terapéuticos que se están realizando, una vez conocida la posibilidad de que un determinado grupo neuronal responda positivamente a un determinado factor. Además, puesto que algunos de ellos se sintetizan en órganos diana (p. ej., músculo esquelético) y desde ahí influyen retrógradamente sobre las neuronas, es posible aplicarlos en enfermedades degenerativas para que, desde la periferia, actúen sobre los grupos de motoneuronas espinales. Por último, teniendo en cuenta que los factores neurotróficos, en general, se caracterizan por ejer-

Tabla 25-4. Principales factores neurotróficos activos en el sistema nervioso

Familia y factor neurotrófico	Receptor	Células diana (SN)	Posible indicación terapéutica
Neurotrofinas			
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	TrkA, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, estriato-colinérgicas, simpáticas y sensoriales periféricas pequeñas	EA, LME
Factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF)	TrkB, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, dopaminérgicas mesencéfalo, motoneuronas, estriato-gabaérgicas, sensoriales periféricas pequeñas, ganglionares retina	EA, ELA, EH, EP, LME
Neurotrofina 3 (NT-3)	TrkC, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, *locus coeruleus,* dopaminérgicas mesencéfalo estriato-gabaérgicas, sensoriales grandes	EA, EH, EP, LME
Neurotrofina 4/5 (NT-4/5)	TrkB, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, *locus coeruleus,* dopaminérgicas mesencéfalo estriato-gabaérgicas, motoneuronas, simpáticas y sensoriales periféricas, retina	EA, ELA, EH, EP, LME
Factores de crecimiento fibroblástico (FGF)			
FGF-1 (FGF ácido)	FGFR1 a 4	Neuronas colinérgicas ganglios basales, dopaminérgicas mesencéfalo, motoneuronas, retina	EP, LME, ictus
FGF-2 (FGF básico)	FGFR1 a 3	Neuronas colinérgicas ganglios basales, dopaminérgicas mesencéfalo, estriatales, corticales, hipocámpicas, retina, células progenitoras O-2A	EA, EDM, EP, LME, ictus
Neurocinas			
Cardiotrofina 1 (CT-1)	[CT-1Rα+ LIFRβ + gp130]	Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas y simpáticas	ELA, EP
Factor inhibidor de leucemia (LIF)	[LIFRβ + gp130]	Células diana de CNTF, más neuronas cerebelosas, cocleares, olfatorias y trigeminales	ELA, LME
Factor neurotrófico ciliar (CNTF)	[CNTFRα + LIFRβ + gp130]	Neuronas colinérgicas ganglios basales, gabaérgicas ganglios basales, hipocámpicas, motor hipotalámicas, sistema simpático, neuronas sensoriales, células progenitoras O-2A	ELA, EDM, EM, LME
Factor-β de crecimiento transformante (TGFβ)			
Artemina (ART)	[GFRα-3 + RET], [GFRα-1 + RET]	Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, simpáticas, sensoriales	EP
Factor neurotrófico derivado de línea células gliales (GDNF)	[GFRα-1 + RET], [GFRα-2 + RET]	Neuronas dopaminérgicas mesencéfalo y estriado, hipotalámicas, *locus coeruleus,* parasimpático, sensoriales, motoneuronas, estriatales colinérgicas y gabaérgicas, simpáticas, talámicas	EA, ELA, EH, EM, EP, LME, ictus
Factores de crecimiento/diferenciación (GDF)	[BMPR-I + BMPR-II]; [otras ALK + ActR-II]	Neuronas dopaminérgicas mesencéfalo, serotonérgicas del rafe	EP
Neurturina (NTN)	[GFRα-2 + RET], [GFRα-1 + RET]	Neuronas hipotalámicas, dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas, gabaérgicas estriatales, simpáticas, talámicas	EH, EM, EP
Persefina (PSP)	GFRα-4	Neuronas cerebelosas, corticales, hipocámpicas, dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas	EM, EP
Proteínas morfogénicas del hueso (BMP)	[BMPR-I + BMPR-II]; [otras ALK + ActR-II]	Neuronas cerebelosas, corticales, hipocámpicas, dopaminérgicas mesencefálicas	EP, ictus, LCTA
TGFβ	[TβR-I + TβR-II]	Neuronas dopaminérgicas mesencéfalo y estriado, hipocámpicas, retinianas amacrinas	EDM, EP, ictus, LCTA
Factores de crecimiento epidérmico			
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	HER1/ErbB1	Neuronas cerebelosas, dopaminérgicas mesencefálicas, neocorticales, olfatorias	EP
Factor de crecimiento transformante-α (TGFα)	HER1/ErbB1	Neuronas cerebelosas, dopaminérgicas mesencefálicas, neocorticales, olfatorias	EP
Neurregulinas	HER2/ErbB2 HER3/ErbB3 HER4/ErbB4	Neuronas cerebelosas y simpáticas; células progenitoras O-2A	EDM
Factores de crecimiento tipo insulina			
Factor-1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1)	IGF-1R, IGF-2R, receptor de insulina	Neuronas colinérgicas basales, cerebelosas, corticales, hipocámpicas, hipotalámicas, dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas, simpáticas, células progenitoras O-2A	EA, ELA, EDM, EM, EP, ictus, LCTA
Factor-2 de crecimiento tipo insulina (IGF-2)	IGF-2R, IGF-1R, receptor de insulina	Neuronas colinérgicas basales, cerebelosas, hipocámpicas, motoneuronas, sensoriales y simpáticas	

Continúa

Tabla 25-4. Principales factores neurotróficos activos en el sistema nervioso *(cont.)*

Familia y factor neurotrófico	Receptor	Células diana (SN)	Posible indicación terapéutica
Otros factores neurotróficos			
Factor neurotrófico dependiente de actividad (ADNF)		Neuronas corticales, hipocámpicas y espinales	EP, ictus
Factores de crecimiento derivados de plaquetas (PGDF)	PGDFRα, PGDFRβ	Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, células progenitoras O-2A	EDM, EP, ictus

ActR: receptor tipo activina; ALK: cinasas de receptor tipo activina; EA: enfermedad de Alzheimer; EDM: enfermedades desmielinizantes; EH: enfermedad de Huntington; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EM: enfermedad de la motoneurona; EP: enfermedad de Parkinson; LCTA: lesión cerebral traumática aguda; O-2A: oligodendrocito tipo 2; $p75^{NTR}$: receptor neurotrofinas baja afinidad; trk: receptor de neurotrofina de alta afinidad.
Tomada de Thorne y Frey, 2001.

cer acciones de duración mantenida y, a largo plazo, habrá de considerarse la posibilidad de que puedan influir sobre fenómenos funcionales que también tienen un desarrollo lento porque dependen de modificaciones que se realizan a largo plazo, ya que exigen modificaciones en la síntesis de proteínas, por ejemplo, cambios cualitativos y cuantitativos en la síntesis de determinados neurotransmisores que coexisten en una misma neurona, fenómenos implicados en la adquisición de memoria y aprendizaje, etc.

En la tabla 25-4 se señalan las principales familias de neurotróficos que actúan en el sistema nervioso, sus receptores y las situaciones clínicas en las que han sido ensayados como agentes terapéuticos.

2. Sistemas de receptores

Las acciones intraneurales iniciadas tras la estimulación de los receptores específicos de los factores neurotróficos están, en su inmensa mayoría, asociadas con la activación de tirosincinasas y de las consiguientes cascadas de reacciones que se originan y que conforman una o varias vías de señalización intraneuronal.

En una gran parte de factores, la tirosincinasa forma parte constitutiva del receptor (v. cap. 3). Es el caso de los receptores para las familias de neurotrofinas (Trk), del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), de factores derivados de plaquetas (PDGFR), de factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER) y de receptor tipo-insulina (IGF-1R). La inicial activación tirosincinásica puede desencadenar simultáneamente varias cascadas de señalización. Así, por ejemplo, en el caso de los Trk inicia la cascada RAS/ERK (v. cap. 3), la cascada PLC-γ (que, a diferencia de la PLC-β asociada a proteínas G, está asociada a tirosincinasa) inductora de diacilglicerol e inositol trifosfato, y la cascada de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) que, en último término, activarán otras cinasas como la Akt que ejerce efectos antiapoptósicos.

En otros receptores, la tirosincinasa no forma parte de una proteína transmembrana que le permita permanecer fijado a la membrana en la porción intracelular, sino que se encuentra desligada del receptor, en el interior de la célula: a veces en la superficie interna de la membrana, otras en el citoplasma o incluso en el núcleo. En este caso, la unión del factor neurotrófico a su receptor o a un complejo de subunidades receptoriales favorece la producción de señales de interacción con las tirosina inasas intraneuronales. En el caso de la familia de las neurocinas (tabla 25-4), el complejo receptorial está compuesto por diversas subunidades (LIFRβ, gp130, CNTFRα, IL6Rα) en combinaciones múltiples, y este complejo traduce la señal a tirosina cinasas de la familia KAK, a partir de las cuales se estimulan diversas vías de señalización intracelular.

A diferencia de las anteriores familias, la del factor β transformador del crecimiento (TGF-β) utiliza un complejo receptorial formado por dos subunidades, y ambas poseen actividad serina/treonina cinásica.

BIBLIOGRAFÍA

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: exploring the brain. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. Trends Neurosci. 1991;14:21-7.

Conn PJ. Physiological roles of and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. Ann Y Acad Sci. 2003;1003:12-21.

Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:699-729.

Dautzenberg FM, Hauger RL. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. Trends Pharmacol Sci. 2002;23:71-7.

Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Filadefia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Dingledine R, Borges K, Bowie D. Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev. 1999;51:7-61.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland: Sinauer Assoc; 1997.

Flórez J. La farmacología del dolor. Barcelona: Ars XXI; 2007.

Flórez J, Pazos A. Anatomía neuroquímica de la transmisión cerebral. En: Tolosa E, Alom J, editores. Enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Doyma; 1990.

Fuentes JA, Del Río J, Flórez J. Neurotransmisión por péptidos. En: Flórez J, Martínez-Lage JM, editores. Neurofarmacología fundamental y clínica. Pamplona: Eunsa; 1983.

Fuxe K, Marcellino D, Rivera A. Receptor-receptor interactions within receptor mosaics. Impact on neuropsycopharmacology. Brain Res Rev (20098); doi:1016/j.brainresrev.2007.11.007

Genslet JG. Serotonin. En: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 7.ª ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2006.

Gómez-Ruiz M, Hernández M, de Miguel R, Ramos JA. An overview on the biochemistry of the cannabinoid system. Mol Neurobiol. 2007;36:3-14.
Grady SRm Salminen O, Laverty DC, et al. The subtypes of nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic terminals of mouse striatum. Biochem Pharmacol. 2007;74:12435-46.
Harden TK. P_2-purinergic receptors: subtype-associated signaling responses and structure. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995;35:541-79.
Hölscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. Trends Neurosci. 1997;20:298-303.
Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous m-opioid receptor agonists. Pharmac Ther. 2000;88: 437-63.
Joëls M, De Kloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. Trends Neurosci. 1992;15:25-9.
Juaneda C, Dumont Y, Quirion R. The molecular pharmacology of CGRP and related peptide receptor subtypes. Trends Pharmacol Sci. 2000;21:432-8.
Landreth GE. Growth factors. En: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 7.ª ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2006.
Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. Pharmac Ther. 2008;117:231-43.
Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. Trends Endocrinol Metabol. 2002;13:35-43.
Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:2-8.
Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. Physiol Rev. 1993;73:229-308.
Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. Behav Neurosci. 1994;108:1163-71.
Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. Handb Exp Pharmacol. 2005;168:1-51.
Rajendra S, Lynch JW, Schofield PR. The glycine receptor. Pharmacol Therap. 1997;59:171-91.
Regoli D. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. Pharmacol Rev. 1994;46:551-99.
Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic neurochemistry. molecular, cellular and medical aspects. 7.ª ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2006.
Snead OC, Gibson KM. γ-hydroxybutyric acid. N Engl J Med. 2005;352: 2721-32.
Steriade M, Biesold D, editors. Brain cholinergic systems. Oxford: Oxford Univ Press; 1990.
Thorne RG, Frey II WH. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system. Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokin. 2001; 40:907-46.
Wada H, Inagaki N, Yamatodani A, Watanabe T. Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity? Trends Neurosci. 1991;14:415-8.
Wan CP, Lau BHS. Neuropeptide Y receptor subtypes. Life Sci. 1995;56: 1055-64.
Wank SA. Cholecystokinin receptors. Am J Psysiol. 1995;269:G628-G646.
Watson SJ, Akil H, Khachaturian H, Young E, Lewis ME. Opioid systems: anatomical, physiological and clinical perspectives. En: Hughes J, Collier HOJ, Rance MJ, Tyers MB, editors. Opioids: past, present and future. Londres: Taylor & Francis; 1984.
White TD. Role of adenine compounds in autonomic neurotransmission. Pharmacol Ther. 1988;38:129-68.
Wooley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:657-80.

26 Fármacos analgésicos opioides

J. Flórez

I. PROPIEDADES GENERALES

1. Origen y características químicas

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC), así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de autoadministración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la **morfina,** alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la adormidera *(Papaver somniferum)*.

La estructura de la morfina es rígida, en forma de «T»; se puede considerar un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina (fig. 26-1). En el propio opio coexisten: *a)* otros derivados fenantrénicos: la **codeína** (metilmorfina), de menor actividad analgésica, y la **tebaína** (dimetilmorfina), que carece de propiedades analgésicas, y *b)* derivados bencilisoquinolínicos, entre los que destacan la **papaverina** y la **noscapina.**

En un intento de reducir sus propiedades más perniciosas, se han realizado modificaciones de la estructura morfínica que han originado numerosas familias de opioides. La clasificación basada en la estructura fundamental del esqueleto cíclico es útil para caracterizar químicamente el compuesto, pero carece de relevancia clínica, ya que dentro de una misma familia aparecen compuestos que cubren todo el espectro de acciones opioides: agonistas puros, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros. Más adelante se explicará la base de esta nomenclatura.

Se suelen utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioide*. Sin embargo, en sentido estricto *opiáceo* se refiere específicamente a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina, mientras que *opioide* abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interac-

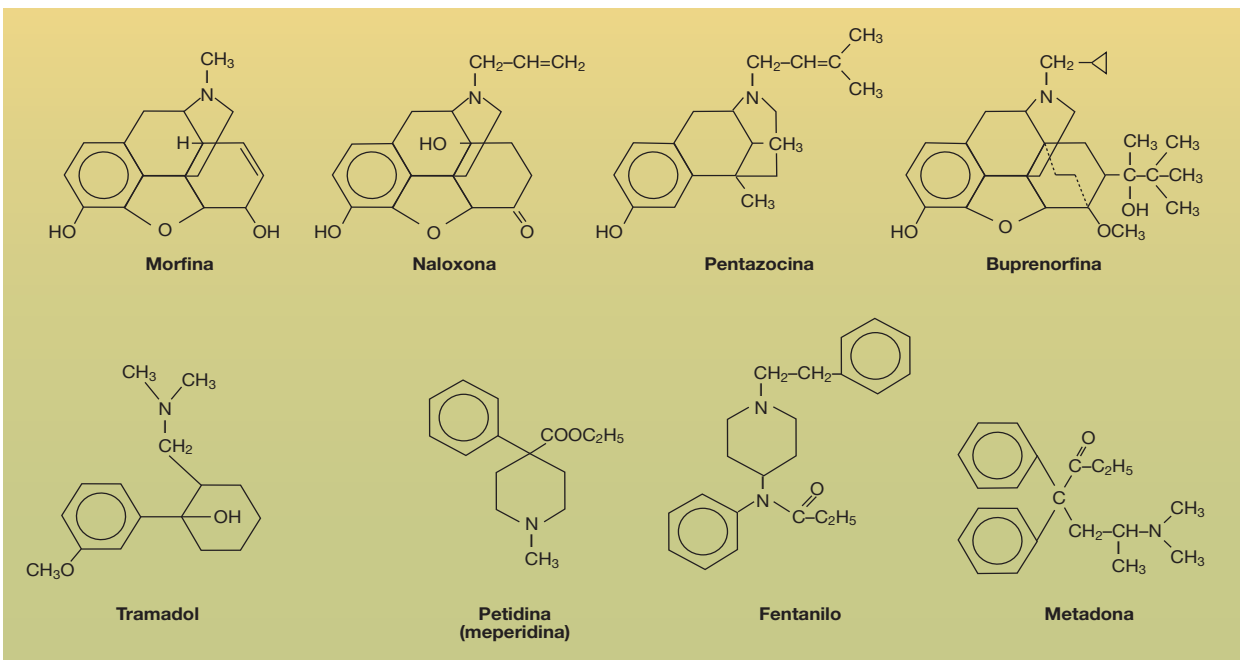


Figura 26-1. Estructura química de las principales familias de fármacos opioides.

túa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

a) Estructura pentacíclica. Comprende varios grupos:

α) Productos naturales del opio: **morfina** y **codeína.**
β) Derivados semisintéticos: los agonistas **heroína** (diacetilmorfina) y **dihidrocodeína,** y el agonista/antagonista mixto **nalorfina** (N-alilmorfina).
γ) Derivados morfinónicos: los agonistas **oximorfona** y **oxicodona,** el agonista/antagonista mixto **nalbufina,** y los antagonistas puros **naloxona** (N-alilnoroximorfona) y **naltrexona.**

b) Estructura hexacíclica: oripavinas. Comprende el agonista puro **etorfina,** de gran potencia opiácea, y el agonista parcial **buprenorfina.**
c) Estructura tetracíclica: morfinanos. Comprende el agonista **levorfano,** el antagonista **levalorfano** (N-alil-levorfán) y el agonista/antagonista mixto **butorfanol.** El **dextrorfano** es un estereoisómero del levorfano que carece de actividad opioide.
d) Estructura tricíclica: benzomorfanos. Comprende los agonistas/antagonistas mixtos **pentazocina, ketociclazocina** y **ciclazocina.**
e) Estructura bicíclica. Contienen una estructura muy simplificada que mantiene todavía los caracteres compatibles con una elevada actividad morfinomimética.

α) 4-Fenilpiperidinas. Las principales son el agonista **petidina** (antes denominada **meperidina**) y los utilizados como antidiarreicos **loperamida** y **difenoxilato** (v. cap. 43).

β) 1,2- y 1,3-Diaminas. Esta serie muestra extraordinaria potencia morfinomimética; sus principales representantes son el **fentanilo,** el **sufentanilo,** el **alfentanilo** y el **remifentanilo.**

f) Derivados de 3,3-difenilpropilamina. **Metadona, L-α-acetilmetadol** y el analgésico menor **dextropropoxifeno.**
g) Otros. **Tramadol** (ciclohexano).

2. Receptores opioides

La existencia de receptores opioides específicos fue inicialmente postulada sobre la base de rigurosos datos farmacológicos: la estereoselectividad de los diversos fármacos opiáceos, la extraordinaria potencia de algunos de ellos, la existencia de un antagonismo específico y la capacidad para fijarse a los tejidos de manera estereoselectiva, saturable y competible. Además, los perfiles farmacológicos y la batería de efectos subjetivos y objetivos, tanto agudos como crónicos, mostrados por los diversos fármacos y antagonistas *in vivo,* obligaron a postular la existencia funcional de diversos tipos de receptores. La presencia de receptores opioides fue corroborada por el descubrimiento de péptidos opioides endógenos y finalmente confirmada por el clonaje conseguido primero en tejidos de rata y ratón y después en tejido humano. El camino que condujo al descubrimiento de los péptidos opioides en 1975, hallazgo que revolucionó la ciencia neurobiológica, estuvo jalonado por tres datos fundamentales: *a)* la demostración de que se podía inhibir la penetración de estímulos dolorosos en la médula espinal mediante activación

Tabla 26-1. Péptidos opioides naturales y sintéticos

Péptidos naturales de anfibios	
Dermorfinas:	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH_2
	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys
Deltorfinas:	A: Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH2 (deltorfina, dermencefalina)
	B: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH2 (deltorfina II)
Péptidos naturales de mamíferos	
Met^5-encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu^5-encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
β-endorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gly-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Dinorfina A:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
α-neoendorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
Nociceptina:	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorfina 1:	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2
Endomorfina 2:	Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2
Péptidos sintéticos	
DAMGO:	[D-Ala^2, $MePhe^4$,Gly $(ol)^2$]encefalina
DPDPE:	[D-Pen^2, D-Pen^2]encefalina
DSBULET:	Tyr-D-Ser(OtBu)-Gly-Phe-Leu-Phr (OtBu)
CTOP:	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Ther-Pen-Thr-NH_2
Morficeptina:	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2

cerebral, *b)* que esta analgesia era antagonizada por naloxona, y *c)* que había moléculas en el SNC a las que se fijan de forma específica y estereoselectiva las moléculas opioides. Los primeros ligandos opioides endógenos descubiertos fueron los pentapéptidos **met-encefalina** y **leu-encefalina,** a los que siguió el aislamiento de la **β-endorfina,** las **dinorfinas A y B,** las **endomorfinas 1 y 2** y otros péptidos. Más tardíamente se identificó la **nociceptina** u orfanina F/Q (tabla 26-1). La biología de estos péptidos se describe en el capítulo 25.

Se han clonado cuatro tipos de receptores opioides: μ (MOR), δ (DOR), κ (KOR) y NOR-R para los que existen en la actualidad ligandos, tanto peptídicos como no peptídicos, altamente selectivos y potentes, con actividad agonista y antagonista (tabla 26-2). Cada receptor se distribuye de forma anatómicamente específica en el SNC, periférico y entérico, de modo que su activación origina acciones específicas que caracterizan a sus respectivos ligandos.

Sin embargo, existe una gran disparidad entre la existencia de sólo cuatro genes de receptores opioides y la muy variada realidad en el fenotipo farmacológico, que exigiría la existencia de más receptores. Para explicar este desequilibrio se recurre a otros posibles hechos: modificaciones translacionales en la síntesis de la molécula del receptor, fenómenos de corte y empalme en el ácido ribonucleico (ARN), el andamiaje con otras proteínas, y los fenómenos bien conocidos de homodimerización y heterodimerización de los propios receptores opioides.

Como era de prever por las acciones bioquímicas de los opioides, entonces conocidas, estos receptores pertenecen al grupo de los receptores de membrana asociados a proteínas G, con siete segmentos transmembrana (fig. 26-2). Al igual que ocurre con otros receptores asociados a proteínas G, los receptores δ y κ pueden formar homodímeros y heterodímeros. Sus características más importantes, su relación con sistemas efectores celulares, y sus ligandos más específicos naturales y sintéticos se exponen en la tabla 26-2.

Tabla 26-2. Receptores opioides: características y principales ligandos

	μ	δ	κ	N/OFQ
Nomenclatura IUPHAR	OP_3	OP_1	OP_2	OP_4
Nomenclatura molecular	MOR	DOR	KOR	NOR
Estructura	400 aa. (humano) 398 aa. (roedor)	372 aa. (humano y roedor)	380 aa. (humano y roedor)	370 aa.
Cromosoma humano	6q24-25	1p34.3-36.1	8q11.2	—
Sitios de glucosilación	4-5	2	2	
Palmitoilación	Sí	Sí	Sí	
Sistema efector $G_{\alpha}/G_{\alpha o}$	↓ AMPc ↓ Canal Ca^{2+} ↑ Canal K^+	↓ AMPc ↓ Canal Ca^{2+} ↑ Canal K^+	↓ AMPc ↓ Canal Ca^{2+} ↑ Canal K^+	G_i/G_o
Sistema efector $G_{\beta\gamma}/G_{\beta\gamma o}$	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	
Ligandos endógenos	β-endorfina Endomorfinas	Encefalinas β-endorfina	Dinorfina A	N/OFQ
Ligandos exógenos				
Selectivos				
Agonistas	DAMGO Morfina Metadona Sufentanilo Dermorfina	DPDPE Deltorfina DSBULET	Dinorfina 1A U69593 CI977 ICI197067	Ro646198
Antagonistas	CTOP	Naltrindol, NNDT, TIPP	Nor-binaltorfimina	J113397
No selectivos				
Agonistas	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina Etilketociclazocina	
Antagonistas	Naloxona Naltrexona β-Funaltrexamina	Naloxona Naltrexona	Naltrexona Naloxona	

CTOP, DAMGO, DPDPE y DSBULET: péptidos desarrollados en la tabla 26-1.
CI977: (5*R*)-(5α, τα, 8β)-(–)-*N*-metil-*N*-(7-[1-pirrolidinil]-1-oxaspirol[4,5]dec-8-yl)-4-benzofuranacetamida monoclorhidrato.
ICI197067: (2*S*)-*N*-[(2*N*-metil-3,4-diclorofenilacetamido)-3-metilbutil]pirrolidona clorhidrato.
J113397: 1-[3*R*,4*R*)-1-ciclooctilmetil-3-hidroximetil-4-piperidil]-3-etil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona.
NNDT: $N(CH_3)_2$-(2´6´-CH_3)-Tyr-Tic-OH.
PL017: [*N*-MePhe3,D-Pro^4]morficeptina.
Ro646198: (1*S*,3*aS*)-8-(2,3,3*a*,4.5.6-hexahidro-1*H*-fenalen-1-yl)-1-fenil-1,3,8-triazaspirol[4,5]decan-4-ona.
TIPP: H-Tyr-Tic-Phe-Phe-OH.
U69593: 5α7α,8β-(–)-*N*-metil-*N*-(7-[1-pirrolidinil]-1-oxasiprol(4,5)dec-8-yl)benzeno acetamida.

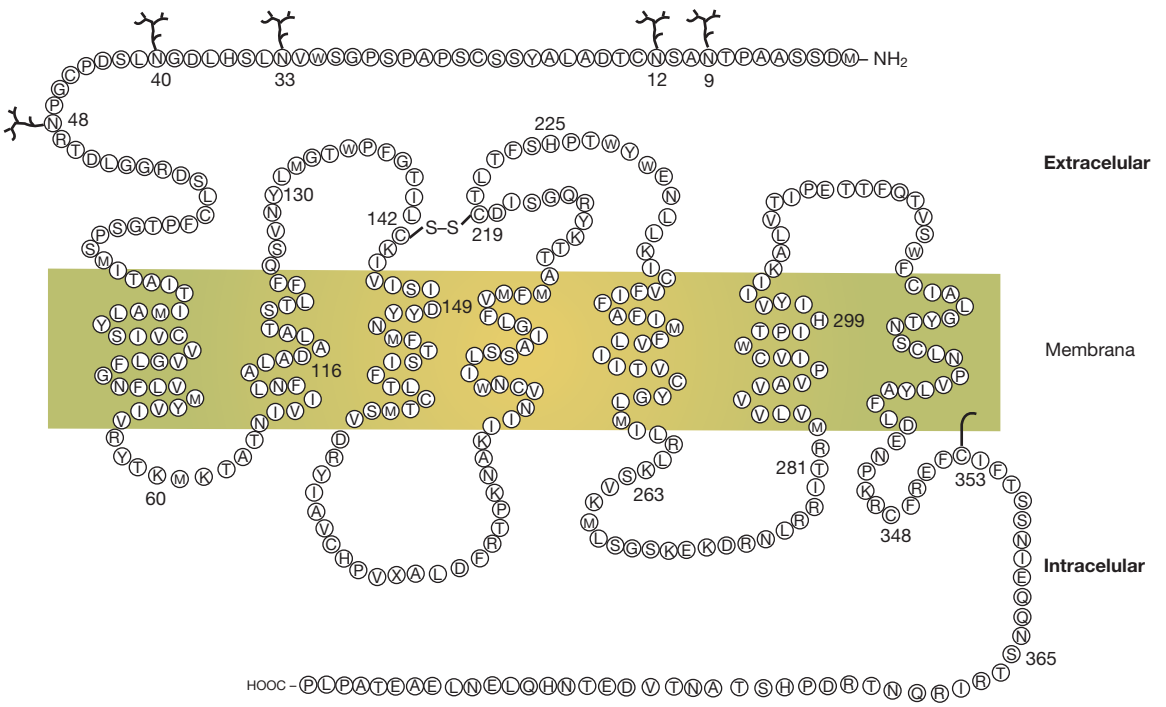


Figura 26-2. Receptor opioide μ humano. Los residuos 263, 281 y 365 son sitios posibles de fosforilación.

La homología de la secuencia de aminoácidos entre los tres principales receptores alcanza hasta el 60% en su conjunto, si bien existen regiones en las que la homología es mayor, como es el caso de los segmentos hidrófobos transmembrana (66%) y el de los bucles intracelulares, particularmente el segundo y tercero (más del 80%). Poseen varios sitios de glucosilación en el segmento N-terminal, uno de palmitoilación y varios de fosforilación en el tercer bucle intracelular y en el segmento C-terminal, reacción que puede estar relacionada con mecanismos de desensibilización, como ocurre con otros receptores. El tercer bucle intracelular interviene probablemente en los procesos de acoplamiento con las proteínas G.

Los alcaloides opioides encajan de forma nítida dentro o cerca de la entrada del llamado núcleo del receptor situado en los segmentos transmembrana; los residuos de ácido aspártico presentes en los segmentos II y III podrían ser los responsables de fijar el N^+ del opioide μ mediante interacción iónica con sus radicales ácidos COO^-. La sustitución de estos residuos de ácido aspártico mediante mutación provocada reduce la afinidad del opioide por el receptor. Los péptidos se unen tanto al núcleo del receptor como a sus bucles extracelulares. Así, las interacciones pueden ser diferentes y originar consecuencias también distintas, tanto moleculares como fisiológicas. Es importante saber también que los sitios de fijación del agonista y del antagonista pueden ser diferentes.

Puesto que los receptores opioides humanos poseen varios intrones, procesos de corte y empalme *(splicing)* alternantes en sitios distintos de la molécula ARN de un receptor opioide son capaces de producir variantes de ese receptor con los consiguientes cambios en la afinidad por los ligandos, tanto endógenos como exógenos. Mediante la utilización de oligodesoxirribonucleótidos antisentido (ODN) que identifican regiones específicas del cADN del receptor, puede especificarse la participación de un exón determinado en las prpiedades del receptor. Fue así como se observó, por ejemplo, que el exón 1 participa en la analgesia de la morfina mientras el 2 lo hace en la del fentanilo. La existencia de estas variantes receptoriales pueden explicar las diferencias de perfil farmacológico que observamos entre diversos opioides, a pesar de que se fijen a un mismo receptor.

A ello se ha de sumar el hecho de que existan homodímeros de un receptor y heterodímeros de dos de ellos (p. ej., μ/δ, δ/κ), lo que contribuye a la diversidad de propiedades farmacológicas, ya que la dimerización puede modificar la afinidad y la eficacia intrínseca del complejo receptorial.

Los receptores opioides se encuentran localizados a lo largo de todo el SNC y periférico, así como en células de tejidos paracrinos y exocrinos y células implicadas en procesos de inflamación e inmunidad; de hecho, muchas de estas células, al igual que muchas neuronas ubicadas en puntos diversos del neuroeje, sintetizan péptidos opioides. En el sistema nervioso periférico, los receptores se encuentran en sus fibras aferentes primarias y simpáticas, en los plexos mioentérico y submucoso del aparato digestivo, en la vejiga urinaria, conductos deferentes, etc. La presencia de receptores puede aumentar en algunos tejidos en presencia de inflamación.

En las neuronas se localizan en la membrana plasmática, tanto en el soma como a lo largo de las dendritas y de las terminaciones nerviosas, con gran abundancia en la región perisináptica en donde se encuentran tanto en situación presináptica como postsináptica. No obstante, el dinamismo de estos receptores es amplio, y existe una fluida circulación desde la membrana de la célula hasta los sistemas intracelulares (sistemas de regulación).

3. Activación de receptores y consecuencias moleculares

Con extraordinaria frecuencia, la respuesta inmediata de las neuronas a la acción aguda de un opioide se caracteriza por: *a)* reducción de la actividad bioeléctrica espontánea y de su sensibilidad a diversos estímulos, y *b)* reducción de la liberación del neurotransmisor en que se ha especializado esa neurona, sea cual fuere su naturaleza, activadora (p. ej., glutamato) o inhibidora (p. ej., GABA). Como es lógico, estos efectos neuronales son consecuencia de la interacción del fármaco con el o con los subtipos de receptores opioides presentes en esa neurona, que se encuentran acoplados a proteínas G. Buena parte de las acciones resultantes van a consistir en modificaciones del estado de fosforilación de muy diversas proteínas, cambios en la conductancia iónica y modificaciones en la expresión de proteínas nucleares que provocarán, a su vez, cambios en la expresión de genes.

Las acciones mejor conocidas son las siguientes: *a)* inhibición de la adenilil ciclasa por activación de la $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$ sensible a la toxina *pertussis,* que originará, entre otros efectos, la reducción de la amplitud de una corriente de entrada (I_h) que es capaz de provocar actividad eléctrica espontánea, y la reducción de la liberación de neurotransmisores; *b)* activación de la conductancia de K^+, en especial la mediada por el canal GIRK, probablemente por la activación de las subunidades β/γ; *c)* inhibición de la conductancia del Ca^{2+} tras activación de las subunidades β/γ, debido al cierre de canales en parte tipo N; *d)* inhibición de la liberación del neurotransmisor debida en proporción diversa, según la neurona implicada, a las tres acciones anteriores; *e)* activación de la fosfolipasa A_2/C y, consiguientemente, de la proteína cinasa (PKC), acción en la que intervienen tanto las subunidades β/γ como la $G_{\alpha q}$; *f)* movilización intracelular del Ca^{2+} a partir de los depósitos del retículo endoplásmico, acción que puede estar relacionada con la formación de IP_3 por la activación de la fosfolipasa C, y *g)* los opioides pueden originar también activación de la proteína G_s y favorecer la activación de la adenilil ciclasa y de la proteína cinasa A (PKA), dando origen a acciones de carácter estimulador; en general, ésta se verá enmascarada por la acción inhibidora, pero en situaciones de tolerancia a la acción inhibidora puede prevalecer la acción estimuladora.

No obstante, cuando la presencia de un opioide se prolonga, genera una modificación sustancial en el tráfico de señales intracelulares que culmina en la modificación de la actividad nuclear y de la expresión de genes, que pueden ser los causantes de la aparición de la tolerancia y de la dependencia.

Esta acción nuclear depende inicialmente de la activación de receptores asociados a G_i/G_o, e interviene de forma sustancial la subunidad β/γ del receptor. La interacción con el receptor desencadena la activación de las complejas vías de señalización relacionadas preferentemente con MAPK y ERK, con sucesivas fosforilaciones de dianas tanto citoplásmicas como nucleares (p. ej., el factor CREB y otros factores de transcripción). También puede intervenir la vía de la PKA, ya que, a diferencia de la respuesta a la acción aguda del opioide, la acción crónica provoca un aumento de la actividad de la adenilil ciclasa.

4. Regulación de receptores opioides

La presencia de receptores opioides en las células está sometida a importantes procesos de regulación cuyo conocimiento es necesario para entender algunos de los mecanismos propios de la tolerancia y dependencia, fenómenos que caracterizan poderosamente a este grupo de fármacos.

La activación del receptor opioide va seguida con frecuencia del proceso de su *desensibilización,* que consiste en la alteración del acoplamiento funcional del receptor con su vía de señalización dependiente del complejo proteína G/segundo mensajero. En esta desensibilización participa la fosforilación del receptor provocada por cinasas de receptores acoplados a proteína G (GRK) y el consiguiente reclutamiento de la β-arrestina, así como por otras cinasas (PKA, PKC, Ca/CMK II) (v. cap. 3). Es de destacar que la activación del receptor μ por morfina no va seguida de fosforilación por GRK ni de reclutamiento de la β-arrestina y tampoco provoca endocitosis, pero otros agonistas opioides, en cambio, como la propia metadona y la etorfina, inducen claros fenómenos de desensibilización.

La *endocitosis* sucede a la desensibilización provocada por GRK/β-arrestina, de modo que los receptores son internados desde la membrana celular hasta los compartimentos intracelulares. Este mecanismo sirve para modular la señal del ligando. En efecto, una vez concluida la endocitosis, el receptor puede ser degradado, disminuyendo así su presencia celular (regulación receptorial a la baja), o puede ser reciclado y su actividad restaurada, de modo que vuelve a la membrana con valor funcional (resensibilización). Pero la fosforilación por otras cinasas no va seguida necesariamente de endocitosis. La exposición crónica a opioides exógenos (pero no a la morfina, como ya se ha dicho), produce, pues, desensibilización y endocitosis.

Regulación receptorial a la baja significa un descenso neto en el número de receptores cuantificados. Cuando el receptor ha sufrido endocitosis y no es reciclado experimenta fenómenos de degradación, disminuyendo así su presencia celular. Los receptores δ son más fácilmente regulados a la baja que los μ porque son más fácilmente degradados.

De lo expuesto se desprende que no hay relación entre la intensidad de la señal que provoca un agonista opioide al activar el receptor μ y el grado de endocitosis que la sigue; es decir, la endocitosis es independiente de la propiedad funcional del par ligando-receptor. Es evidente que la actividad agonista y la endocitosis del receptor ejercen en principio efectos contrapuestos en lo que concierne al grado de señal mediada por el receptor. La cantidad neta de señal transmitida a la célula es función de ambos procesos y se ha denominado «actividad relativa frente a endocitosis» (RAVE). La morfina tendrá un alto valor RAVE, puesto que la activación del receptor origina una señal que no va seguida de desensibilización por GRK ni de endocitosis. En cambio, las endorfinas y otros fármacos opioides que originan señales igualmente intensas pero van seguidas de desensibilización y endocitosis tendrán un valor RAVE inferior al de la morfina. Obviamente, en el numerador de este cociente (actividad relativa) intervienen varios factores: la eficacia intrínseca del agonista, la potencia, la biodisponibilidad, la afinidad, la semivida, porque afectan al modo, la intensidad y la duración de la activación de la vía de señalización. El valor RAVE elevado contribuye a favorecer el desarrollo de tolerancia porque, en esas condiciones, el receptor opioide queda expuesto a sucesivos estímulos capaces de originar un aumento creciente de AMPc, factor que contribuye al desarrollo de tolerancia.

5. Dualismo de receptores. Clases de agonistas

Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los receptores opioides se resumen en la tabla 26-3. Cuando dos fármacos activan varias vías neuronales por mecanismos de receptores diferentes y terminan ejerciendo la misma acción farmacológica, nos encontramos ante el denominado *dualismo farmacológico*. Esto parece ocurrir en el caso de los opioides. En efecto, opioides diferentes pueden producir analgesia, pero por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos. Si la morfina activa un tipo de receptor (denominado μ) para producir analgesia, se dice que es un agonista opioide; puede ocurrir que otro opioide active un receptor diferente (p. ej., κ) mediante el cual también produzca analgesia, pero en cambio se comporte como antagonista competitivo del receptor μ. En tal caso, cuando este segundo opioide actúe solo, producirá un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de otro agonista μ interferirá en la acción analgésica de éste y el resultado analgésico neto dependerá de la afinidad que presente por ambos tipos de receptores. Es un analgésico que se comporta al mismo tiempo como agonista y antagonista. En función de estas posibilidades, que son reales, los fármacos opiáceos se dividen en:

a) Agonistas puros: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ (tabla 26-4), mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.

b) Agonistas-antagonistas mixtos: en sentido estricto son los opioides capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el κ, pero sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por activación μ como κ, estos fármacos serán analgésicos; en función de su actividad intrínseca sobre receptores μ también deprimirán la respiración. Pero, si existe un agonista puro (μ) se comporta-

Tabla 26-4. Afinidades de fijación de los principales fármacos opioides por los receptores

Fármaco	μ	δ	κ
Buprenorfina	0,6	1,3	2,0
Codeína	2.700,0	> 10.000,0	—
Fentanilo	7,0	151	470
Levorfanol	0,6	5,6	9,6
Metadona	4,2	15	1.628,0
Morfina	1,8	90	317
Naloxona	1,8	27	17,2
Pentazocina	7,0	106	22,2
Petidina	385,0	4.345	5.140

Valores de afinidad (K_i, 10^{-9} M) en cerebro de cobaya. Tomados de Traynor, 1996.

Tabla 26-3. Acciones de los opioides y receptores implicados

Acción	Receptores	Localización
Inhibición del dolor	μ, δ, κ	Asta posterior de la médula espinal y centros supraspinales
Depresión respiratoria	μ, δ	Tronco cerebral: centro respiratorio
Adicción	μ > κ	SNC: sistemas «gratificantes»
Euforia y sedación	μ	SNC
Disforia y psicotomimesis	κ	SNC
Miosis	μ, κ	SNC
Rigidez muscular	μ	SNC: núcleos basales
Dependencia física	μ > κ; δ?	SNC y SNA
Tolerancia	μ, κ, δ	
Náuseas, vómitos	μ, κ, δ	SNC
Motilidad gastrointestinal	μ, δ?	SNE y centros espinales
Motilidad vesical	μ	SNA y centros espinales
Diuresis		
Inhibición	μ	Hipotálamo/hipófisis
Estimulación	κ	¿Riñón?
Bradicardia	μ > δ = κ	Tronco cerebral
Hipotensión	δ = κ > μ	SNA y tronco cerebral
Acciones endocrinológicas		Hipotálamo/hipófisis
Liberación de prolactina	μ	
Liberación de GH	δ > μ	
Liberación de ACTH	μ, κ	
Inhibición de ADH	κ	
Inhibición de LH	μ, δ	

SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico.

rán como antagonistas, tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor μ. El primer fármaco representativo de este grupo fue la nalorfina, que durante muchos años sirvió como antagonista en casos de sobredosificación de opiáceos. En la actualidad son analgésicos de este grupo la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina. Su valor clínico se analizará más adelante.

c) Agonistas parciales: son los opiáceos que actúan sobre receptores μ con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que en presencia de un agonista puro puedan comportarse también como antagonistas. Esto ha añadido cierta confusión, de manera que algunos autores engloban a los agonistas parciales en el grupo de los agonistas-antagonistas mixtos. El fármaco más característico es la buprenorfina.

d) Antagonistas puros: son opiáceos que tienen afinidad por los receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores opioides, si bien es mayor por μ que por κ y δ. Los antagonistas selectivos mencionados en la tabla 26-2 no tienen aplicación clínica debido a diversos inconvenientes.

II. MORFINA

La morfina se considera el fármaco prototipo y es el que más se utiliza para fines terapéuticos (fig. 26-1). Primero se expondrán sus acciones y después las de los demás congéneres, tomando siempre la morfina como referencia.

1. Acciones farmacológicas

La morfina se caracteriza por activar con gran afinidad y potencia los receptores μ (tabla 26-4). De hecho, la anulación de estos receptores mediante sondas específicas antisentido o anticuerpos desarrollados frente a zonas críticas del receptor, o mediante supresión de su gen *(knock-out)* o la anulación de la actividad de la proteína G_i/G_o asociada al receptor μ mediante anticuerpos específicos, suprimen la mayor parte de sus acciones, incluida la inducción de farmacodependencia.

1.1. Efectos generales

En la especie humana puede producir sedación y estupor o bien síntomas de bienestar y euforia. El resultado final depende con frecuencia de las circunstancias y del ambiente: situación previa de dolor e insomnio, experiencias anteriores (con o sin adicción). La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos y apetitos internos. Dosis crecientes pueden provocar sueño profundo y coma. La morfina produce alteraciones en el electroencefalograma (EEG): reduce el ritmo α e incrementa el ritmo lento. Dosis muy elevadas llegan a provocar episodios críticos, con aparición de ritmos rápidos de alto voltaje y paroxísticos, que se acompañan de convulsiones, alternando con períodos de silencio bioeléctrico.

1.2. Analgesia

Es su propiedad terapéutica más importante y guarda estricta relación con la dosis. Sirve para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización. Sin embargo, algunos dolores, como los denominados por desaferentización (ciertas neuralgias, miembro fantasma, etc.), se resisten a la acción del opioide. La analgesia es consecuencia de la acción de la morfina sobre los receptores (principalmente μ) situados en diversos puntos del SNC, tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla.

En el *sistema aferente,* la morfina interactúa a nivel espinal con receptores opioides que se encuentran en las terminaciones de las fibras sensitivas primarias que penetran en las astas posteriores, así como con los localizados en dendritas y somas de las neuronas espinotalámicas de las láminas I y V (fig. 26-3). Por este mecanismo reduce la actividad que ha de ascender por la vía espinotalámica. En el mesencéfalo y el diencéfalo deprime la actividad aferente sobre la sustancia gris periacueductal y periventricular, y los núcleos intralaminares del tálamo, estructuras que forman parte de las vías espinorreticular y espinomesencefálica.

El *sistema eferente* o descendente que regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal tiene su origen en localizaciones cortical, mesencefálica y bulbar (fig. 26-3). Abundan en él neuronas y terminaciones de carácter opioide en íntima conexión con otros sistemas (serotonérgicos, sustancia P, neurotensina, noradrenalina, etc.), que proyectan sus prolongaciones hacia las láminas de las astas posteriores de la médula espinal. La estimulación de los receptores opioides situados en estos niveles, particularmente en el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal) y en el bulbo (núcleos rostroventrales), provoca la activación de un sistema neuronal inhibidor de la transmisión nociceptiva, de proyección descendente (sistema *off* del bulbo), al tiempo que inhibe un sistema contrapuesto también bulbar y descendente de carácter excitador (sistema *on*). La morfina, pues, y los demás agonistas puros utilizan y potencian la función inhibidora descendente que se expresa, en último término, en las astas posteriores de la médula.

La morfina actúa también a nivel *límbico* y *cortical,* donde hay abundantes receptores opioides; de este modo, el opiáceo no sólo suprime o reduce la sensibilidad dolorosa sino que atenúa la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor, sustituyéndolo incluso en ocasiones por una sensación de bienestar o de agrado. Finalmente, algunos datos sugieren la posibilidad de que la morfina actúe también sobre receptores opioides situados en *terminaciones nerviosas periféricas* (los nociceptores), al menos en situaciones caracterizadas por la existencia de un componente inflamatorio crónico.

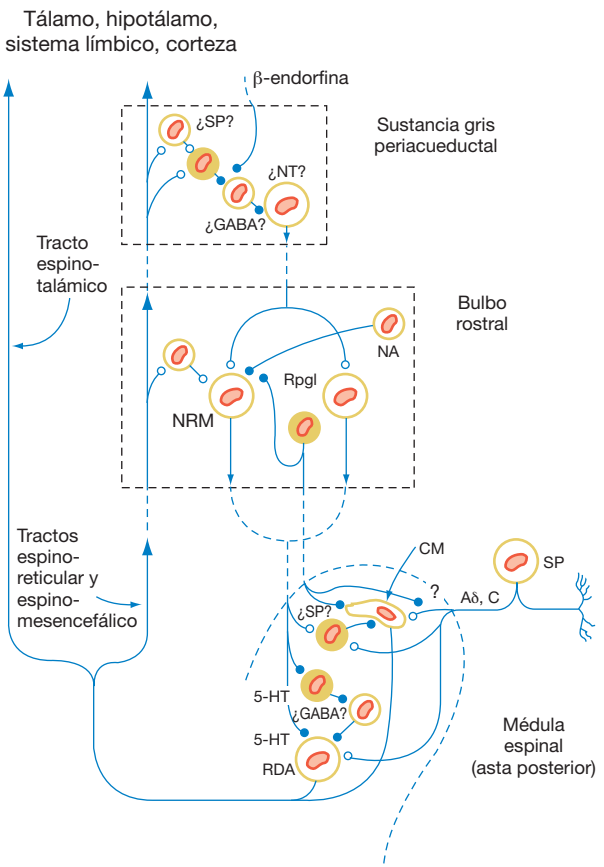


Figura 26-3. Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los botones blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibidor. Obsérvese la multiplicidad de sistemas neuroquímicos y la hipótesis de que algunos de ellos cotransmitan en un mismo sistema. CM: célula marginal en lámina 1; NA: noradrenalina; NRM: núcleo *magnus* del rafe; NT: neurotensina; RDA: célula de rango dinámico amplio en lámina V; Rpgl: núcleo reticular paragigantocelular; SP: sustancia P. Aδ y C: fibras de la sensibilidad nociceptiva aferente. (Modificado de Basbaum y Fields, con autorización de Annual Reviews, Inc.)

Todo este conjunto de acciones ejercidas sobre múltiples sistemas y a niveles tan diversos del neuroeje ejercen, sin duda, un efecto multiplicador y potenciador, y es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y tan completo.

1.3. Depresión respiratoria

La morfina deprime la respiración de manera dependiente de la dosis, por su acción sobre los receptores μ y δ situados en las neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio. En la especie humana deprime el volumen minuto respiratorio por afectar más a la frecuencia que a la amplitud; dosis elevadas llegan a producir ritmos anormales y apnea. La morfina provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 y a la hipoxia; por ello desplaza hacia la derecha la curva de relación entre P_{CO_2} y ventilación alveolar y eleva el umbral apneico. La acción de la morfina sobre el ritmo respiratorio es ejercida sobre la protuberancia, mientras que la reducción de la amplitud y de la respuesta al CO_2 lo es sobre el bulbo.

Como consecuencia de la disminución de la ventilación alveolar, aumenta la P_{CO_2} y se reducen el pH arterial y la P_{O_2}, apareciendo acidosis respiratoria. En determinadas enfermedades que requieren un mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad y *cor pulmonale*) aumenta la respuesta depresora a la morfina y se incrementa el riesgo de insuficiencia respiratoria grave.

El grado de depresión no sólo depende de la dosis, sino también de la vía de administración y de la velocidad de acceso al SNC; la depresión es máxima por vía intravenosa e intraventricular, y mínima por vía oral y epidural. En este último caso puede aparecer una depresión respiratoria diferida (varias horas después de la administración), probablemente como consecuencia de un acceso en dirección ascendente al encéfalo, vía líquido cefalorraquídeo (LCR).

Como la mayoría de los opioides, la morfina deprime la tos principalmente por afectar el conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos (v. cap. 42). Puede producir cierto grado de broncoconstricción, en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina.

1.4. Acciones neuroendocrinas

Tanto el hipotálamo como la hipófisis en todas sus partes contienen representación de las tres familias de péptidos opioides. La morfina puede modificar la secreción hipofisaria por actuar tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. Estimula la secreción de ACTH, somatotropina, prolactina, β-MSH y hormona antidiurética, e inhibe la secreción de TSH, LH y FSH, aunque a las dosis empleadas comúnmente en clínica, estas acciones endocrinas no suelen tener especial importancia.

1.5. Otras acciones centrales

La morfina en la especie humana suele producir *hipotermia* de origen hipotalámico. En otras especies, su acción puede ser hipotérmica o hipertérmica según las dosis y las especies, por acción a múltiples niveles.

Produce *miosis* de gran intensidad por acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al oculomotor; esta miosis puede ser inhibida por fármacos de carácter atropínico. En casos de grave hipoxia, la miosis se convierte en midriasis paralítica.

Provoca con frecuencia *náuseas* y *vómitos*, sobre todo tras la primera administración y si el individuo está en posición erecta, que se deben a la activación de la zona quimiorreceptora del área postrema y se pueden controlar con neurolépticos clásicos, benzamidas y antagonistas $5\text{-}HT_3$.

En ocasiones, y dependiendo de la dosis, puede producir *hipertonía muscular* de origen central, quizá por activación de los receptores opioides que existen en abundancia (junto con circuitos opioidérgicos) en los ganglios basales.

En cuanto al componente central de las acciones gastrointestinales y urinarias, véase más adelante (apartado 1.7).

1.6. Efectos cardiovasculares

Son complejos porque intervienen factores neurógenos, cardíacos y vasculares, así como el estado fisiológico de la persona; si la ventilación pulmonar está asegurada, la función cardiovascular resiste mucho a la acción de la morfina. Puede producir bradicardia de origen vagal, más apreciable si la administración es por vía intravenosa; provoca también hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, que repercute en la reducción de la poscarga y la precarga, respectivamente. Sólo a dosis muy elevadas o en situaciones de *shock* puede perjudicar gravemente la función cardiovascular. Parte de su acción vascular puede deberse a la liberación de histamina.

En la circulación cerebral causa vasodilatación por el aumento de P_{CO_2}, con elevación de la tensión intracraneal; esto se debe tener en cuenta en casos de traumatismos cerebrales o fenómenos expansivos, tratando de asegurar la normocapnia.

1.7. Efectos gastrointestinales y urinarios

Además de las náuseas y los vómitos, la morfina provoca un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y una inhibición de la actividad neurógena que repercute en una depresión de la motilidad gastrointestinal. Como consecuencia aparecen retraso en el vaciado gástrico, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares, con hipertonía del esfínter de Oddi.

En estos efectos intervienen una acción central y otra periférica. La acción central deriva de la interacción con receptores situados a nivel supraspinal y espinal. La acción periférica se ejerce sobre los plexos mientéricos, donde inhibe la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal (v. cap. 43). Los receptores implicados son preferentemente μ.

Provoca con frecuencia retención urinaria. Este efecto se debe también a una acción supraespinal y espinal, por lo que aparece una inhibición de la respuesta refleja a la micción.

1.8. Acción en el sistema inmunitario

Esta acción es compleja y variable en función de las circunstancias clínicas. En estudios experimentales los opiáceos han mostrado una actividad depresora de la respuesta inmunitaria por acción directa sobre células inmunes que poseen receptores opioides (p. ej., reducción de la activación de NT- κB en neutrófilos), y por acción central neuroendocrina, con implicación de receptores δ y μ. La repercusión clínica es variable, ya que el dolor crónico por sí mismo también puede ejercer una acción depresora sobre la respuesta inmunitaria. Las consecuencias de la administración crónica de opiáceos sobre la respuesta inmunitaria son dignas de consideración, ya que podrían repercutir tanto sobre la instauración de infecciones en pacientes inmunodeficientes como sobre la expansión de las células tumorales en pacientes con cáncer.

1.9. Desarrollo de tolerancia

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis.

La velocidad con que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto que se considere; en general, se desarrolla más fácilmente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión) y en menor grado a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide.

La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y su naturaleza y mecanismo dependen del tipo de receptor opioide activado. No parece deberse a un mecanismo de regulación a la baja de los receptores opioides, o al menos no lo es en aquellos casos en que no hay tal regulación. Más bien parece tratarse, al menos en el caso de los receptores μ, de un mecanismo de desensibilización o, más propiamente, de desacoplamiento entre el receptor y los elementos que participan en las ulteriores vías de señalización. Es decir, puede haber tolerancia sin que disminuya el número de receptores.

Cuando se desarrolla tolerancia en animales, por ejemplo, a la analgesia de la morfina, se aprecian diferencias en el grado de acoplamiento receptor-proteína G entre diferentes regiones cerebrales: el desacoplamiento es marcado en las regiones relacionadas con la analgesia y la depresión respiratoria y nulo en otras regiones responsables de los efectos reforzadores que tienen los opioides, un efecto para el que no se crea tolerancia. A ello se puede sumar la activación de una fracción de receptores μ que provoca estimulación de G_s y efectos excitadores (p. ej., efectos nociceptivos en lugar de antinociceptivos).

En el desarrollo de la tolerancia participan varios mecanismos. Existe en la tolerancia un incremento en los niveles celulares de AMPc, fenómeno denominado hiperactivación de AMPc, claramente contrapuesto al efecto inicial inhibidor de la adenilil ciclasa. Este aumento refleja la puesta en marcha de mecanismos de adaptación de adenilil ciclasas (p. ej., la de tipo II), PKA y CREB; en estas condiciones, los opioides ya no consiguen ejercer los efectos debidos a la inhibición del AMPc. Además, el aumento de AMPc y de su vía de señalización hasta activar CREB en el núcleo modifica la expresión de otros genes, que repercute en la producción y liberación de neurotransmisores; así por ejemplo, además del aumento de CREB se aprecia aumento de los factores de transcripción dependientes de AF-1 y del ΔfosB que favorece la formación de receptores glutamatérgicos NMDA.

Por otra parte, la administración crónica de opioides pone en juego la activación de otras vías de señalización relacionadas preferentemente con MAPK y ERK, con sucesivas fosforilaciones de dianas tanto citoplásmicas como nucleares que pueden dar origen a la formación

o liberación de los llamados *sistemas endógenos antiopioides*. Forman parte de estos sistemas los péptidos endógenos antiopioides que compensan la acción inhibidora de la morfina, entre los que se encuentran la opiorfina, el péptido Tyr-Pro-Leu-Gly-NH_2, el neuropéptido FF y el OFQ/N. Otros sistemas antiopioides pueden ser el de la colecistocinina, los receptores NMDA del glutamato y los receptores opioides asociados a G_s. La participación del sistema glutamatérgico a través de la regulación al alta de los receptores NMDA es especialmente importante.

Aquellos fármacos opioides que, como la morfina, tienen un valor RAVE alto porque poseen niveles bajos de desensibilización y endocitosis de receptores, dispondrán de mayores posibilidades de interactuar con receptores opioides en la membrana, incluidos los que desencadenan mecanismos de tolerancia a través de la hiperactivación de AMPc. De alguna manera, y en tanto en cuanto la endocitosis recicla al receptor y lo restaura para volver a ser activado, la endocitosis es un proceso que modula la velocidad con que se desarrolla la tolerancia.

La tolerancia entre fármacos opioides que activan un mismo receptor es cruzada. Sin embargo, las consecuencias clínicas de este hecho admiten excepciones que se explicarán en el capítulo de utilización clínica de los opioides.

1.10. Desarrollo de dependencia física

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del opioide o la administración de un antagonista desencadena un *síndrome de abstinencia*, con intensa sintomatología central y vegetativa mayoritariamente simpática, que demuestra la existencia de un estado de dependencia física.

No se deben confundir los signos de dependencia física con el desarrollo de la conducta adictiva, complejo fenómeno que implica la instauración de una conducta compulsiva que induce a mantener la búsqueda y la administración del opiáceo (v. cap. 33).

La dependencia física se debe a una situación de hiperactividad o hiperexcitabilidad creada en varios núcleos y sistemas cerebrales, muchos de los cuales son de naturaleza adrenérgica. La sustancia gris periacueductal puede ser el sitio crucial en el que se inicien y expresen los signos somáticos de la abstinencia. Recibe abundante inervación de regiones telencefálicas (núcleo *accumbens,* amígdala, núcleo paraventricular del hipotálamo) que, a su vez, son inervadas por el núcleo del lecho de la estría terminal. La sustancia gris periacueductal inerva núcleos bulbares (bulbo ventromedial rostral, núcleo magno del rafe, núcleo paragigantocelular y núcleo del tracto solitario), que son los responsables de la expresión somática y vegetativa. El *locus coeruleus,* antiguamente señalado como principal protagonista del síndrome de abstinencia, es un núcleo más de los inervados por el paragigantocelular.

En las neuronas hiperactivadas se aprecian fenómenos moleculares contrarios a los ocasionados por la acción aguda del opioide: aumento de la actividad de la adenilil ciclasa, de la actividad de proteínas G, de la formación de AMPc, de la fosforilación consiguiente de proteínas y formación de genes de acción inmediata (c-*fos,* c-*jun,* etc.), facilitación de flujos de salida de Na^+ y de entrada de Ca^{2+} con aumento de la actividad bioeléctrica. Este conjunto de fenómenos contribuye, por una parte, a contrarrestar las acciones agudas de la morfina y, por lo tanto, a participar en la tolerancia; y, por la otra, crea un estado de hiperactividad celular que cuando se libera al desaparecer el opioide, se manifiesta de manera más o menos explosiva. Estos fenómenos neuroquímicos se aprecian también en los sistemas cerebrales que tienen que ver con la conducta adictiva (p. ej., sistemas dopaminérgicos mesencefálicos), por lo que pueden constituir la base molecular de dicha conducta.

2. Características farmacocinéticas

Es preciso considerarlas atendiendo a las múltiples vías y formas de administración (tabla 26-5). Por *vía oral,* la más utilizada en el dolor crónico, la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable (15-64%) debido al intenso fenómeno del primer paso en el hígado (fracción de extracción hepática de 0,7), luz y pared del tubo digestivo. Por lo tanto, la relación dosis-nivel entre diversos individuos es muy pobre aunque bastante constante en un mismo paciente.

En solución *acuosa* se alcanza la concentración máxima en unos 30 min, mientras que en *comprimidos* lo hace en 1-2 h. En las formas orales de *liberación sostenida* la morfina se absorbe de manera prolongada, aunque la biodisponibilidad y la semivida de eliminación son iguales a las de la forma convencional. El pico de concentración máxima se alcanza a las 3-3,5 h, y la duración del efecto analgésico es de 8 a 12 h para las formas de comprimido (que no debe ser triturado ni masticado porque perdería sus propiedades de absorción sostenida), y de 12 h para la de cápsulas (que contiene microgránulos independientes, por lo que la cápsula puede ser abierta y disponer de su contenido a voluntad). Por *vía rectal,* la biodisponibilidad es del 30%. Por *vía intramuscular y subcutánea,* las $C_{máx}$ se alcanzan a los 30-60 min, y el efecto dura unas 4-6 h; para tratamientos de larga duración se recomienda la infusión subcutánea por su eficacia y comodidad. Por *vía intravenosa* el efecto analgésico máximo se alcanza rápidamente, pero es fugaz (2-3 h), por lo que si se precisa un efecto mantenido se debe utilizar infusión continua o analgesia controlada por el paciente (v. más adelante). La mayoría de los sistemas permiten combinar la infusión continua con la administración rápida de «bolos».

Por *vía espinal* la cinética es muy distinta, y es diferente si la aplicación es intratecal o epidural. Como la morfina es poco liposoluble, permanece mucho tiempo en el espacio raquídeo (hasta 24 h) y alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo que son entre 40 y 200 veces superiores a las del plasma. Tras la aplicación epidural, parte de la morfina pasa a la circulación sistémica o queda secuestrada en el espacio epidural, por lo que la concentración alcanzada en el asta posterior es inferior a la que se alcanza por vía intratecal.

La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero por su hidrofilia atraviesa con dificultad, aunque suficientemente, la barrera hematoencefálica (concentración en LCR: 17,5% de la plasmática) y bien la placentaria. En el plasma está unida a la albúmina el 35%. Se elimina el 90% por metabolización hepática: en su mayor parte lo hace por glucuronidación con formación de morfina-3-glucurónido (M-3-G) y morfina-6-glucurónido (M-6-G), por N-desmetilación con formación de normorfina, por sulfatación y por metilación.

Tabla 26-5. Datos farmacocinéticos de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Vía	Biodisponibilidad (%)	T_{max} (h)	Semivida de eliminación (h)	Excreción renal (%)	Duración del efecto (h)	Índice de potencia PO	Comentarios
Buprenorfina	SL IM IV TD	60 40-90	3 2-5 2 12-24	4-45[a] 30	70 (heces)	6-8 6 6 30	1:0,02	Metabolito moderadamente activo
Codeína	PO	50	1	3-4	10	4	1:12	¿Profármaco de morfina?
Dextropropoxifeno	PO	60	2	6-20		4-6		Metabolito tóxico de eliminación más lenta
Dihidrocodeína	PO (retard)					12		
Fentanilo	IV TD TM Espinal	 90 50 Véase texto	 14 5-10 min Véase texto	2-7[a]	5-24	0,75-1 48-72 30 min Véase texto		Almacenamiento en tejidos
Metadona	PO IM	90	1,5 0,5-1	18-47[a]	30	4-6 4-8	1:0,3-0,25	Almacenamiento en tejidos
Morfina	PO PO (lib. lenta) IM/SC IV Espinal	15-64 Véase texto	1,5-2 3-3,5 0,5-1 0,1-0,3 Véase texto	2,5-3	5-10	4-6 8-12 4-6 2-3 Véase texto	1 1 1:0,5-0,15[a] 1:0,5-0,15[b]	Metabolitos activos de eliminación más lenta
Oxicodona	PO PO (lib. lenta)	87	1-1,5 3	4-5 4-5	Parcial	6 12	1:0,5-0,7	Metabolito activo
Pentazocina	PO IM	40	1-3 0,25-1	2-3	10	3-4	1:1,8	
Petidina	IM		0,25-0,5	4-6	10	2-4	1:8	Metabolito tóxico de eliminación más lenta
Remifentanilo	IIV		5 min	3,5 min		10-15 min		
Tramadol	PO PO (lib. lenta) IM IV Rectal	68 3-3,5 100 100 78	1,5-2 4,9-6,5 0,75 0,50	5	20	4-6 12	1	Metabolito activo

IM: intramuscular; IV: intravenosa; PO: oral; SL: sublingual; TD: transdérmica; TM: transmucosa.
[a] Según sea administración única o múltiple.
[b] Puede ser más lenta con dosis altas o múltiples.

Sin duda, los metabolitos más abundantes son la M-3-G en mucho mayor grado que la M-6-G, especialmente cuando se emplea la vía oral. Aunque ambos son hidrófilos, se pueden presentar en dos formas: una extendida y otra plegada, cuya lipofilia es similar a la de la morfina. La M-3-G carece de actividad analgésica y no tiene afinidad por los receptores opioides; sin embargo, parece capaz de reducir parte de la actividad analgésica de la morfina y contribuir a algunos de los efectos de intolerancia morfínica. En cambio, la M-6-G tiene afinidad por los receptores y ejerce acciones opioides (analgesia y depresión respiratoria), por lo que puede contribuir a la acción de conjunto de la morfina; ésta puede ser la razón de que la morfina oral en dosis múltiples presente un índice de potencia oral/parenteral superior al que se presenta con dosis única (1:2 frente a 1:6). La excreción de los metabolitos y de morfina se realiza por vía renal. La semivida es muy variable, con un valor medio de 3 h para la morfina y algo mayor para los metabolitos (de 2,5 a 7 h).

En la insuficiencia hepática se conserva la capacidad de conjugación de la morfina, por lo que no cambia de forma sustancial sus constantes farmacocinéticas. La insuficiencia renal favorece la acumulación de los metabolitos, en especial la M-3-G, sin afectar prácticamente la de la morfina. En el anciano disminuyen el volumen de distribución y el aclaramiento. En el niño prematuro, recién nacido y hasta 1 año de edad, la semivida de eliminación es mayor que en el adulto (de 7 a 14 h), con menor unión a proteínas y menor aclaramiento plasmático por inmadurez renal y hepática.

3. Reacciones adversas e interacciones

Se deducen claramente de sus acciones farmacológicas. Pueden aparecer inicialmente: *a)* náuseas y vómitos, que son mayores cuando el paciente se encuentra en posición erguida o ambulatoria, y aparecen en cerca del 50% de los pacientes, pero se crea tolerancia parcial; *b)* somnolencia e inestabilidad, y *c)* estados confusionales. En uso continuado, lo más frecuente es el estreñimiento, que requiere una enérgica y permanente prevención o tratamiento con dieta adecuada e incluso con laxantes, y puede continuar la sensación nauseosa. En ocasiones, aparecen retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, alucinaciones, hipertonía muscular, mioclonías, hipertensión endocraneal e hipotensión postural.

La depresión respiratoria varía según las circunstancias; el mayor riesgo se corre cuando la administración es por vía parenteral, especialmente la intravenosa; su mejor antídoto es el dolor, pero si éste cede, la depresión puede aparecer de modo abrupto. El riesgo aumenta si el paciente presenta insuficiencia respiratoria. La administración prolongada y a dosis altas de morfina, como las que se están utilizando en la actualidad en el tratamiento del dolor neuropático, puede ocasionar reacciones paradójicas de hiperalgesia que exigen cambiar de opiáceo, así como reacciones endocrinas e inmunológicas.

Algunos efectos adversos de la morfina pueden ser considerados intolerables y requerir tratamiento sintomático, reducción de la dosis (si el dolor lo permite) o sustitución por otro opiáceo. Son los siguientes: estasis gástrica (procinéticos), sedación excesiva (psicoestimulantes), delirio y alucinaciones (haloperidol), mioclonías (benzodiazepinas), hiperexcitabilidad con alodinia, hiperalgesia y sacudidas musculares (cambio de opiáceo), vértigo (antihistamínicos), intenso prurito y broncoespasmo (antihistamínicos o broncodilatadores).

Por *sobredosificación* aparecen estupor, que evoluciona hacia el coma; depresión respiratoria, que llega a la apnea, y alteraciones metabólicas secundarias (acidosis respiratoria). Su tratamiento requiere el empleo de naloxona, que tiene además valor diagnóstico, a la dosis de 0,4 mg por vía intravenosa, que se puede repetir varias veces a intervalos cortos. Hay que vigilar posibles signos cardiovasculares de rebote (hipertensión y taquicardia) o la aparición de un síndrome de abstinencia en un drogadicto. Son necesarias otras medidas de apoyo respiratorio y electrolítico, y hay que considerar el cuadro psicológico y sociológico por el que se ha llegado a la sobredosificación. De forma ocasional puede producir hipertonía muscular y mioclonías.

En cuanto a la producción de acciones psicológicas e inducción de farmacodependencia, consúltese el capítulo 33.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), los neurolépticos, los hipnóticos, el alcohol y las benzodiazepinas intensifican los efectos depresores de los fármacos opioides en general, intensificando sus efectos adversos. Al favorecer la liberación de hormona antidiurética, puede reducir la eficacia de los diuréticos. El retraso en el vaciado gástrico retrasa la absorción de otros fármacos. La dexanfetamina, la hidroxizina, los antidepresivos tricíclicos y los antagonistas del calcio en determinadas circunstancias pueden incrementar la actividad analgésica. La nifampicina aumenta el metabolismo de la morfina.

III. OTROS AGONISTAS PUROS

Son los opiáceos que, con independencia de su origen y estructura, ejercen acciones estrictamente agonistas por actuar de manera preferente sobre receptores μ. Su potencia en relación con la morfina es muy variable en razón de su afinidad, si bien, salvo excepciones, la eficacia antiálgica es similar. Las reacciones adversas son también similares a las de la morfina con algunas excepciones que en cada caso se señalan.

1. Heroína

Derivado diacetilado de la morfina, tiene mayor liposolubilidad que ésta, por lo que llega antes al cerebro y alcanza allí mayores concentraciones: quizá por eso ejerce una intensa acción euforizante. Es un poderoso analgésico que puede emplearse por vía oral y parenteral, pero no está admitido en la mayoría de los países por temor a su poderosa adictogénesis. En el organismo se convierte en monoacetilmorfina, morfina y M-6-G, que son los auténticos compuestos activos. No ofrece especiales ventajas prácticas (v. cap. 33).

2. Codeína y dihidrocodeína

La codeína y la dihidrocodeína son los derivados metilado y dihidrogenado de la morfina, respectivamente. Ambas presentan mucha menor afinidad por los receptores μ, por lo que su potencia y eficacia analgésica son inferiores a las de la morfina (tabla 26-4). Igualmente, deprimen menos el SNC y no ocasionan farmacodependencia. Además, presentan acción antitusígena (v. cap. 42) y capacidad de provocar estreñimiento (v. cap. 43). Su analgesia es muy útil en dolores de tipo medio o moderadamente intensos, bien solos o asociados a antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pueden producir náuseas y vómitos, mareo e inestabilidad.

Se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 50% para la codeína y del 20% para la dihidrocodeína (tabla 26-5). La $C_{máx}$ se alcanza en 1 h para la codeína y en 1,5-2 h para la dihidrocodeína. La codeína se elimina principalmente por metabolización: el 90% por N- y O-desmetilación, y el resto por conjugación. Lógicamente, la N-desmetilación la convierte en morfina, claramente activa (2-10%); este proceso está sometido a polimorfismo genético (CYP2D6) (v. cap. 5), de forma que los metabolizadores lentos responderían menos a la codeína. La excreción es renal, con una semivida para ambos compuestos de 3-4 h.

Existe una formulación oral de dihidrocodeína de liberación prolongada cuyo efecto dura unas 12 h. La dosificación está expuesta en la tabla 26-6.

Tabla 26-6. Dosificación de los opioides con fines analgésicos

1. **Buprenorfina**
   Parenteral: 0,3-0,6 mg cada 8 h
   Oral: 0,4-0,8 mg cada 8 h (o más en caso de tolerancia)
   Transdérmica: 35-70 mg/h; cambiar parche cada 3 días
2. **Fentanilo**
   Transdérmico: 50-100 µg/h; cambiar parche cada 3 días
   Epidural: 100 µg
3. **Metadona**
   Oral o intramuscular: empezar con 5-10 mg cada 6-8 h, y modificar según respuesta, grado de tolerancia, etc.
4. **Morfina**
   a) Dolor agudo
   Bolo intravenoso: 2,5 mg cada 5 min hasta que ceda el dolo
   Perfusión IV: dosis inicial de 5-15 mg en 30 min, seguida de 2,5-5 mg cada hora
   Intramuscular: 5-15 mg cada 2-4 h
   Epidural: 2-15 mg cada 12-24 h
   Intratecal: 0,25-1 mg cada 12-24 h
   Rectal: 15 mg cada 2-4 h
   Niños (postoperatorio IV): 10-30 µg/kg/h
   b) Dolor crónico
   Oral: 5-200 mg cada 2-4 h
   Oral (l. lenta): cada 8-12 h
   Intravenosa: 10-100 mg cada 2-4 h
   Perfusión IV: 5-200 mg/h
   Perfusión SC: 5-200 mg/h
   Intramuscular: 5-200 mg/h
   Epidural: 5-100 mg cada 8-24 h
   Subaracnoidea: 0,5-5 mg cada 8-24 h
   Infusión subaracnoidea: 0,5-30 mg/día
   Intraventricular: 0,25-1 mg cada 12-24 h
   Rectal: 10-30 mg cada 2-4 h
5. **Nalbufina**
   Parenteral: 10-20 mg (paciente de 70 kg) cada 3-6 h
   Niños: 0,3 mg/kg
6. **Opioides menores**
   Codeína PO: 30-200 mg cada 4 h
   Propoxifeno PO: 65 mg cada 4-6 h (máximo, 390 mg/día)
7. **Oxicodona**
   Oral convencional: 5 mg cada 6 h
   Oral (l. prolongada): 10 mg cada 12 h
8. **Pentazocina**
   Oral: 50-100 mg cada 3-4 h, modificar dosis y ritmo según necesidad hasta un máximo de 500 mg/día
   Niños (< 12 años): 25 mg cada 3-4 h
   Rectal: 50 mg
   Parenteral: 30 mg IV o 30-60 mg IM (SC) cada 3-4 h
   Niños (< 12 años): 0,5 mg/kg IV o 1 mg/kg IM (SC)
9. **Petidina**
   Oral: 50-100 mg cada 3-4 h
   Intramuscular: 50-100 mg cada 3-4 h (150 mg, si el dolor es muy intenso)
   Intravenosa: 25-50 mg lentamente cada 3-4 h (máximo: 200 mg/día)
   Niños: 1-2 mg/kg IM o 1 mg/kg en perfusión IV lenta, cada 4 h
10. **Tramadol**
    Oral: 50-100 mg cada 5 h
    Oral (l. lenta): 50-100 mg cada 12 h
    Rectal: 100 mg cada 8-12 h
    Parenteral (SC, IV): 100 mg cada 6-12 h
    Infusión IV: 12-14 mg/h
    Niños: 1-1,5 mg/kg/día

3. Petidina

Es el preparado más utilizado de la serie 4-fenilpiperidinas (fig. 26-1). Es 10 veces menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y farmacodependencia. Tiene además propiedades anticolinérgicas, de ahí que pueda producir taquicardia y no provoque miosis tan intensa; también provoca mayor grado de hipotensión. Carece de acción antitusígena y produce menos estreñimiento. A dosis altas causa cardiotoxicidad, por lo que no puede emplearse en técnicas de neuroleptoanestesia.

Al ser más lipófila que la morfina, su acción se inicia más rápidamente y dura menos (unas 3 h) (tabla 26-5). Por vía oral, la biodisponibilidad es baja debido a su abundante metabolismo de primer paso; lo habitual es administrarla por vía parenteral para dolores agudos, siendo la $C_{máx}$ de 15-30 min (vía intramuscular). El 50% se une a proteínas y alcanza concentraciones en el LCR el 50% inferiores a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria. En el hígado se metaboliza por hidrólisis, desmetilación y conjugación, y destaca el metabolito *norpetidina* por su abundancia y actividad tóxica. La petidina y la norpetidina se excretan por vía renal; sus semividas de eliminación son de 4-6 h y 14-21 h, respectivamente; por lo tanto, con administraciones repetidas el metabolito se acumula y provoca efectos tóxicos con mayor facilidad. Ésta es la razón de que pacientes ancianos, recién nacidos u otros con insuficiencia renal o hepática toleren muy mal la petidina: en la cirrosis, el aclaramiento se reduce el 25%; en la insuficiencia renal, la reducción alcanza el 67%; en los recién nacidos, la semivida de la petidina es de 13 h y la de la norpetidina de 62 h.

Aparte de las reacciones adversas típicas de los opioides, la petidina produce efectos adversos de carácter neurológico y cardiológico, especialmente por su conversión en norpetidina. Puede originar fenómenos de excitación con sequedad de boca, desasosiego, aumento de la actividad muscular, agitación, temblor muscular o sacudidas, fenómenos delirantes con desorientación, alucinaciones y, de forma ocasional, crisis convulsivas que serán más posibles en enfermos epilépticos. La toxicidad cardiovascular se manifiesta en forma de arritmias ventriculares.

Los IMAO aumentan la toxicidad de la petidina (hipotensión, rigidez, hiperpirexia, alucinaciones y coma). El fenobarbital y la fenitoína incrementan el metabolismo.

La dosificación se expone en la tabla 26-6.

Al mismo grupo químico de la petidina pertenecen el **difenoxilato** y la **loperamida,** que debido a que atraviesan peor la barrera hematoencefálica, no ejercen acciones centrales (salvo en caso de sobredosificación) y se emplean como antidiarreicos (v. cap. 43), y la **tilidina.** Ésta es más activa por vía oral que parenteral, quizá porque sean sus metabolitos los responsables de la actividad antiálgica; también tiene propiedades adictógenas.

4. Metadona

Derivado de 3,3-difenilpropilamina (fig. 26-1), es ligeramente más potente que la morfina, con la que comparte todas

sus propiedades farmacológicas (tabla 26-4). Además de activar receptores opioides, antagoniza el receptor glutamato NMDA. No hay un buen paralelismo entre su actividad analgésica, depresión respiratoria y concentraciones plasmáticas, por lo que dosis sucesivas administradas con el ritmo impuesto por la reaparición del dolor llegan a producir acumulación e intensa depresión respiratoria. Posiblemente esto se deba a una distribución y fijación heterogéneas en los núcleos cerebrales.

En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos; de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor.

Por vía oral, la absorción es buena y rápida, aunque variable, y su biodisponibilidad es elevada (90%) (tabla 26-5), alcanzándose la $C_{máx}$ entre 1 y 5 h. Se une a proteínas en el 60-90% (principalmente a la α_1-glucoproteína) y se distribuye ampliamente por los tejidos, donde llega a acumularse como reservorio. Se metaboliza por desmetilación y reducción; se ha sugerido la posibilidad de autoinducción; la fracción metabolizada aumenta cuando el tratamiento es crónico. Se excreta principalmente por vía renal (entre el 15 y el 60% tras dosis única), aumentando cuando la orina es ácida.

Tras administración única, la semivida es de unas 18 h, pero la duración de la analgesia es de 4-6 h; en cambio, tras administración crónica la semivida aumenta hasta 47 h, quizá debido a la acumulación en los tejidos, y la duración de la acción analgésica alcanza las 6-12 h o más. Los pacientes que no se benefician de la morfina o no la toleran pueden mejorar de forma sustancial con metadona. La disparidad entre duración de la analgesia y semivida hace que exista peligro de acumulación y toxicidad. La insuficiencia hepática o renal no parecen obligar a modificar las pautas de administración de metadona, pero los fármacos inductores (fenitoína y rifampicina) pueden reducir la duración de la analgesia.

La dosificación se indica en la tabla 26-6.

El **dextropropoxifeno** es un enantiómero óptico de la metadona con menor actividad analgésica que ésta y menor potencia que la codeína; por vía oral, 90-120 mg de dextropropoxifeno corresponden a 60 mg de codeína; su efecto analgésico dura 4-6 h (tabla 26-5). Se absorbe bien por vía oral con $C_{máx}$ de unas 2 h. Se metaboliza ampliamente; su principal metabolito es el *norpropoxifeno,* que se elimina por vía renal y posee una semivida más larga (15-30 h) que el dextropropoxifeno (6-20 h) y es más tóxico (temblor y convulsiones); por este motivo no se debe administrar de forma crónica en pacientes con hipofunción renal, incluidos los ancianos. Los signos de toxicidad son la depresión central y respiratoria, convulsiones, alucinaciones, toxicidad cardíaca y edema pulmonar. Existe un preparado de acción sostenida cuyo efecto dura 8-12 h.

El **L-α-acetilmetadol** es más activo por vía oral que parenteral; se fija intensamente a receptores opioides y por ello se ha utilizado en algunos programas de estabilización de drogadictos (v. cap. 33).

5. Fentanilo y derivados

Están relacionados estructuralmente con la petidina (fig. 26-1). El **fentanilo** es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que se considera el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides en cirugía cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva (v. cap. 28).

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartimental, en que el compartimento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración intravenosa, penetra con gran rapidez en el SNC, y se alcanza el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales se irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min; pero al administrar dosis elevadas o sucesivas, la semivida de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos e incluso puede haber acumulación, con signos de depresión central diferida (p. ej., en postoperatorios). Se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones y conjugación. No se han observado modificaciones farmacocinéticas en pacientes cirróticos, con insuficiencia renal o ancianos.

La disponibilidad de nuevas vías de administración permite obtener concentraciones más estables en la médula espinal (vía epidural) o en sangre (vías transmucosa oral y transdérmica), razón por la que se utilizan también para controlar el dolor (agudo y crónico). Por *vía espinal,* su elevada liposolubilidad facilita la rápida penetración en la médula, donde alcanza altas concentraciones, pero también es más rápida la salida, así como el escape del opioide hacia los vasos sanguíneos medulares, perimedulares y peridurales. Por todo ello, la analgesia es rápida y profunda, pero menos duradera (máximo: 1-4 h) que con morfina. Por la *vía transmucosa oral,* la biodisponibilidad es de casi el 50%, con un $t_{máx}$ de 25 min y una $C_{máx}$ de 1,4-3,8 ng/ml; la semivida de eliminación es de 7 h. Por *vía transdérmica,* la absorción es buena, aunque lenta. La biodisponibilidad llega a ser del 90%; las concentraciones plasmáticas alcanzadas se estabilizan hacia las 14 h y se mantienen estables durante 48-72 h, lo que permite reponer el parche cada 2 o 3 días. El fentanilo transdérmico produce menos estreñimiento que la morfina oral; a veces, en la transición de la morfina al fentanilo puede aparecer un cuadro de abstinencia (cólicos intestinales, diarrea, náuseas, sudoración, desasosiego).

La dosis como analgésico por vía intravenosa es de 100-200 µg y como anestésico de 50-150 µg/kg. Por vía epidural, la dosis analgésica es de 100 µg y por vía transdérmica las dosis varían entre 25 y 100 µg/h.

El **sufentanilo** tiene una liposolubilidad dos veces mayor que el fentanilo, por lo que su penetrabilidad en el SNC es aún más rápida; su potencia es de 400 a 1.000 veces mayor que la de la morfina. Sus propiedades farmacodinámicas son similares a las del fentanilo, aunque su potencia analgésica es 10 veces mayor. Se emplea preferentemente en anestesia (v. cap. 28), aunque también se está utilizando como analgésico por vías especiales (epidural y nasal). Se une a proteí-

nas plasmáticas en el 93% y presenta un $t_{1/2\beta}$ de 2,7 h, siendo su aclaramiento de 12,7 ml/kg/min. La dosis analgésica por vía intravenosa es de 15-30 µg y la anestésica, de 5-20 µg/kg.

El **alfentanilo** es menos liposoluble que el sufentanilo y se une más intensamente a proteínas plasmáticas, por lo que su volumen de distribución es más pequeño y es más asequible al metabolismo hepático; en consecuencia, el aclaramiento hepático es más rápido y la semivida de eliminación más corta que la del fentanilo (75-95 min). Penetra con rapidez en el SNC; a la dosis de 170 µg produce pérdida de conciencia y con 5-8 µg/kg produce buena, pero corta, analgesia.

El **remifentanilo** contiene la misma estructura básica de los anteriores, pero con la adición de un grupo metilpropanoico en enlace éster, unido al anillo piperidínico. El grupo metiléster es hidrolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas y tisulares, por lo que la semivida del fármaco es extraordinariamente corta (3-5 min) e independiente de las funciones hepática y renal. Por este motivo, el opioide es administrado en infusión y sus acciones se ajustan con bastante precisión a la velocidad de infusión, de forma que, al suspenderla, los efectos opioides desaparecen con rapidez. Su aplicación más inmediata es en anestesia y en la analgesia postoperatoria. La vía espinal está contraindicada porque la solución contiene glicina como vehículo, que podría ocasionar una parálisis motora temporal.

6. Tramadol

Es una fenilpiperidina ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína (fig. 26-1) y, como ésta, tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los µ que por los δ o los κ. En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina); pero no toda ella es antagonizable por naloxona, por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo: puede ser el incremento de actividad de los sistemas serotonérgicos y noradrenérgicos troncoespinales (fig. 26-3), ya que el fármaco inhibe la recaptación de las correspondientes aminas.

El tramadol es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+) y (–). Cada enantiómero presenta una potencia diferente para unirse a los receptores µ y para inhibir la recaptación de aminas. Cuando se combinan, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico; en cambio, los enantiómeros ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros fármacos opioides. Al igual que la codeína, parece que tiene escasa potencialidad adictógena, aunque también produce tolerancia.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68% (tabla 26-5). Se distribuye con rapidez, se une a proteínas en el 20%, y pasa la barrera placentaria. Se metaboliza en el 80% por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también activo, cuya semivida es superior a la del tramadol (7-9 frente a 5-6 h). Esta desmetilación requiere la acción del CYP2D6 y está sometida a un polimorfismo genético de tipo debrisoquina (v. cap. 5).

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es infrecuente la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. De forma ocasional se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos). Deben evitarse los IMAO.

7. Oxicodona

Es un derivado semisintético de la tebaína que en España se emplea por vía oral, en forma de liberación normal y prolongada. Su eficacia es similar a la de la morfina oral o el fentanilo transdérmico. Su biodisponibilidad es del 87% y posee dos fases de liberación: la primera rápida y la segunda retardada, que permite una duración de acción de unas 12 h. La concentración máxima en plasma se alcanza en 1,5 h (liberación normal) y a las 3 h (retardada); sus concentraciones pico y valle en administración de 10 mg en liberación prolongada cada 12 h se asemejan a las obtenidas por la oxicodona convencional, 5 mg cada 6 h.

IV. AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS

1. Concepto y acciones farmacológicas

Son opioides que tienen diversa *afinidad* por los receptores µ, κ, δ y algunos de ellos, σ. En general tienen elevada *actividad intrínseca* sobre receptores κ (tabla 26-4), por lo que se comportan como agonistas κ, pero escasa o nula sobre receptores µ, en los que se comportan como agonistas parciales o incluso como antagonistas de los agonistas µ puros.

Puesto que, en virtud del *dualismo de receptores* (v. I, 5), la activación µ y κ produce analgesia, miosis e hipotermia, los agonistas-antagonistas mixtos evocan estos efectos (tabla 26-3). En animales de experimentación es posible diferenciar la analgesia µ y κ, tanto espinal como supraspinal, según el tipo de excitación dolorosa térmica, química o mecánica. Esto no es posible hacerlo en la especie humana a las dosis clínicas utilizadas, pero la acción analgésica de los activadores κ tiene un techo de eficacia antiálgica algo inferior al de los agonistas µ. Puesto que la depresión respiratoria y la hipertonía del tubo digestivo son efectos µ (y δ), los fármacos de este grupo ejercen menor depresión respiratoria o, al menos, su techo de depresión es menor (pendiente plana de las curvas dosis-efecto) y no provocan incrementos de presión en vías biliares.

La activación κ produce efectos subjetivos claramente diferenciales de los inducidos por la activación µ. Aparecen sensaciones de cansancio, somnolencia, desorientación, embriaguez, falta de coordinación, mareo y vértigo, nerviosismo y ansiedad. A dosis altas pueden aparecer cuadros de seudoalucinaciones, que no deben confundirse con las aluci-

naciones auténticas evocadas por la fenciclidina y otros agonistas de receptores σ.

Estos efectos, en buena parte de carácter disfórico, invitan menos a abusar de los agonistas-antagonistas mixtos; sin embargo, llegan a producir farmacodependencia, de naturaleza diferente a la generada por agonistas μ, de forma que no existe dependencia cruzada entre ambos grupos. En efecto, el síndrome de abstinencia producido al suspender la acción μ no es suprimido ni aliviado por los agonistas/antagonistas mixtos; por el contrario, en virtud de su acción antagonista μ, estos fármacos son capaces de desencadenar un síndrome de abstinencia en pacientes que reciban crónicamente agonistas μ puros.

Los principales fármacos de este grupo son: **pentazocina, ciclazocina, ketociclazocina** y **butorfanol;** más discutibles son la **nalorfina** y la **nalbufina.** Para algunos, también debe incluirse la **buprenorfina** (fig. 26-1).

2. Pentazocina

Su acción se debe principalmente al isómero *l*. Por vía parenteral es tres veces menos potente que la morfina, por lo que 30-60 mg equivalen a 10 mg de morfina; por vía oral, su eficacia analgésica es sólo moderada, entre la del paracetamol y la codeína. Por los efectos psicomiméticos y disfóricos que produce, no conviene pasar de los 45-60 mg en cada dosis, lo que limita su eficacia. Además de las propiedades inherentes a este grupo, con frecuencia provoca taquicardia, hipertensión y elevación del consumo miocárdico de O_2, por lo que no se debe utilizar en la angina de pecho e infarto de miocardio, pero sí, en cambio, en hipotensos.

Se absorbe bien por vía oral, pero sufre abundante metabolismo presistémico, por lo que muestra amplia variabilidad en las concentraciones plasmáticas alcanzadas. Sus características farmacocinéticas se señalan en la tabla 26-5. La dosis parenteral habitual es de 20-60 mg (por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa) cada 3-4 h, sin superar los 360 mg/día. Por vía oral, la dosis es de 50-100 mg cada 3-4 h sin pasar de los 600 mg/día. En algunos países, la forma oral está asociada a naloxona a dosis que por esta vía no alcanza niveles antagonistas, para evitar su utilización ilegal por vía intravenosa. Por vía rectal, 50 mg proporcionan una analgesia algo más prolongada que por vía oral. En niños pequeños, la dosis es de 0,5 mg/kg por vía intravenosa o 1 mg/kg por vía subcutánea, y en niños de 6-12 años, 25 mg cada 3-4 h por vía oral.

Además de las reacciones adversas y los problemas propios de los agonistas-antagonistas mixtos, la pentazocina puede producir en ocasiones agranulocitosis. Las acciones tóxicas opiáceas son antagonizadas con naloxona: en general bastan 0,4-2 mg divididos en varias tomas, pero a veces se requieren dosis incluso de 15-20 mg.

3. Butorfanol y nalbufina

Sus acciones opiáceas son similares a las de la pentazocina, pero la potencia es mayor, por lo que se requieren dosis menores. La nalbufina no modifica los parámetros hemodinámicos: reduce la carga cardíaca con cambios mínimos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la presión de la arteria pulmonar. La nalbufina presenta baja incidencia de reacciones psicotomiméticas.

V. AGONISTAS PARCIALES

1. Buprenorfina

El opiáceo mejor caracterizado del grupo es la *buprenorfina* (fig. 26-1), pero incluso ésta es incluida a veces en el de los agonistas-antagonistas mixtos. Pertenece al grupo de las oripavinas y es unas 25-30 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominantemente de carácter μ, aunque muestra también afinidad por receptores κ (tabla 26-4). La analgesia es muy duradera (5-8 h), probablemente porque su interacción con los receptores opioides es muy firme y difícil de disociarse. Por esto mismo: *a)* si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada, y *b)* en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, por lo que es preciso extremar las técnicas de reanimación o recurrir a fármacos analépticos. Produce depresión respiratoria aunque la curva dosis-efecto tiene una pendiente más plana que la de los agonistas puros; provoca miosis, aumento de presión en vías biliares, sedación, náuseas y vómitos al igual que los demás opioides y, en ocasiones, algunos síntomas disfóricos. Provoca menor grado de estreñimiento y no produce efectos cardiovasculares. Contra las primeras impresiones que indujeron a no incluir a la buprenorfina entre los opioides adictógenos, llega a producir farmacodependencia, si bien de forma más lenta.

Por *vía oral,* la biodisponibilidad es muy baja (16%), pero por vía sublingual aumenta al 56% (entre el 16 y el 94%) (tabla 26-5), siendo una de las vías habituales de administración; sin embargo, el incremento de los niveles plasmáticos es algo lento, con un $t_{máx}$ de 3 h (entre 1,5 y 4 h). Se une a proteínas en el 96%, el V_d es de 2,5 l/kg y posee un alto nivel de aclaramiento, de 900-1.200 ml/min, debido a la rápida eliminación por bilis en forma activa y a su metabolización por glucuronidación y N-desalquilación. La semivida terminal es de 4-6 h.

Se administra habitualmente por *vía sublingual* (0,4 mg cada 8 h) y por vía parenteral (0,3 mg, por vía intramuscular o intravenosa) según la urgencia y la intensidad del dolor.

Se ha incorporado una formulación *transdérmica* que puede liberar la buprenorfina a razón de 35, 52,5 y 70 μg/h. Se alcanzan niveles terapéuticos en unas 24 h que se mantienen estables sustituyendo el parche cada 3 días.

VI. ANTAGONISTAS PUROS

1. Naloxona y naltrexona

1.1. Acciones farmacológicas

La naloxona y la naltrexona son derivados morfinónicos (v. I, 1) (fig. 26-1), que en la práctica clínica se comportan como antagonistas puros de receptores opioides, por los que

muestran el siguiente orden de afinidad: μ > δ > κ. La naltrexona es dos veces más potente que la naloxona, pero su eficacia es similar. Antagonizan tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos: analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, hipertensión en vías biliares, bradicardia, estreñimiento, retención urinaria y convulsiones. También antagonizan la analgesia provocada por maniobras capaces de elevar la liberación de opioides endógenos (p. ej., la provocada por ciertas formas de estrés, acupuntura y electroacupuntura, etc.) y la depresión respiratoria en la que existe un componente de hiperfunción opioide (p. ej., ciertas formas de apnea del sueño, tanto en recién nacidos como en adultos). En individuos con dependencia producen síndrome de abstinencia.

En personas sanas, la naloxona no produce efecto alguno a dosis de hasta 4 mg/kg, pero con dosis superiores puede causar alteraciones de conducta con sudoración, bostezos, ansiedad y síntomas subjetivos de ira, depresión, confusión y alteraciones cognitivas.

1.2. Características farmacocinéticas

Ambas se absorben bien, pero sufren abundante metabolismo presistémico, por lo que su biodisponibilidad es baja (de alrededor del 5-10%). Sin embargo, puesto que el volumen de distribución de la naltrexona es tres veces mayor que el de la naloxona (15 y 5 L/kg, respectivamente), y la semivida puede llegar a ser hasta 10 veces mayor (1-10 y 1-1,5 h, respectivamente), la naltrexona por vía oral llega a alcanzar niveles terapéuticos que se mantienen durante tiempo suficiente. Se metabolizan por oxidación (N-desalquilación), reducción y conjugación con ácido glucurónico; algunos metabolitos (6-β-naloxol y 6-β-naltrexol) son ligeramente activos.

1.3. Reacciones adversas

Por sí mismas, la naloxona y la naltrexona no ejercen efectos apreciables; con la naltrexona a dosis altas se han descrito en ocasiones aumentos de enzimas hepáticas, sin que se haya podido demostrar histológicamente una lesión hepática. Sin embargo, en pacientes tratados con dosis altas de opioides, la reversión aguda de las acciones depresoras con naloxona puede ocasionar una crisis hipertensiva, con taquicardia e incluso fibrilación ventricular, y edema agudo de pulmón, que ha sido mortal en algunos casos. Por eso se recomienda iniciar la administración de naloxona con dosis muy pequeñas y vigilar la respuesta cardiovascular.

En pacientes con dependencia producen síntomas de abstinencia aguda (v. cap. 33).

VII. INHIBICIÓN DE ENCEFALINASAS

El **tiorfano** es un inhibidor selectivo de la encefalinasa plasmática y tisular, que se encuentra también en la mucosa intestinal, capaz de hidrolizar con rapidez las encefalinas que son liberadas por neuronas del sistema nervioso entérico. En la clínica se emplea un profármaco, el **racecadotrilo** o **acetorfán,** que es hidrolizado de forma inmediata en un 90% tras su absorción por vía oral. Al no atravesar la barrera hematoencefálica, carece de acciones centrales y actúa en el epitelio intestinal, en donde incrementa la concentración de encefalinas y, consiguientemente, la activación de receptores opioides δ; de ese modo favorece la reabsorción de agua y electrólitos en la mucosa. No afecta a la motilidad intestinal. Se utiliza en situaciones de hipersecreción inducida por agentes químicos o biológicos (v. cap. 43).

VIII. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Agonistas opioides

1.1. Dolor

La morfina y la mayoría de los agonistas, agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales son considerados *opiáceos mayores* porque llegan a aliviar o suprimir dolores agudos de gran intensidad: dolores del postoperatorio, parto, cuadros abdominales agudos, traumatismos, cólicos renales y biliares, infarto de miocardio y angina inestable. Lo mismo sucede con los dolores crónicos intensos que acompañan tan frecuentemente el crecimiento y la evolución de las neoplasias. Aunque se ha mantenido que el dolor de tipo neuropático, como el producido por diversas neuralgias, desgarros nerviosos, miembro fantasma, etc., es rebelde a la acción analgésica de los opiáceos, es cada vez más frecuente su utilización a dosis altas en combinación con los analgésicos denominados coadyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivantes, etc.). El techo antiálgico no es idéntico para todos los opioides, y se considera que con los agonistas puros se alcanza mayor eficacia en dolores muy intensos, quizá porque es posible administrar dosis mayores al no producir reacciones disfóricas y psicomiméticas.

La vía de administración, la forma, las dosis y el ritmo de dosificación varían de forma extraordinaria según la situación que se deba tratar (aguda o crónica), el estado del paciente, la tolerancia desarrollada, etc. (tabla 26-6). Todo ello condiciona el esquema terapéutico, pero en principio no hay razón por la que un paciente tenga que sufrir innecesariamente. El alivio del dolor es un deber, si bien nunca debe servir para oscurecer o hacer olvidar un diagnóstico etiológico. El único factor que decide la dosis y el ritmo de administración de un opioide es la respuesta analgésica. El analgésico más versátil y más utilizado es, con mucho, la morfina.

El desarrollo tecnológico aplicado a las formas de administración crónica ha aumentado de manera extraordinaria, hasta el punto de haberse hecho asequible el uso de *bombas de infusión portátiles* que son perfectamente controlables incluso por el paciente. Además, la

demostración palpable de que el efecto antiálgico es función, para cada paciente, de un determinado nivel plasmático (o, en su caso, espinal) y de que lo más conveniente es mantener este nivel con una constancia razonable ha motivado la expansión en el empleo de bombas de infusión tanto para dolores de duración media (p. ej., dolores postoperatorios) como de duración prolongada (p. ej., dolor del canceroso). Estas bombas contienen reservorios en los que se inyectan las soluciones al ritmo preciso. Un paso más en el camino por conseguir un control permanente del dolor ha sido la demostración de que, cuando las circunstancias lo aconsejan, es el propio paciente quien mejor llega a controlar la administración de opiáceo: *analgesia controlada por el paciente*. De este modo se está pasando de una sociedad en la que predominaba el temor (a veces, terror) al opiáceo, con un índice muy bajo de utilización de morfina (y un índice muy alto de sufrimiento y dolor inútil), a otra en la que el paciente, gracias a su bomba de infusión, se autoadministra la morfina. Lógicamente, este sistema posee unas medidas de control que impiden la sobredosificación del producto.

La *vía intravenosa* se utiliza en casos de emergencia de dolor intenso, si el paciente está en malas condiciones o si existe escasa perfusión tisular. Se puede administrar en forma de bolo o de infusión (tabla 26-6). Conviene que la velocidad del bolo no sobrepase el valor de 1 mg/min, por lo que es aconsejable diluir previamente el contenido de una ampolla (10 mg en 1 mL) en 10 mL de suero glucosado. En el entorno hospitalario es cada vez más frecuente recurrir a la infusión intravenosa bajo vigilancia; en este caso se administra una dosis de choque inicial. Dentro de la infusión continua con el sistema de bomba, se ha incorporado con éxito la *vía subcutánea* (tabla 26-6) para el tratamiento del dolor canceroso.

La *vía oral* se reserva para dolores agudos no muy intensos y, sobre todo, para dolores crónicos, por ejemplo, el canceroso. Una vez agotados los analgésico-antitérmicos y AINE, solos y asociados a opiáceos menores (codeína), se puede recurrir a los preparados sublinguales de buprenorfina, y a las formas orales de morfina y metadona. La utilización de uno u otro compuesto dependerá del tipo y la intensidad de dolor, las características del paciente y la experiencia y familiarización del médico con cada preparado. La dosis de morfina oral, en solución o en tabletas, es muy variada (desde 2,5 hasta 180 mg por dosis, cada 4 h), porque depende del tipo de dolor y de paciente, de la intensidad de la metabolización hepática y de la intensidad de la tolerancia desarrollada. La dosis más habitual de morfina es de 20 mg cada 4 h, mientras que con la buprenorfina sublingual es de 0,4 mg cada 6-8 h y con metadona puede ampliarse hasta 12-24 h. Tabletas y cápsulas de *liberación mantenida* de morfina consiguen niveles estables de hasta 12 h. Por estas vías, el riesgo de depresión respiratoria es escaso y la dependencia física que se crea es de poca intensidad.

La *vía rectal* resulta útil en los pacientes en que se no se pueda utilizar la vía oral porque no están con plena conciencia, tienen náuseas y vómitos, presentan problemas para la deglución o, por causa del enlentecimiento del vaciado gástrico provocado por la morfina, presentan problemas de absorción. La biodisponibilidad de la morfina rectal es de alrededor del 30%, pero, al igual que sucede con la vía oral, la variabilidad interindividual es grande; además, la velocidad de absorción es algo lenta, lo que retrasa la obtención del pico máximo. Sin embargo, estos inconvenientes son relativos cuando el tratamiento es crónico.

Los *opioides menores*, como la codeína (30 mg cada 4-5 h), el propoxifeno (65 mg cada 4-6 h) y el tramadol oral (50-100 mg cada 5 h), se reservan para dolores de moderada intensidad, y pueden administrarse solos o asociados a los AINE, con los cuales pueden llegar a producir una sinergia al deprimir el dolor por mecanismos diferentes.

La *vía espinal* (intratecal y epidural) se utiliza con frecuencia para el tratamiento de ciertos dolores agudos (parto, ciertos postoperatorios, etc.), dolores crónicos (con implantación de catéteres) y para intervenciones quirúrgicas torácicas. En la tabla 26-7 se especifican las dosis de cada opioide y las características de la analgesia, tomando como modelo el dolor agudo postoperatorio. En general, la analgesia por esta vía se caracteriza por tener un techo antiálgico elevado, una duración de acción prolongada y menor incidencia de reacciones adversas de localización central, pero pueden aparecer complicaciones locales, retención urinaria y depresión respiratoria diferida. La *vía intraventricular* exige una técnica muy desarrollada y se reserva para dolores no vencibles ni abordables por otras vías o métodos menos peligrosos.

En el dolor crónico se ha consagrado ya el uso de fentanilo y buprenorfina *transdérmicos* (en parches que los liberan a velocidades de 25-100 µg/h y 35-70 µg/h, respectivamente). La *vía bucal* para el fentanilo se utiliza como medicación de rescate, etc. La *vía sublingual* se ha extendido

Tabla 26-7. Características de la analgesia postoperatoria producida por opioides aplicados por vía epidural

	Dosis (mg)	Comienzo (min) (rango o media ± DE)	Efecto máximo (min) (rango o media ± DE)	Duración (h) (rango o media ± DE)
Fentanilo	0,1	4-10	20	5,7 ± 3,7
Heroína	5-6	5	9-15	2-21 (12,4 ± 6,5)
Metadona	5	12,5 ± 2	17 ± 3	8,7 ± 5,9
Morfina	5-10	23,5 ± 6	30-60	6-24
Petidina	30-100	5-10	12-30	4-20 (6,6 ± 3,3)

DE: derivación estándar.

notablemente a partir de la introducción de la buprenorfina, pero también es aplicable a la morfina (tabla 26-6).

1.2. Anestesia

El empleo de opioides en anestesia está muy generalizado. En algunas ocasiones, las dosis son pequeñas y tratan de completar la actividad analgésica de los anestésicos generales, pero con bastante frecuencia el opioide se administra a dosis muy elevadas (en particular, el fentanilo y sus derivados) como elemento sustancial de la anestesia (v. cap. 28).

1.3. Edema agudo de pulmón

La morfina a dosis habituales, asociada a otras medidas terapéuticas, reduce la precarga y la poscarga aliviando la congestión pulmonar y cardíaca; al mismo tiempo, reduce la sensación muy agobiante de falta de aire.

1.4. Supresión de la tos

Véase el capítulo 42.

1.5. Regulación del ritmo respiratorio

En ocasiones conviene deprimir la actividad respiratoria espontánea con el fin de adaptar el ritmo respiratorio a las necesidades del respirador; ayuda a ello la morfina que, al elevar el umbral apneico, anula la ritmogénesis a poco que disminuya la P_{CO_2}. En la disnea grave de situaciones terminales es posible aliviar el esfuerzo y la angustia respiratoria con dosis moderadas de morfina.

1.6. Cuadros diarreicos

Véase el capítulo 43.

2. Antagonistas opioides

En la clínica se utilizan fundamentalmente para suprimir los efectos tóxicos de los agonistas opioides, con dos aplicaciones principales: *a)* la reversión inmediata de la depresión del SNC provocada por fármacos opioides, especialmente —por su gravedad inmediata— la depresión del centro respiratorio y la hipotensión, y *b)* la prevención de los efectos subjetivos de los opioides, en personas con dependencia de éstos que han decidido someterse a tratamiento de deshabituación.

Existen otras situaciones patológicas a cuya sintomatología puede contribuir un *incremento de la función* de sistemas opioides endógenos; en estos casos, la aplicación del antagonista no ofrece un efecto seguro, pero en ocasiones resulta útil y, bajo estrictas condiciones de ensayo, se puede emplear. Entre estas aplicaciones se encuentran las siguientes: *a)* síndromes de insensibilidad dolorosa; *b)* conducta autolesiva en personas con deficiencia mental profunda (v. cap. 34); *c)* ciertos cuadros de amenorrea hipotalámica; *d)* algunos casos de hiperfagia con aumento de peso; *e)* reversión de depresión central generada por fármacos no opioides; *f) shock* endotóxico e hipovolémico, y *g)* algunos síndromes de hipoventilación respiratoria central (p. ej., en algunos casos de apnea del sueño, síndrome de Leigh, etc.) y enfermedad pulmonar crónica.

De acuerdo con su cinética, la naloxona sólo se puede utilizar de forma aguda y por vía parenteral, mientras que la naltrexona se emplea, además, en forma crónica y por vía oral. Para suprimir la intoxicación aguda de opioides, la dosis inicial de naloxona es de 5-10 µg/kg por vía intravenosa, que se puede repetir con intervalos de 2-3 min hasta alcanzar la respuesta deseada. Si 2 mg no consiguen revertir la depresión, lo más probable es que no se deba a opioides o que exista una intoxicación mixta de opioides y no opioides. La acción de la naloxona es breve y, con frecuencia, inferior a la del agonista para cuya sobredosificación se utilizó; por ello se emplea también en infusión intravenosa, a la dosis de 2,5 µg/kg/h, o bien se repite una segunda serie de naloxona 1 o 2 h después de la primera. Cuando la intoxicación se debe a opioides de acción más prolongada (metadona) o de fijación con los receptores más intensa (buprenorfina), puede ser necesario un tratamiento de 2-3 días de duración.

En el postoperatorio, en el que se pretende antagonizar la depresión general, pero no la analgesia, las dosis de naloxona son muy pequeñas: 0,1 mg con intervalos de 2-3 min. En los recién nacidos, la dosis es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

La naltrexona se emplea para prevenir la recaída en la cura de mantenimiento del drogadicto, una vez superada la fase de desintoxicación. La dosis oral es de 50 mg por día, o 100 mg 3 veces por semana (v. cap. 33). En las otras aplicaciones terapéuticas potenciales, antes señaladas, la naltrexona oral se emplea a razón de 50 a 200 mg/día según la situación y siempre como ensayo bajo estricto control. En algunos países existen asociaciones de pentazocina o de buprenorfina por vía oral con dosis bajas de naloxona, que, por la escasa absorción del antagonista, no llega a antagonizar la analgesia de los agonistas; su objetivo es evitar que los preparados se utilicen de forma ilegal para uso intravenoso en drogadictos, ya que en tal caso la dosis de naloxona sería suficiente para desencadenar la abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Aliaga L, editor. Dolor agudo y postoperatorio: teoría y práctica. Barcelona: Caduceo Multimedia SL; 2005.

Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Eng J Med. 2003; 349:1943-53.

Baños JE. Nuevas perspectivas en el empleo de los fármacos opioides en el tratamiento del dolor. Rev Soc Esp Dolor. 2003;10:168-80.

Catalá E, Aliaga L, editores. Manual del tratamiento del dolor. Barcelona: Permanyer; 2003.

Flórez J, Hurlé MA. Opioids in respiration and vomiting. En: Herz A, Akil H, Simon, EJ, editores. Opioids, part II (Handbook of experimental Pharmacology, vol. 104). Berlín: Springer; 1993; p.283.

Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars XXI; 2007.

Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. N Eng J Med. 2003;348: 1279-81.

Kocht T, Höllt V. Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. Pharmac Ther. 2008;117:199-206.
Law P-Y, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2000;40:389-430.
Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, et al. Anatomy of CNS opioid receptors. Trends Neurosci. 1988;1:308-314.
Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. Trends Neurosci. 1995;18:22-9.
Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. Nature. 1996;383:819-23.
Nestler EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:210-8.
Quirion R, Pilapil C. Distribution of multiple opioide receptors in the human brain. En: Mendelsohn FAO, Paxinos G, editores. Receptors in the human nervous system. Nueva York: Academic Press; 1991.
Santeularia MT, Catalá E, Aliaga L. Opioides: utilización clínica. En: Aliaga L, editor. Dolor agudo y postoperatorio: Teoría y práctica. Barcelona: Caduceo Multimedia SL; 2005.
Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med. 1995;332:1685-90.
Taylor DA, Fleming WW. Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids. J Pharmacol Exp Ther. 2001;297:11-8.
Toombs JD y Kral LA. Methadone treatment for pain status. Am Fam Physician. 2005;71:1353-8.
Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu Rev Biochem. 2004;73:953-90.
Watson SJ, Akil H, Khachaturian H, et al. Opioid systems: anatomical, physiological and clinical perspectives. En: Hughes J, Collier HOJ, Rance MJ, Tyers MB, editores. Opioids: past, present and future. Londres: Taylor and Francis; 1984, p. 145.
Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev. 2001;81:299-343.
Wisner A, Dufour E, Messaouidi M, Nejdi A, Marcel A, Ungeheuer M-N, et al. Human opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways. Proc Nat Acad Sci USA. 2006;103:17979-84.
Xu S-H, Colpaert F, Wiesenfeld-Hallin Z. Opioid hyperalgesia and tolerance versus 5-HT_{1A} receptor-mediated inverse tolerance. Trends Pharmacol Sci. 2003;24:634-9.
Zachariou V, Bolanos CA, Selley DE, Theobald D, Cassidy MP, Kelz MB, et al. An essential role for DeltaFosB in the nucleus accumbens in morphine action. Nat Neurosci. 2006;9:205-11.

27 Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño

M.A. Hurlé, J. Monti y J. Flórez

I. FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS Y SEDANTES

A. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Ansiedad: definición

La ansiedad puede ser una emoción normal y un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona. En condiciones normales constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse a situaciones nuevas. La ansiedad se convierte en patológica cuando adquiere tal categoría que, en lugar de favorecer el comportamiento, interfiere en él, y cuando alcanza tal protagonismo que el individuo desplaza hacia ella toda su atención.

En términos patológicos, la ansiedad puede describirse como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicosomático en ausencia de un peligro real o, por lo menos, desproporcionada en relación con el estímulo desencadenante. En ella coexisten, en proporción diversa, varios componentes: *a)* un sentimiento penetrante de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante; *b)* un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida de la capacidad de concentración, y *c)* un conjunto de síntomas somáticos variables: sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefalea, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc.

Se considera que en los trastornos de ansiedad interviene cierta predisposición biológica o vulnerabilidad, que puede tener una base genética o haber sido adquirida en las experiencias de los primeros años de vida. La manera en que los acontecimientos y el medio ambiente impacten en un cerebro bien o mal configurado podría conducir a la aparición de la ansiedad patológica.

La ansiedad se inserta como síntoma principal en una gran variedad de cuadros patológicos psiquiátricos. En la actualidad se distinguen los siguientes: *a)* los trastornos de ansiedad, que puede ser generalizada o debida a causas concretas (enfermedad médica, sustancias ingeridas, separación); *b)* las crisis de angustia *(panic attacks)* sin o con agorafobia; *c)* fobias de diverso tipo (agorafobia, fobia social, fobia específica); *d)* trastorno obsesivo-compulsivo, y *e)* trastornos por estrés (postraumático, agudo). También pueden cursar con ansiedad enfermedades de carácter propiamente psicótico, como los estados esquizofrénicos, los maníacos y los depresivos. En las demencias de grado incipiente o moderado, el deterioro cognitivo implica un control menos fino de las reacciones ansiosas ante cualquier tipo de factor estresante, lo que facilita que se desencadenen situaciones de ansiedad que pueden llegar a ser muy graves.

2. Mecanismos psicofisiológicos

Son muchos los modelos que, desde distintas perspectivas teóricas, tratan de explicar la génesis y el establecimiento de las modificaciones afectivas que definen la ansiedad y la organización de los mecanismos neurofisiológicos responsables de las manifestaciones vegetativas, somáticas y conductuales.

La ansiedad y el miedo conforman respuestas de adaptación a la amenaza y al estrés. Ambos surgen en respuesta a estímulos exteroceptivos visuales, auditivos u olfatorios, a estímulos somatosensoriales o a la influencia interoceptiva que proviene de las vísceras, del sistema endocrino y del sistema vegetativo. Pero, además, la ansiedad puede ser provocada por procesos cognitivos capaces de anticipar, interpretar o recordar acontecimientos que se perciben como estresantes o amenazantes.

En este proceso emocional conviene distinguir los siguientes componentes: *a)* la *evaluación* por la que se valora lo que de resaltable tiene un estímulo y su relación con condicionamientos y experiencias previas; *b)* la *expresión* o respuesta emocional con sus manifestaciones conductuales (incluidas las motóricas de aproximación o evitación), endocrinas y vegetativas, y *c)* la *experiencia* emocional que describe el sentimiento íntimo subjetivo que acompaña a la respuesta. Con el fin de asegurar su capacidad para guiar adecuadamente a la conducta, todos estos componentes del proceso emocional han de ser modulados por complejos sistemas neurobiológicos que sean capaces de evitar que se hagan persistentes, excesivos, inapropiados o capaces de conformar una mala adaptación.

Los circuitos neuronales responsables de la respuesta ansiosa están organizados en varios niveles del sistema nervioso central (SNC) que reflejan los diferentes grados de procesamiento cognitivo que requiere el estímulo desencadenante (fig. 27-1). Las respuestas automáticas más simples están mediadas por estructuras del tronco del encéfalo, como son la

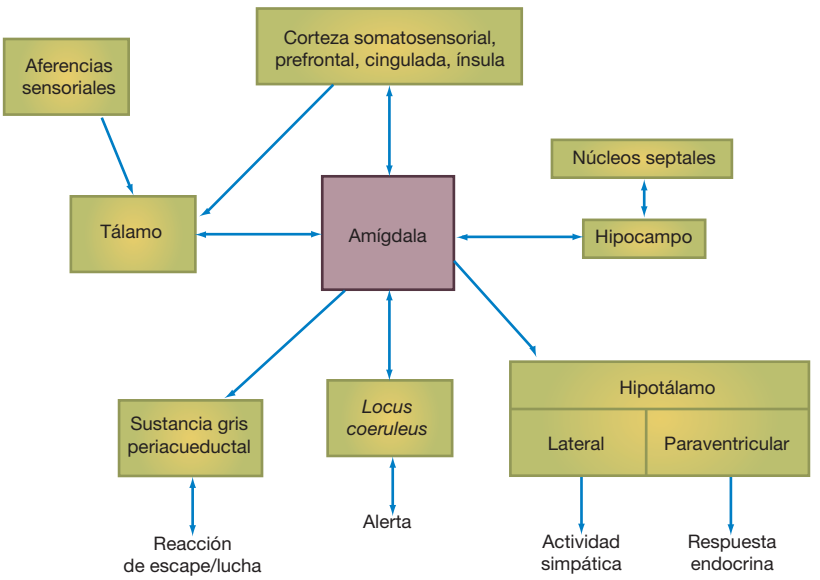


Figura 27-1. Circuitos neuronales responsables de la respuesta ansiosa. Hay tres niveles de organización que interactúan entre sí: las regiones inferiores (sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus* y el hipotalámo) son responsables de las respuestas automáticas simples; las regiones intermedias (amígdala y en menor grado el sistema septohipocampal) median las respuestas aprendidas; las áreas superiores corticales (prefrontal y paralímbica) son responsables de los procesos más demandantes desde el punto de vista cognitivo.

sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, e hipotalámicas. Las respuestas que contienen un mayor nivel de elaboración requieren estructuras límbicas, en las que destaca de manera prominente la amígdala y en menor grado el sistema septohipocampal. Por último, en las respuestas que requieren una mayor demanda cognitiva intervienen la corteza prefrontal y paralímbica (orbitofrontal, insular, temporal anterior y cingulada anterior). Evidentemente, todas estas estructuras están interconectadas y orquestan la respuesta de forma integrada.

En estudios de neuroimagen funcional se ha observado que, en individuos sometidos a un paradigma de evitación activa de un «predador virtual» capaz de perseguir, capturar e infligir daño, cuando detectan la amenaza pero ésta se percibe distante, se activan intensamente la corteza prefrontal, orbitofrontal y cingulada anterior, y la amígdala basolateral. Estas regiones cerebrales sobreactivadas reflejan que en esta fase de peligro, el individuo debe elaborar planes estratégicos de evitación complejos. Cuando la amenaza se aproxima y se percibe como inminente, la actividad cerebral se desplaza a la sustancia gris periacueductal, región implicada en la respuesta refleja de escape.

La sustancia gris periacueductal recibe aferencias descendentes de la corteza paralímbica y del sistema límbico, y ascendentes procedentes de sistemas sensoriales. Coordina las respuestas autonómica y conductual (huida, lucha o paralización) específicas frente al miedo, en función de la naturaleza de los estímulos amenazantes. Está implicada en la analgesia ante el estrés agudo, mediada por la liberación de péptidos opioides. El *locus coeruleus,* principal núcleo noradrenérgico cerebral, recibe aferencias del córtex, sistema límbico y tálamo. Sus eferencias conectan con áreas cerebrales responsables de las alteraciones conductuales, somáticas y vegetativas propias de los estados de ansiedad y miedo. Su papel es fundamental en la reacción de alarma y en la hipervigilancia, así como en la respuesta neuroendocrina propia de los estados de ansiedad. El hipotálamo es responsable de la respuesta endocrina al estrés.

Dentro del sistema de respuesta al miedo, la amígdala constituye un elemento clave en el procesamiento de la información, y es responsable de la adquisición, el procesamiento y la extinción del miedo condicionado. La información sensorial es transmitida a los núcleos de la amígdala, bien directamente o tras ser procesada por el tálamo, la corteza sensorial, prefrontal y paralímbica. El *núcleo lateral de la amígdala* es la primera interfase que recibe la información sensorial. Desde allí la información se distribuye en paralelo a otros núcleos amigdalares mediante proyecciones recíprocas, especialmente los núcleos basales y el *núcleo central de la amígdala*. De este núcleo surgen respuestas organizadas mediante sus proyecciones al tronco cerebral y mesencéfalo (p. ej., *locus coeruleus* y sustancia gris periacueductal); al hipotálamo lateral, donde activan el sistema simpático, produciendo taquicardia, dilatación pupilar, palidez y elevación de la presión arterial; al núcleo dorsal motor del vago y el núcleo ambiguo, donde activan el sistema parasimpático, con manifestaciones como diarrea, micción, úlceras y bradicardia; a los núcleos de los nervios facial y trigémino, originando expresiones faciales de miedo. Además, las proyecciones al núcleo paraventricular del hipotálamo provocan la respuesta endocrina al estrés, con actuación del factor liberador de corticotropina (CRF) y la consiguiente activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (v. cap. 25, apartado B, 6.1); al núcleo parabraquial, donde provocan hiperventilación y disnea; al área tegmental ventral, donde activarán la vía dopaminérgica mesocortical que va al núcleo *accumbens,* así como al caudado ventromedial y putamen ventral, originando en consecuencia respuestas motóricas bien organizadas.

Por último, diversas estructuras de la *corteza prefrontal* y *paralímbica* reciben importantes influencias de la amígdala, de naturaleza recíproca, así como del tálamo; merced a ellas se puede interpretar el significado de orden superior de los estímulos sensoriales, modificar

las respuestas conductuales en razón de la experiencia, predecir las consecuencias sociales de una determinada conducta, etc.

Los complejos circuitos neuroanatómicos responsables de la conducta ansiosa están modulados por muy variados sistemas de neurotransmisión. Los más estudiados han sido los mediados por las monoaminas noradrenalina, dopamina y serotonina, los aminoácidos GABA (ácido γ-aminobutírico) y glutamato. Entre los numerosos neuropéptidos que modifican la respuesta ansiosa cabe destacar el factor liberador de corticotropina (CRF), la colecistocinina (CCK), el neuropéptido Y (NPY), la sustancia P, la vasopresina, etc.

La exposición a estímulos estresantes de tipo diverso incrementa la función noradrenérgica central, con aumento del recambio de NA en el *locus coeruleus,* hipotálamo, hipocampo, amígdala y corteza cerebral. A ello contribuye, además, un cambio en la sensibilidad de los α_2-adrenoceptores presinápticos. Se sabe, además, que el estrés crónico incrementa la respuesta noradrenérgica por un sistema de «sensibilización conductual». En diversos trastornos marcados por la ansiedad se ha podido comprobar también un aumento de la actividad noradrenérgica central.

La propuesta de participación de los sistemas GABA en la respuesta al estrés y su papel en los mecanismos de regulación se basa fundamentalmente en los estudios experimentales y clínicos realizados con las benzodiazepinas (BZD) como ansiolíticos. Para ello se requiere el análisis de la función de las subunidades que conforman el canal de Cl^- y el receptor $GABA_A$/sitio específico BZD, así como la acción ansiolítica de ciertos neuroesteroides como la alopregnenolona, que también facilita la activación del receptor $GABA_A$. En modelos experimentales de estrés crónico se ha demostrado una reducción de sitios de fijación BZD en la corteza prefrontal y el hipocampo. Se ha demostrado mediante tomografía de emisión de positrones que los pacientes con trastorno de pánico tienen reducida de forma significativa la densidad de receptores en todas las áreas cerebrales y de forma muy acusada en la corteza paralímbica. Además, en estos pacientes la administración del antagonista flumazenilo (v. más adelante) provoca ataques de pánico.

La participación de los sistemas serotoninérgicos centrales en los trastornos de ansiedad ha sido objetivo de numerosos estudios. Las neuronas serotoninérgicas que se originan en el núcleo del rafe conectan con las estructuras corticolímbicas implicadas en el control de los estados de ansiedad. La actividad del núcleo dorsal del rafe, a través de sus conexiones con la corteza frontal, hipocampo y amígdala vía receptores $5\text{-}HT_{1A}$, proporciona resistencia a estímulos aversivos. El rafe medial proyecta principalmente al hipocampo, septo, núcleo *accumbens* e hipotálamo y parece mediar efectos ansiogénicos vía receptores $5\text{-}HT_2$. Ambas vías son activadas por estímulos ansiogénicos, como son el estrés psicosocial, el miedo condicionado o las situaciones de conflicto. La exposición a estímulos estresantes incrementa la velocidad de recambio de la 5-HT tanto en sistemas ansiogénicos como ansiolíticos del telencéfalo, según cual sea la región más afectada y el subtipo de receptor 5-HT que es estimulado de manera predominante. Recientemente se han generado ratones manipulados genéticamente, en los que la expresión del gen del receptor serotoninérgico $5\text{-}HT_{1A}$, es anulada, temporal y regionalmente. Estos estudios demuestran que la eliminación de los heterorreceptores $5\text{-}HT_{1A}$ en el hipocampo, el septo y la corteza cerebral en el período neonatal condiciona un fenotipo ansioso durante toda la vida de los ratones. Los autorreceptores $5\text{-}HT_{1A}$ de los núcleos del rafe no parecen estar implicados. Por el contrario, la eliminación del receptor durante la vida adulta carece de efecto ansiogénico. Estos resultados sugieren que el comportamiento ansioso normal de la vida adulta depende de una correcta maduración de los sistemas serotoninérgicos telencefálicos durante la infancia.

El neuropéptido CRH (CRF) inicia la actividad del eje hipotálamo-hipofisario suprarrenal en respuesta al estrés. Además de estar presente en las proyecciones del núcleo paraventricular del hipotálamo a la hipófisis, también existen terminaciones que contienen CRF y sus receptores en regiones cerebrales implicadas en la respuesta al estrés, como la amígdala, el septo lateral, el *locus coeruleus* y núcleos del rafe. Estímulos estresantes agudos y crónicos desencadenan la liberación de CRH, con liberación final de β-endorfina, ACTH y esteroides suprarrenales. En este sentido, cabe destacar los cambios prolongados, y a veces permanentes, que se establecen en este sistema cuando el individuo es sometido a influencias beneficiosas o perjudiciales en períodos críticos del desarrollo prenatal o posnatal. Contribuyen a ello no sólo las modificaciones en los mecanismos de síntesis y liberación de CRH, sino también las modificaciones en la cantidad y sensibilidad de los receptores CRH_1 y CRH_2.

La interacción funcional coordinada entre los sistemas CRH y NA desempeña un papel fundamental en la producción de las respuestas de adaptación al estrés, la ansiedad y el miedo. La activación de receptores CRH_1 facilita la actividad de las neuronas NA del *locus coeruleus* y su liberación en las áreas de proyección cortical y subcortical; y a la inversa, la liberación de NA estimula la secreción de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo. El cortisol facilita procesos de memoria en el hipocampo y la noradrenalina facilita la transmisión en la amígdala mediante la activación α_2, por lo que la liberación de estos productos durante la respuesta al estrés facilitará la memoria asociada a fenómenos relacionados con el estrés y la amenaza. El bloqueo selectivo de los receptores CRF1 disminuye los estados de ansiedad.

La CCK tiene una acción estimulante y su administración en forma de CCK-4 provoca efectos ansiogénicos que pueden ser aliviados por benzodiazepinas o bloqueantes β. Es posible que la acción se deba a la activación específica del receptor CCK-B. Se ha observado un polimorfismo de un único nucleótido en el gen *CCK-B* de pacientes con ataques de pánico.

El NPY posee actividad ansiolítica. Ratones modificados genéticamente que carecen del gen que codifica NPI tienen conductas ansiosas exageradas, mientras que la sobreexpresión de receptores NPY en el hipocampo condiciona una respuesta menos ansiosa frente a estímulos estresantes de diversos tipos. En pacientes con estrés postraumático se ha visto una relación inversa entre niveles de NPY e intensidad de la patología.

Trabajos recientes han relacionado los trastornos de ansiedad con genes implicados en el desarrollo embrionario, y en los procesos de plasticidad y remodelado sinápticos. Estos hallazgos están en consonancia con el hecho de que los procesos de aprendizaje y los cambios en la percepción, interpretación y respuesta conductual producidos por los estímulos ambientales son fundamentales para el desarrollo de repuestas de ansiedad complejas. Además, se está prestando gran atención a la identificación de genes que pudieran conferir al individuo un riesgo incrementado de presentar trastornos de ansiedad, utilizando como herramientas la genética molecular, la epidemiología genética y los ratones modificados genéticamente.

3. Ansiolíticos: definición y objetivos

Se considera que un fármaco ansiolítico es aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño. Durante mucho tiempo existió una clara tendencia

a considerar el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea continua de efectos progresivos: el de los ansiolíticos sedantes-hipnóticos. Según ello, dosis crecientes de cualquiera de los componentes producirán sedación, sueño, anestesia, coma y muerte. Este concepto se fundamentaba en los efectos provocados por los fármacos: barbitúricos, meprobamato y benzodiazepinas. Con los barbitúricos era difícil diferenciar en la práctica la acción ansiolítica de la sedante e hipnótica. El meprobamato significó un avance en la diferenciación entre ansiolisis y sedación. Las benzodiazepinas se acercaron al ansiolítico ideal porque, aunque a dosis elevadas producen sedación y sueño, es posible manejarlas con mayor eficacia y menor riesgo. Un enorme paso adelante en la definición de la acción ansiolítica ha sido poder diferenciar subtipos de receptores GABA responsables de las acciones ansiolítica e hipnótica de las benzodiazepinas que, además, está permitiendo el diseño de nuevas moléculas con acción ansiolítica mucho más selectiva. Por otro lado, es interesante destacar el hecho de que la mayoría de los trastornos por ansiedad responden al tratamiento con fármacos de naturaleza antidepresiva, lo que sugiere un solapamiento fisiopatológico-terapéutico entre los trastornos por ansiedad y la depresión. Todo esto pone de manifiesto hasta qué punto el análisis de la acción molecular de los fármacos está contribuyendo a revelar las anomalías neuroquímicas que acompañan los diversos cuadros de ansiedad y a establecer nuevas dianas terapéuticas para conseguir su normalización.

Lo que antecede no excluye, en modo alguno, el inmenso valor de otras formas de terapia no farmacológica para afrontar el tratamiento de las diversas formas de trastornos por ansiedad. Más aún, debe prevalecer el criterio de que el fármaco ansiolítico es, en muchas ocasiones, un complemento y no el protagonista de la terapia ansiolítica (v. apartado B, 7.1).

4. Clasificación de los ansiolíticos

Desde un punto de vista funcional, los ansiolíticos se clasifican de la siguiente manera:

a) Fármacos moduladores del receptor $GABA_A$: **benzodiazepinas.**
b) Fármacos agonistas parciales de receptores 5-HT_{1A}: las azaspirodecanodionas **buspirona, ipsapirona** y **gepirona.**
c) Fármacos con acción antidepresiva.
d) Otros fármacos: antihistamínicos, neurolépticos, bloqueantes β-adrenérgicos, anticonvulsivantes.

B. BENZODIAZEPINAS Y DERIVADOS

1. Características químicas

El núcleo común es el anillo *benzodiazepínico* (fig. 27-2). La mayoría posee los N del anillo benzodiazepínico en posición 1 y 4, pero algunas los tienen en posición 1 y 5, como el clobazam. Todas poseen un radical en posición 7, generalmente Cl^- (diazepam, flurazepam, oxazepam, temazepam, etc.) o NO_2 (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam). En posición 1, algunas incluyen un radical metilo (diazepam y temazepam); con frecuencia existe un grupo carbonilo en posición 2. Pueden estar hidroxiladas en posición 3 (oxazepam y lorazepam). Mediante la introducción de anillos adicionales se han obtenido series derivadas como las triazolobenzodiazepinas (alprazolam).

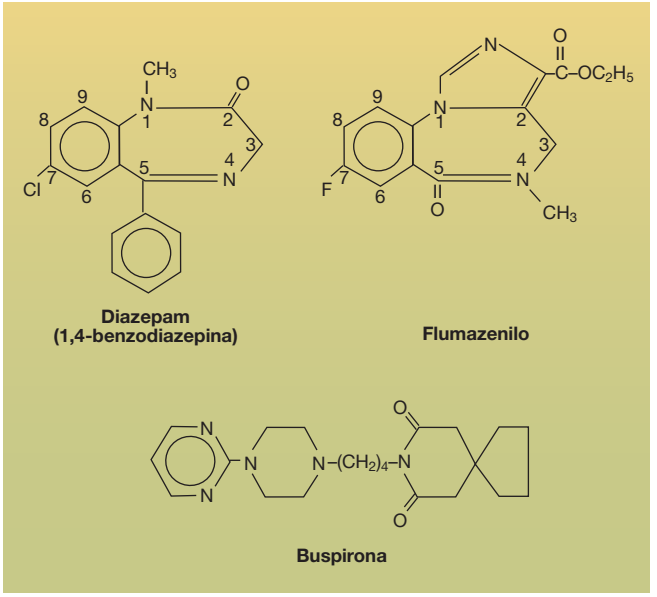


Figura 27-2. Fórmulas químicas de algunos ansiolíticos y antagonistas.

Las diversas sustituciones provocan cambios en el espectro farmacológico relativo, en la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del producto y en la duración de su efecto.

2. Acciones farmacológicas

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorrelajación central. Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades cinéticas, algunas pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica. De todos modos, el excesivo número de productos existentes en el mercado invita a exagerar propiedades y extremar conveniencias clínicas con fines meramente publicitarios.

2.1. Acción ansiolítica

En personas sanas y a dosis terapéuticas, no alteran la realización de ejercicios físicos o mentales, pero a dosis mayores

y en función del ambiente y del producto empleado causan sopor, letargia, sueño, ataxia y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.; su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa. En ciertas personas, a la vez que alivian la ansiedad, pueden aumentar los signos objetivos de irritabilidad y hostilidad.

Las benzodiazepinas son los fármacos de elección para el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad generalizada. Aunque los trastornos de pánico son menos sensibles a la acción ansiolítica de este grupo de fármacos, el alprazolam y otras benzodiazepinas con una elevada potencia (clonazepam, lorazepam) también se han mostrado eficaces en estos trastornos. La ansiedad asociada a las fobias, los trastornos obsesivo-compulsivos y el trastorno de estrés postraumático responde mal a las benzodiazepinas, incluidas alprazolam y clonazepam. La ansiedad asociada a cuadros de tipo no neurótico (depresión, esquizofrenia) no responde en absoluto a las benzodiazepinas.

2.2. Mecanismos y sitios de la acción ansiolítica

Los estudios experimentales que analizan la actividad de los ansiolíticos sobre la *conducta en animales* demuestran de manera constante la capacidad de las benzodiazepinas para liberar una respuesta que previamente había sido suprimida mediante la presentación de un estímulo desagradable (castigo). Esto se consigue estableciendo inicialmente una respuesta frente a un premio (comida) e introduciendo después de forma periódica, pero imprevisible, un estímulo aversivo junto con el premio; esto desencadena un estado de conflicto que genera ansiedad y hace que el animal evite o retrase la respuesta al premio. Las benzodiazepinas restablecen la prontitud de esta respuesta, sin afectar a la actividad motora o el estado de vigilia o atención del animal.

Los estudios *electrofarmacológicos* demuestran que la región más sensible a la acción de las benzodiazepinas es el sistema límbico y, dentro de él, el hipocampo y la amígdala. Deprimen tanto la actividad neuronal basal como su capacidad de respuesta frente a la estimulación eléctrica. Esta acción se diferencia de la ejercida por barbitúricos y otros hipnóticos, los cuales ejercen su acción más generalizada en la formación reticular. Dado el papel que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en la ansiedad (v. apartado I, 2), se puede relacionar la actividad ansiolítica con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel. Como se verá más adelante (v. apartado II, 3), tal acción farmacológica se debe a su capacidad de incrementar la actividad inhibidora del GABA.

2.3. Acción miorrelajante

El diazepam y otras benzodiazepinas producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos (v. cap. 30). La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC (no en la placa motriz ni en el músculo) a varios niveles: *a)* en la propia médula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica; *b)* en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo; *c)* en los ganglios basales, y *d)* en el cerebelo. En la práctica, la acción miorrelajante se observa con dosis que también producen sedación, lo que puede limitar su utilidad.

2.4. Acción anticonvulsivante y antiepiléptica

Ejercen una acción anticonvulsivante generalizada que se aprecia tanto frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos (toxinas bacterianas y fármacos proconvulsivantes tipo cardiazol), como en las convulsiones febriles, el síndrome de abstinencia a alcohol y barbitúricos. Algunas son eficaces en determinados tipos de epilepsia, concretamente en las ausencias y para revertir el *status* epiléptico (v. cap. 29). La acción anticonvulsivante requiere por lo general altas concentraciones cerebrales; su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener las benzodiazepinas un índice terapéutico más favorable, su empleo es más seguro.

2.5. Acción hipnótica

Se analiza ampliamente en el apartado II de este capítulo.

2.6. Otras acciones

Las dosis terapéuticas, incluidas las que se administran por vía intravenosa en anestesia, no afectan el aparato circulatorio en personas sanas, pero en pacientes cardíacos pueden producir hipotensión y reducción del gasto cardíaco. Dosis altas llegan a deprimir ligeramente el centro respiratorio y en administración intravenosa rápida pueden provocar depresión respiratoria aguda y apnea; sin embargo, a dosis equiactivas, las benzodiazepinas causan mucha menor depresión respiratoria que los barbitúricos y otros sedantes.

3. Mecanismo de acción molecular

La acción molecular de las benzodiazepinas se basa en dos hechos fundamentales: *a)* se fijan de manera específica a sitios estrechamente vinculados con las sinapsis GABA, y *b)* interactúan con un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor $GABA_A$; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA (fig. 27-3). A este receptor no sólo se fijan las benzodiazepinas clásicas, también lo hacen moléculas no benzodiazepínicas como ciclopirrolonas (zopiclona, pagoclona), imidazopiridinas (zolpidem), pirazolopiridinas (zaleplón, indiplón), β-carbolinas (abecarnilo), etc.

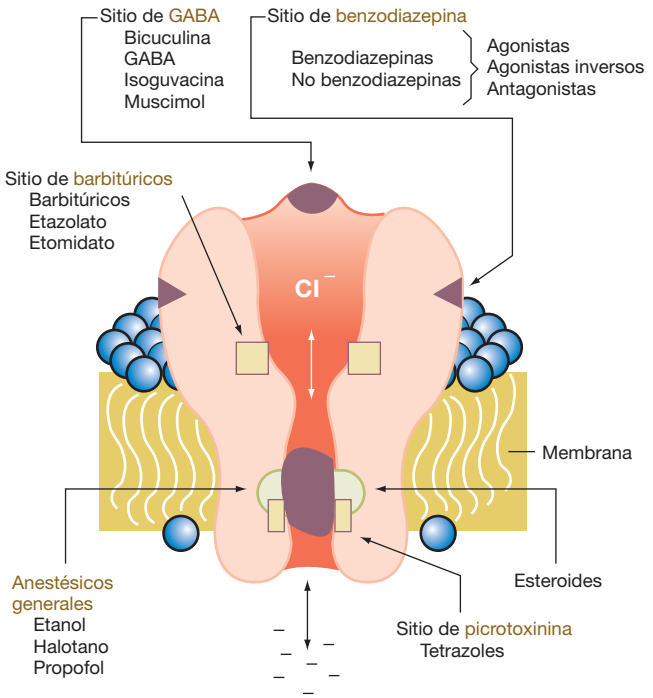


Figura 27-3. Complejo receptor GABA-benzodiazepina-ionóforo Cl–. Se muestran los diferentes sitios receptores dentro del complejo y se señalan algunos ejemplos de los ligandos que interactúan con ellos como agonistas, antagonistas y agonistas inversos. (De Richards et al., 1991.)

3.1. Receptor $GABA_A$

El receptor $GABA_A$ es miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos. Como se explica en el capítulo 3, es una proteína pentamérica transmembranal, en la que las cinco subunidades se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable al Cl^-. Hasta hoy se han clonado siete tipos de subunidades, de cada una de las cuales existen varios subtipos (α_{1-6}, β_{1-3}, γ_{1-3}, ∂, ε, θ, ρ_{1-3}) (v. cap. 25, apartado III, 1), lo que confiere al receptor $GABA_A$ una extraordinaria diversidad estructural. El significado fisiológico de este fenómeno es la provisión de receptores que se diferencian en la cinética de apertura del canal, en la afinidad por el GABA, en la localización subcelular y regional, etc. Además, desde el punto de vista farmacológico, esta diversidad de receptores brinda la posibilidad de diseñar moléculas con afinidad diferencial por los diferentes subtipos de receptores, lo que les conferiría un perfil farmacológico particular (v. apartado 3.2). La dificultad estriba en el desconocimiento de cuáles son los tipos de receptores $GABA_A$ relevantes en términos fisiopatológicos; podría darse el caso de que la desregulación de un receptor formado por una combinación de subunidades muy poco abundante tuviera un papel determinante en la etiología de una patología neuropsiquiátrica concreta.

In vivo, la mayoría de los receptores están compuestos por la combinación de dos subunidades α, dos β y una γ. La fijación del GABA tiene lugar en la subunidad β, mientras que las benzodiazepinas lo hacen en la interfase entre las subunidades α y γ. Los receptores que contienen las subunidades α_1, α_2, α_3 o α_5, en combinación con cualquiera de las subunidades β y la γ_2, se caracterizan porque son sensibles a la modulación por benzodiazepinas. Además, la subunidad γ_2 interactúa con proteínas de anclaje sináptico, por lo que los receptores de localización sináptica contienen esta subunidad. El ensamblaje de subunidades α (α_1, α_4 y α_6) y β_3 con una subunidad δ forma receptores con actividad tónica, de localización extra y perisináptica, que son muy sensibles a la modulación por etanol. Las funciones de las subunidades ε, θ y ρ no se conocen bien.

La combinación más abundante (40%) es la $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. Se localiza en prácticamente todas las regiones cerebrales, y su densidad es mayor en la corteza cerebral, el hipocampo, el giro dentado, el pálido, el estriado, los núcleos talámicos, el bulbo olfatorio y el cerebelo. Su afinidad por benzodiazepinas clásicas, ciclopirrolonas (zopiclona), imidazopiridinas (zolpidem), pirazolopiridinas (zaleplón), β-carbolinas y por el antagonista flumazenilo es muy elevada.

Los receptores que contienen las subunidades α_2 y α_3 son mucho menos abundantes y sólo se expresan con alta densidad en tipos neuronales en los que la subunidad α_1 no está presente o lo está en muy baja densidad. La afinidad de fijación de los diferentes ligandos también es diferente. Las benzodiazepinas,y el flumazenilo presentan alta afinidad, mientras que la afinidad de zopiclona, zolpidem y zaleplon es mucho menor.

La combinación $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ supone un 15-20% del total de receptores $GABA_A$ cerebrales. Se localiza con altos niveles de expresión en corteza cerebral, hipocampo y giro dentado, estriado, bulbo olfatorio, oliva inferior y en astas medulares anteriores y posteriores.

La combinación $\alpha_3\beta_n\gamma_2$ representa un 10-15% del total y se localiza preferentemente en la corteza cerebral, el hipocampo, estriado, núcleo talámico reticular, cerebelo y la formación reticular bulbar.

La subunidad α_5 sólo se expresa en cantidades importantes en las neuronas piramidales del hipocampo, donde supone el 20% de la población de receptores $GABA_A$. Estos receptores son prácticamente insensibles a zolpidem. Los receptores que contienen subunidades α_4 y α_6 se expresan en muy pocas áreas cerebrales y son insensibles a benzodiazepinas, zolpidem, β-carbolinas y flumazenilo. Las α_4 se localizan en tálamo y giro dentado y las α_6 se expresan exclusivamente en el cerebelo.

3.2. Farmacología de los subtipos de receptores $GABA_A$

Se admite en la actualidad que la peculiaridad farmacológica de las benzodiazepinas radica en la diversidad estructural de los receptores $GABA_A$, así como en su expresión regional diferencial. De hecho, la mutación genética puntual de un solo aminoácido en la región responsable de la fijación de benzodiazepinas convierte a las subunidades α en insensibles a benzodiazepinas.

Los estudios en ratones modificados genéticamente han permitido definir el subtipo de receptor $GABA_A$ que está implicado en las principales acciones de las benzodiazepinas.

Así, los receptores que contienen la subunidad α_1 son los que median las acciones sedante, amnésica, en gran medida la anticonvulsivante, y la potenciación de los efectos del alcohol; pero no están implicados en la acción miorrelajante ni en la ansiolítica. Por el contrario, los receptores que contienen la subunidad α_2 son los que median selectivamente la acción ansiolítica, aunque también podría contribuir la α_3. Las subunidades α_5, localizadas en el hipocampo, tienen efectos moduladores del aprendizaje y memoria. Se ha sugerido que la pérdida de conciencia e inmovilidad propias del estado de anestesia general están relacionadas con las subunidades β_2 y β_3, respectivamente.

Estos hallazgos han marcado el comienzo de una nueva estrategia en el desarrollo de fármacos, basada en el diseño de moléculas con afinidad y/o eficacia diferenciales por las diferentes subunidades del receptor $GABA_A$. Estos nuevos compuestos no sólo podrían suponer un abordaje mucho más seguro de la ansiedad, sino que abren nuevas perspectivas terapéuticas en el ámbito de la neuropsicofarmacología. En relación con los fármacos ya existentes, afinidades y/o actividades intrínsecas diferentes en las distintas subunidades α podrían justificar perfiles farmacológicos característicos. Así, se ha demostrado que algunas ciclopirrolonas (zopiclona), imidazopiridinas (zolpidem) y pirazolopiridinas (zaleplón) presentan una mayor afinidad por las subunidades α_1, lo que justificaría su potente acción sedante, la ausencia de ansiólisis y, por ello, su utilidad como hipnóticos (v. apartado II). En lo que a nuevos fármacos se refiere, están en diversas fases de estudio varios ligandos de receptores benzodiazepínicos (L-838 417, ocinaplón, SL 651 498, TPA 023, ELB 139) con actividad intrínseca preferente sobre receptores α_2 y que ejercen acción ansiolítica en ausencia de sedación.

El complejo molecular receptor $GABA_A$ posee otros sitios que fijan moléculas de tipo picrotoxina, barbitúrico, esteroides y anestésicos generales (fig. 27-3). Cada uno de estos elementos interactúan alostéricamente con uno o más de los restantes, modificando en forma facilitadora o inhibidora la apertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA y modificando la afinidad de los restantes elementos por sus sitios respectivos de fijación. Ahora bien, la acción farmacológica de algunos de estos compuestos, como es el caso de los barbitúricos, puede rebasar la estricta interacción con su sitio específico de acción y actuar sobre otros sitios del complejo o, incluso, sobre otros canales. Mientras que las benzodiazepinas aumentan sólo la frecuencia de apertura del canal en respuesta al GABA, los barbitúricos actúan en función de su concentración: a concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal permanece abierto bajo la acción del GABA, mientras que a dosis altas abren directamente el canal. Como consecuencia, la curva dosis-efecto de los cambios de conductancia para el Cl^- generados por GABA en presencia de benzodiazepinas sufre un desplazamiento hacia la izquierda sin modificaciones en el efecto máximo, mientras que en presencia de barbitúricos el desplazamiento se acompaña de un incremento del efecto máximo. Esto significa que las benzodiazepinas, al contrario que los barbitúricos, no promueven una activación del receptor superior a la que podría ser evocada por el propio GABA; tampoco potencian la acción del GABA en aquellas sinapsis en las que la concentración de GABA es suficiente para promover la abertura de todos los canales existentes. Además, a dosis altas, los barbitúricos pueden interferir en la actividad de otros canales, por ejemplo, los de Ca^{2+}. Todo esto explica por qué las benzodiazepinas tienen un índice terapéutico mucho más favorable que los barbitúricos.

La picrotoxina, el pentilenetetrazol y diversos insecticidas poseen propiedades convulsivas debido a su acción bloqueadora de la abertura de canales de cloro provocada por GABA. Se trata de una modulación alostérica, ya que estos agentes no compiten con el GABA por su sitio de fijación.

Se conoce que ciertos esteroides se comportan como moduladores alostéricos positivos del complejo receptor $GABA_A$ (v. cap. 25). Algunos esteroides naturales metabolitos de la progesterona y la desoxicorticosterona se comportan de forma similar a los barbitúricos, aunque no compiten por el mismo sitio de fijación; incrementan la afinidad del GABA por su receptor, aumentan el tiempo que el canal permanece abierto en respuesta al GABA y, a concentraciones elevadas, promueven directamente la abertura del canal del Cl^-. Entre ellos, la alopregnalona y la tetrahidro-desoxicorticosterona son sintetizadas en el cerebro donde tienen un papel fisiológico regulador de la función inhibidora del GABA en situaciones como el ciclo reproductivo, el embarazo, el estrés o la ansiedad. También hay datos que sugieren su implicación en procesos patológicos relacionados con disfunción gabaérgica como son los trastornos por ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, el alcoholismo, el síndrome premenstrual, etc.

El anestésico esteroideo sintético alfaxalona y otros anestésicos generales, como el propofol, el etomidato y los anestésicos inhalatorios halogenados, se comportan como moduladores halostéricos positivos del receptor $GABA_A$ (v. cap. 28). La especificidad de la interacción del etanol con los receptores $GABA_A$ ha sido un tema controvertido. Hoy en día se sabe que modula los subtipos de receptores que contienen subunidades δ y que el fármaco Ro15-4513 se comporta como antagonista competitivo del alcohol sobre receptores $\alpha4\beta3\delta$.

3.3. Ligando endógeno

Se ha detectado la existencia en el cerebro de un neuropéptido denominado *péptido inhibidor de la fijación del diazepam,* que desplaza de forma competitiva a las benzodiazepinas de sus sitios de fijación. Su distribución anatómica, determinada por inmunohistoquímica, se superpone a la de los receptores $GABA_A$ y se ha demostrado su coexistencia con la enzima ácido glutámico descarboxilasa. Electrofisiológicamente se comporta como un modulador alostérico negativo del complejo receptor $GABA_A$, de forma que dificulta la abertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA; en cuanto al comportamiento, esto se traduce en una acción ansiogénica, proconvulsivante, es decir, un perfil farmacológico opuesto al de las benzodiazepinas. La rotura proteolítica de este péptido origina varios fragmentos activos, y a todo el conjunto se denominó genéricamente *endozepinas*.

Se han identificado moléculas de tipo benzodiazepínico en el cerebro de diversas especies, incluyendo la humana, localizadas preferentemente en vesículas sinápticas. Aunque su origen podría ser alimentario, hay datos que sugieren su posible origen endógeno, como es su presencia en cultivos celulares de glioma y neuroblastoma.

3.4. Agonistas, antagonistas y agonistas inversos

En el intento de descubrir ligandos endógenos del receptor de las benzodiazepinas (BZD), aparecieron derivados β-carbolinas que poseían afinidad específica por el receptor BZD, pero ejercían efectos opuestos a los de las benzodiazepinas: ansiedad, miedo, temblor y convulsiones. Lo mismo sucedía

con el péptido inhibidor de la fijación del diazepam. Este hecho provocó el desarrollo de un nuevo concepto: el de agonista inverso. Se trata de un ligando que tiene afinidad por un receptor y de su mutua interacción surge una acción no bloqueadora, sino activamente contraria a la de los ligandos agonistas. En consecuencia, sobre el receptor BZD es *agonista* el fármaco que se une al receptor BZD y favorece la acción del GABA, promoviendo el espectro clásico de acciones benzodiazepínicas. Es *agonista inverso* el que, al interactuar con el receptor BZD, interfiere en la acción del GABA disminuyendo la frecuencia de abertura del canal, provocando así acciones opuestas a las de las benzodiazepinas clásicas. Es *antagonista* el que se asocia al sitio de las benzodiazepinas y bloquea las acciones tanto de agonistas como de agonistas inversos, pero por sí mismo no ejerce efecto alguno. A ellos debe sumarse el *agonista parcial,* que puede actuar tanto en el ámbito de los agonistas como en el de los agonistas inversos y de los antagonistas. Es interesante destacar que se están diseñando moléculas con actividad farmacológica de agonista inverso, que actúan selectivamente sobre subtipos específicos de receptores $GABA_A$. Así, agonistas inversos del receptor benzodiazepínico que contiene subunidades α_5 han mostrado efectos procognitivos.

4. Características farmacocinéticas

Todas las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, aunque unas lo hacen más rápidamente que otras dependiendo del grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente, ya que todas son suficientemente liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el $t_{máx}$ dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. El clorazepato es un profármaco que se transforma en N-desmetildiazepam (nordiazepam) en el tracto gastrointestinal. Por vía intramuscular, la mayoría de las benzodiazepinas, y en particular el clordiazepóxido y el diazepam, presentan una absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo; las que mejor se absorben son el lorazepam y el midazolam.

Se unen en elevada proporción al sitio II de la albúmina humana, y la fracción libre es independiente de la concentración plasmática total. La unión a proteínas no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados. Aunque pueden ser desplazadas por otros ácidos carboxílicos, esta interacción tampoco suele tener especial relevancia.

Las benzodiazepinas sufren un proceso de distribución desde el compartimento central hacia compartimentos periféricos (músculo o grasa), siguiendo un modelo bicompartimental (fig. 27-4). Aquellas con elevada liposolubilidad, como el midazolam o el diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única intravenosa, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta

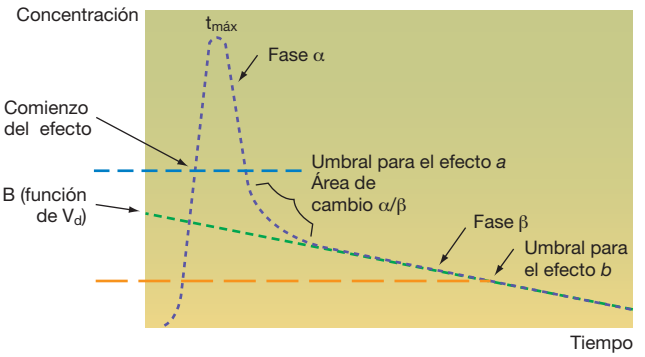


Figura 27-4. Curso temporal de una benzodiazepina administrada por vía oral, que sigue un modelo bicompartimental. Obsérvese la posible diferenciación en la concentración plasmática necesaria para producir dos efectos distintos *(a)* y *(b),* y la duración de cada uno de ellos.

10 veces durante los primeros 30 min. No es de extrañar, pues, que en el caso de benzodiazepinas muy liposolubles, y en particular por vía intravenosa, la semivida de eliminación no se relacione necesariamente con la duración del efecto tras una dosis única. Se puede dar incluso la paradoja de que la duración de un determinado efecto sea menor para una con semivida más larga que otra.

El metabolismo es muy complejo, como se aprecia en la figura 27-5. Las reacciones metabólicas principales son inicialmente las de oxidación por oxidasas mixtas microsómicas hepáticas (N-desalquilación e hidroxilación); unas pocas (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam) son metabolizadas por un tercer mecanismo, la nitrorreducción. Estos procesos son dependientes del CYP3A4 (v. apéndice). Los productos derivados de esta primera fase metabólica, así como directamente aquellas benzodiazepinas que carecen de grupos alquilo y que ya están hidroxiladas, sufren conjugación con el ácido glucurónico o con sulfato. Las vías oxidativas provocan cambios moleculares relativamente pequeños, originando metabolitos intermedios activos, de los que cabe destacar el N-desmetildiazepam o nordiazepam por tres razones: la frecuencia con que aparece como metabolito de otras benzodiazepinas a concentraciones elevadas, su larga semivida (36-96 h) y su elevada afinidad y actividad biológica. Por el contrario, los derivados conjugados son inactivos y se excretan por orina como tales.

La oxidación es una vía denominada «susceptible», ya que puede ser alterada por factores como la edad, la enfermedad hepática o los inhibidores metabólicos (cimetidina, estrógenos, disulfiram, omeprazol, etc.), entre otros. Por el contrario, estos factores ejercen efectos mínimos sobre la conjugación. En estas situaciones es preferible utilizar las benzodiazepinas que se metabolizan directamente mediante conjugación (lorazepam, oxazepam y temazepam). La enfermedad renal es irrelevante en lo que a la disponibilidad de las benzodiazepinas se refiere.

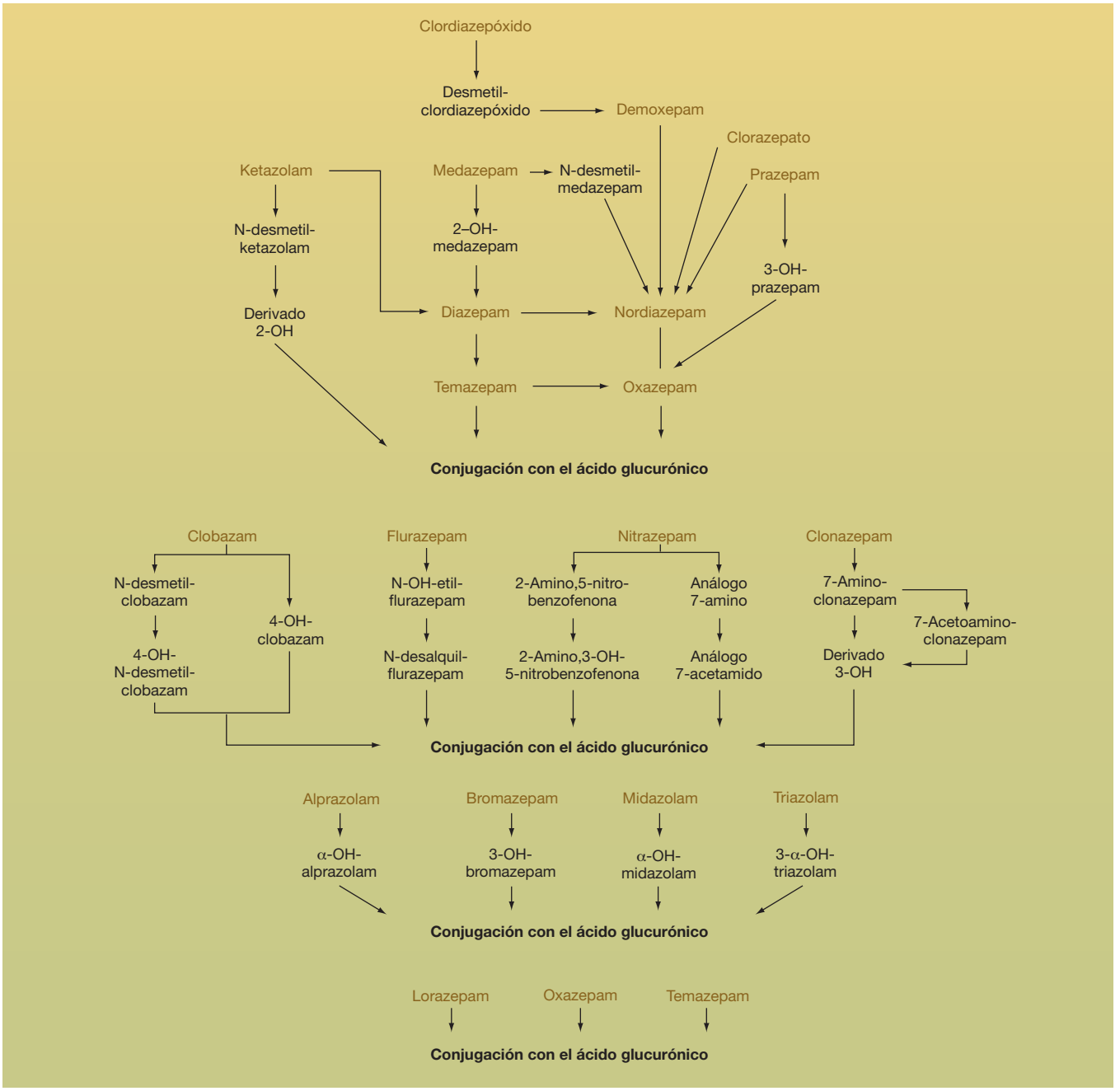


Figura 27-5. Vías metabólicas de las principales benzodiazepinas.

De acuerdo con todo ello, se ha establecido una división clásica entre benzodiazepinas de acción corta, intermedia y prolongada (tabla 27-1). En principio, esta clasificación se ha establecido según el valor de la semivida de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo, no debe ser éste el único criterio que debe tenerse en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima de un valor umbral, y éste se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución (fig. 27-4).

La clasificación propuesta sirve más para diferenciar los efectos agudos inducidos por una dosis única por vía oral y a tiempo fijo, como sucede con la actividad hipnótica (v. apartado II), que para valorar una acción crónica como es la ansiolítica.

En *tratamientos continuados*, la semivida condiciona el ritmo de administración y el tiempo que debe transcurrir hasta que se obtienen los niveles estables. En el caso de ben-

Tabla 27-1. Características farmacocinéticas de las benzodiazepinas

	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad relativa
De acción corta					
Midazolam	0,3	1,3-3,1	50,2	96	1,54
Triazolam	1,2	2,2		77	0,64
De acción intermedia					
Alprazolam		6-20		70	0,54
Bromazepam	1	10-20		70	0,24
Flunitrazepam	1	15-30		78	0,31
Ketazolam		6-25		96	—
Lorazepam	1-2	9-22	0,7-1	85	0,48
Lormetazepam	1-2	8-10			0,22
Nitrazepam	1	18-31	1,5-2,7	86	0,29
Oxazepam	2-4	4-13	0,6	90	0,45
De acción larga					
Clobazam	1-4	9-30		87-90	0,40
Clorazepato[a]	0,9	24-60		82	—
Clordiazepóxido	1-4	6-28	0,2-0,6 14-95	94-97	—
Diazepam		20-100[b]	0,9-2	96-98	1,00
Flurazepam	1		3-4		—
Medazepam	1-2	1-2[c]		98-99	—
Nordiazepam		40-100	0,9-1,2	97,6	0,79

[a] Como N-desmetildiazepam.
[b] Su metabolito N-desalquilflurazepam tiene $t_{1/2\beta}$ de 51-100 h.
[c] Sus numerosos metabolitos activos tienen semivida larga.

zodiazepinas con semivida prolongada, como el diazepam, la actividad ansiolítica será creciente hasta que se alcance el nivel máximo estable tras varios días de administración (fig. 27-6). Existe el peligro de acumulación y si el aumento de niveles es excesivo, aparecerán otros fenómenos como sedación, miorrelajación y sueño.

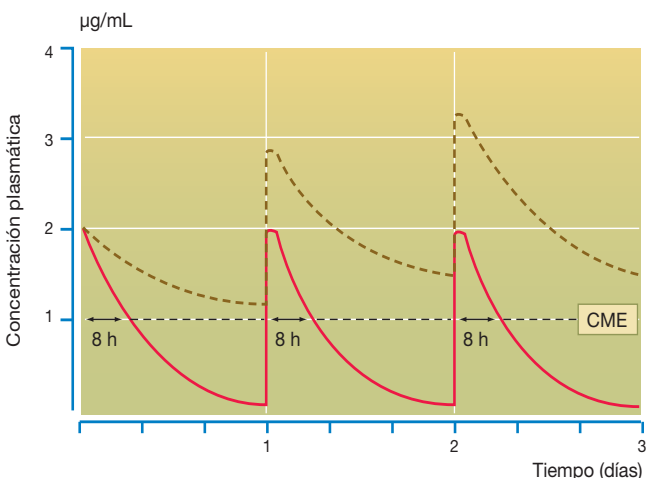


Figura 27-6. Perfil teórico de la concentración plasmática de dos benzodiazepinas con semividas de eliminación diferentes; línea continua: 6 h; línea discontinua: 24 h; CME: concentración mínima eficaz. Si se trata de un efecto hipnótico, éste no debe durar más de 8 h.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motóricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida; alteran la capacidad para conducir vehículos. Pueden producir amnesia anterógrada, es decir, limitada a hechos que suceden después de la inyección. Más que a alteraciones en la percepción, se debe a alteraciones en los procesos de consolidación y almacenamiento. Las benzodiazepinas más potentes, como el lorazepam, tienen un potencial más elevado de producir amnesia.

En ocasiones pueden producir conducta agresiva u hostil, por desinhibición, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Con preparados de acción corta pueden aparecer a veces fenómenos ansiosos de rebote al cesar el efecto del fármaco; en estos casos se emplearán productos de acción larga.

Por vía intravenosa rápida pueden desencadenar hipotensión y depresión respiratoria, pero su capacidad letal es muy pequeña. El peligro aumenta si se asocian a otros depresores del SNC: alcohol, anestésicos u opiáceos.

En caso de intoxicación aguda está indicada la administración de un antagonista, como el flumazenil, a la dosis de 0,2-4 mg.

No está suficientemente aclarado si el diazepam presenta cierta acción teratógena en forma de labio leporino, pero es prudente evitar su administración en el primer trimestre del embarazo. En raros casos pueden producir reacciones dérmicas, hematológicas y hepáticas.

Las interacciones de carácter farmacodinámico son frecuentes cuando se asocia benzodiazepinas a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc.

Desde un punto de vista farmacocinético, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. En general no se han demostrado fenómenos de autoinducción.

6. Tolerancia y dependencia

Se produce tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes, lo que se aprecia mejor cuando se administran dosis altas durante un tiempo prolongado. La tolerancia es cruzada con la del alcohol y otros sedantes. Pueden provocar también dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia que se instaura lentamente tras la supresión del fármaco. La sintomatología del cuadro es tal que en muchos casos resulta difícil diferenciar si se trata de una recaída del cuadro ansioso original o de la reacción por retirada. El *síndrome mayor* consiste en un cuadro de delirio, alucinaciones, confusión y convulsiones. El *síndrome menor* cursa con ansiedad, insomnio, despersonalización, alteraciones sensoriales y sintomatología somática: palpitaciones, hiperventilación, intestino irritable, etc. El cuadro es tanto más intenso cuanto mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongado el tratamiento. Aproximadamente, el 35% de los pacientes tratados con benzodiazepinas durante más de 4 semanas desarrollan dependencia física. Las benzodiazepinas que presentan mayor potencial de dependencia (en términos de gravedad y latencia del síndrome de abstinencia) son las de mayor potencia y menor semivida de eliminación. La prescripción de dosis bajas y en administración intermitente minimiza considerablemente el problema de la tolerancia y la dependencia. En todo caso, es recomendable no prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas para el insomnio (v. apartado II). La tolerancia al efecto ansiolítico se desarrolla más lentamente que para el efecto hipnótico, pero no hay acuerdo en cuanto a la duración máxima recomendada de tratamiento. Estudios clínicos sugieren que el uso prolongado durante años de benzodiazepinas no sólo no controla sino que incluso puede agravar el estado ansioso. Otros estudios, en cambio, no observan tolerancia al efecto ansiolítico ni escalada de la dosis tras 1 año de tratamiento.

7. Aplicaciones terapéuticas de las benzodiazepinas

7.1. Actividad ansiolítica

El consumo de benzodiazepinas como ansiolíticos es muy elevado. La identificación de términos como «tensión» o «estrés» y su implicación no siempre justificada en la patogenia o en la expresión de enfermedades orgánicas han estimulado su empleo a menudo excesivo. La propia estructura sanitaria, que volatiliza la relación entre médico y paciente, incita a sustituir la cálida y pausada aproximación personal por la fría prescripción de una pastilla.

La principal ventaja clínica de las benzodiazepinas como ansiolíticos es la inmediatez de la respuesta en contraposición con el efecto retardado de la buspirona y los antidepresivos. Prácticamente todas las benzodiazepinas presentan la misma eficacia, pero el modo de utilizarlas varía en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante. Por eso es preciso ajustar el tipo de benzodiazepina y su dosis a la forma clínica y la gravedad del cuadro ansioso. En la ansiedad moderada, esporádica o reactiva no son más útiles que el placebo. Son eficaces en los trastornos de *ansiedad generalizada* que se manifiestan como una preocupación permanente sin causa clara, con síntomas psicológicos o somáticos intensos, aprensión, agitación e insomnio que alteran la vida del individuo. Los *estados de pánico* pueden ceder con ansiolíticos, particularmente alprazolam, aunque el tratamiento de elección lo constituyen los antidepresivos. Se afirma que el alprazolam tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas. Las *fobias específicas* no responden al tratamiento farmacológico. La *fobia social generalizada* puede responder a benzodiazepinas como clonazepam o alprazolam, aunque la terapia de primera línea son los antidepresivos. En el trastorno de *estrés postraumático* son poco eficaces; lo mismo sucede en el *trastorno obsesivo-compulsivo,* aunque algunos ensayos indican que el clonazepam podría constituir una alternativa para los casos resistentes a antidepresivos.

En cuanto al tipo de benzodiazepinas, con las de acción corta o media hay menos peligro de sedación (si la dosis no es elevada) y de acumulación, pero hay que administrarla dos o tres veces al día si se quiere mantener permanente el efecto ansiolítico. Con las de acción prolongada basta una sola dosis al día, pero se tardará de 6 a 10 días en alcanzar el nivel estable (fig. 27-6). En el anciano, la enfermedad hepática o en pacientes tratados con fármacos que reducen el metabolismo oxidativo están indicadas las benzodiazepinas de eliminación rápida.

7.2. Actividad hipnótica

Se desarrolla en el apartado II de este capítulo.

7.3. Actividad anticonvulsivante

El fármaco más utilizado es el diazepam, probablemente porque, dada su liposolubilidad, alcanza con gran rapidez las

altas concentraciones cerebrales requeridas, pero, por la misma razón, las concentraciones suelen descender con relativa rapidez, por lo que es necesario repetir las dosis aun habiendo alcanzado concentraciones plasmáticas muy por encima de las hipnóticas. Su dosificación (en cantidad y ritmo) depende de la gravedad y del tipo de convulsiones. En el *tétanos* se empieza con 0,1-0,3 mg/kg por vía intravenosa, a razón de 2,5 mg/min, hasta una dosis total diaria que oscila en el adulto de 0,7 a 7 mg/kg/día, y en el niño de 4 a 10 mg/kg/día. Puede ser necesario recurrir además a fármacos curarizantes. Dada la lógica acumulación del diazepam y sus metabolitos, una vez suspendida la medicación, la sobresedación persistirá durante varias semanas.

En el *status epilepticus,* la dosis de diazepam es de 10 mg por vía intravenosa en el adulto, administrados durante 5 min; en niños de más de 5 años, 1 mg por vía intravenosa cada 2-5 min hasta un máximo de 10 mg; en menores de 5 años, la mitad de la dosis anterior. El clonazepam (v. cap. 29) es también útil en dosis de 1-4 mg.

En la *preeclampsia* se emplea diazepam, 2,5-5 mg, cuatro veces al día para mantener suficiente sedación. En la eclampsia, se administran 5 mg por vía intravenosa, que se pueden repetir dos veces hasta conseguir una buena acción hipnótica.

7.4. Distonías y discinesias

Se emplean tanto en las idiopáticas como en las provocadas por fármacos (p. ej., neurolépticos) (v. cap. 31).

7.5. Espasmos musculares

Si son secundarios a esguinces, traumatismos o inflamaciones, suele bastar un analgésico antiinflamatorio y calor local. En la espasticidad de origen neurológico, la eficacia es limitada (v. cap. 30).

7.6. Medicación preanestésica e inducción

Véase el capítulo 28.

7.7. Alcoholismo agudo

Se emplean para tratar los síntomas agudos de abstinencia, como la excitación excesiva o las convulsiones. El fármaco más usado es el diazepam, a la dosis inicial de 10 mg por vía intravenosa, seguida de 5 mg cada 5 min hasta que el paciente se calme; posteriormente hay que mantener la vía oral. También se puede utilizar clormetiazol.

7.8. Terapia coadyuvante

Con frecuencia se considera que el cuadro de ansiedad, manifiesto o larvado, es causa de alteraciones físicas (cardiovasculares, digestivas, endocrinológicas y ginecológicas), y viceversa. En cualquier caso, hay una marcada tendencia a recurrir a las benzodiazepinas, y de hecho su prescripción es mucho más abundante en la consulta del médico general que en la del psiquiatra. La prescripción sistemática de ansiolíticos como coadyuvantes en el tratamiento de patologías consideradas psicosomáticas o en la ansiedad asociada a patología somáticas no está justificada.

8. Antagonistas de las benzodiazepinas

El **flumazenilo** es el primer antagonista benzodiazepínico introducido en el arsenal terapéutico. Se trata de un agonista parcial con una mínima actividad intrínseca, de forma que a dosis muy elevadas se pone de manifiesto cierta acción anticonvulsivante, mientras que en otros estudios muestra una pequeña acción de tipo agonista inverso.

Su absorción por vía oral es buena, pero está sometido a un importante primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad por esta vía es inferior al 15%. Por vía intravenosa alcanza el cerebro rápidamente ($t_{máx}$ de 5-10 min). Se metaboliza en su totalidad, y su semivida de eliminación es inferior a 1 h, por lo que la duración del efecto antagonista no llega a 4 h.

Su principal utilidad terapéutica radica en la práctica anestésica, para revertir la sedación provocada por benzodiazepinas. Asimismo puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de la intoxicación benzodiazepínica y para su tratamiento. La dosis habitual es de 0,3 a 2 mg por vía intravenosa. Dado que la eliminación del flumazenilo es más rápida que la de las benzodiazepinas, puede producirse la recurrencia del efecto depresor de éstas.

Varios estudios han demostrado la eficacia del flumazenilo para mejorar la sintomatología propia de la *encefalopatía hepática* tanto en pacientes con insuficiencia hepática crónica o fallo hepático fulminante.

C. OTROS ANSIOLÍTICOS

1. Azaspirodecanodionas

Representan un grupo de ansiolíticos cuyo principal representante es la **buspirona** (fig. 27-2), junto con la **gepirona** y la **ipsapirona.**

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Su perfil farmacológico es distinto al de las benzodiazepinas, pues su mecanismo de acción no está vinculado al receptor GABA y carecen de acciones hipnótica, anticonvulsivante y miorrelajante. Más que sedación producen insomnio. No alteran la memoria ni provocan trastornos cognitivos o psicomotores. No interactúan con el alcohol ni otros depresores del SNC. No se ha descrito el desarrollo de dependen-

cia física y abstinencia; además, pueden producir disforia, por lo que son fármacos que no incitan al abuso. Su eficacia ansiolítica es similar a la de las benzodiazepinas, pero su principal inconveniente es la lentitud con que comienza su actividad terapéutica, ya que la acción ansiolítica tarda hasta 2 semanas en instaurarse. Los pacientes tratados previamente con benzodiazepinas no se sienten igual de aliviados por la buspirona. Este fenómeno podría tener relación con la existencia en estos pacientes de sintomatología de abstinencia a las benzodiazepinas. La buspirona no presenta tolerancia cruzada con las benzodiazepinas, por lo que carece de utilidad para prevenir o tratar dichos síntomas. Esta falta de sensibilidad a la buspirona se podría evitar comenzando el tratamiento 2-3 semanas antes de iniciar la retirada de las benzodiazepinas.

Funcionalmente, la buspirona y sus derivados se comportan como agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, pero su efecto final sobre la transmisión serotoninérgica no está aclarado por completo. La interacción con receptores presinápticos disminuiría la actividad de las neuronas serotoninérgicas, pero estos fármacos también son capaces de actuar sobre receptores postsinápticos, bien como agonistas, bien como antagonistas. El balance global entre los efectos facilitadores e inhibidores sobre la transmisión 5-HT podría variar en las diferentes áreas cerebrales. En lo que a las estructuras relacionadas con la ansiedad se refiere, se ha demostrado que la buspirona, por una acción presináptica, disminuye la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafe y, por lo tanto, su influencia sobre el sistema septo-hipocámpico y amígdala. Asimismo, debido a su interacción con receptores postsinápticos, inhibe directamente la actividad de la formación hipocámpica. Sin embargo, de forma similar a lo que sucede con los antidepresivos, el efecto ansiolítico de los agonistas parciales 5-HT_{1A} se desarrolla de forma gradual a lo largo de semanas. Esto sugiere que se requiere una modulación crónica de los receptores 5-HT para que se manifieste la actividad terapéutica. Se propone que el antagonismo sostenido de la acción de la serotonina permitiría el incremento hasta valores normales del número de receptores $5HT_{1A}$ somatodendríticos presinápticos y, por lo tanto, se recuperarían los niveles normales de serotonina.

La buspirona también se une con baja afinidad con receptores dopaminérgicos D_2 sobre los que ejerce acciones tanto agonistas como antagonistas.

1.2. Características farmacocinéticas

La buspirona se absorbe con rapidez en el aparato digestivo ($t_{máx}$ de 30-60 min), con un importante primer paso hepático que reduce de forma considerable su biodisponibilidad. Se une a proteínas en el 95%. Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante reacciones de oxidación (N-desalquilación, hidroxilación) y conjugación, originándose metabolito activos, la N-desmetilbuspirona y la 6-hidroxibuspirona. Tiene una semivida de 3-4 h. La farmacocinética de la buspirona no parece sufrir alteraciones en la población geriátrica. Las dosis habituales son de 20-30 mg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día. El comienzo de la ansiólisis tarda 1-2 semanas en aparecer y el máximo beneficio terapéutico no se alcanza hasta las 4-6 semanas de tratamiento.

1.3. Reacciones adversas

La principal ventaja de estos fármacos con respecto a las benzodiazepinas es la menor incidencia de efectos secundarios. Pueden producir cierta sensación de mareo, vértigo, cefalea, sudor, inquietud, nerviosismo, parestesias y náuseas, que tienden a remitir al continuar el tratamiento. Por encima de 20 mg aumenta la probabilidad de que aparezcan síntomas disfóricos que pueden llevar al abandono del tratamiento; se ha descrito incluso la aparición de pensamientos suicidas. Pueden aparecer reacciones hipertensivas cuando se asocia buspirona con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). La buspirona incrementa las concentraciones plasmáticas de haloperidol, por lo que se desaconseja su asociación. No potencia la acción depresora del alcohol.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Su principal indicación terapéutica en este momento es el trastorno de ansiedad generalizado. También se ha confirmado su actividad antidepresiva independiente de su acción ansiolítica, a la dosis de 15-90 mg/día. Carece de eficacia en los trastornos de pánico y en la fobia social. La buspirona está particularmente indicada en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y en pacientes en los que la disminución de las habilidades psicomotoras pudiera suponer un riesgo (conductores profesionales, manipuladores de maquinaria, etc.).

2. Fármacos con acción antidepresiva

Se ha producido un cambio sustancial en el modo de abordar la terapia de la mayoría de los trastornos que cursan con ansiedad señalados en el apartado I, 1; el tratamiento de elección en muchos de ellos se basa en la utilización de fármacos antidepresivos. Los **antidepresivos tricíclicos,** el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina **(venlafaxina),** los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT **(paroxetina, fluoxetina, citalopram, etc.)** y los IMAO muestran una variada y buena eficacia ansiolítica en diversos cuadros de ansiedad (tabla 27-2). Cuando se instaura un tratamiento con antidepresivos, se han de tener en cuenta los siguientes factores: *a)* conviene comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible e ir incrementándola paulatinamente hasta alcanzar la dosis óptima tolerada; *b)* si no se produce mejoría en el curso de 12 semanas debe valorarse un cambio de antidepresivo o de estrategia terapéutica; *c)* el retraso en el comienzo del efecto y la exacerbación inicial de la sintomatología ansiosa constituyen un problema; *d)* cuanto mayor es la dosis ini-

Tabla 27-2. Eficacia de los diferentes grupos farmacológicos en los trastornos de ansiedad[a]

	Trastorno de pánico	Fobia social	Trastorno de estrés postraumático	Trastorno de ansiedad generalizada	Trastorno obsesivo-compulsivo
Anticonvulsivantes	+	+	+	–	?
Antidepresivos tricíclicos	++	+	+	++	++ Sólo clorimipramina
Benzodiazepinas	++	+	+	++	+
β-bloqueantes	–	–	?	D	D
Buspirona	–	?	?	++	?
Inhibidores de la monoamino-oxidasa	++	++	+	+	?/–
Inhibidores recaptación 5-HT	++	++	+	+	++

+: eficacia parcial; ++: eficacia manifiesta; –: carencia de eficacia; ?: datos contradictorios; D: eficacia desconocida.
[a] Modificado de Argyropoulos et al., 2000; Gorman et al., 2002.

cial más grave es este problema, por lo que puede ser de utilidad la asociación inicial de alprazolam o clonazepam; *e)* no siempre está claro el período durante el que debe mantenerse el tratamiento con antidepresivos; *f)* no se ha descrito el desarrollo de tolerancia a la acción ansiolítica de los antidepresivos tras tratamientos prolongados, pero pueden provocar un síndrome de retirada si el tratamiento se interrumpe de forma brusca, y *g)* la sintomatología típica consiste en vértigos, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias, ansiedad, agitación, irritabilidad, insomnio, etc., que desaparecen de forma espontánea al cabo de unas semanas.

En el *trastorno de ansiedad generalizada* la paroxetina y la venlafaxina de liberación prolongada han demostrado tener una eficacia similar a la de las benzodiazepinas y superior a la de la buspirona, de modo que estos antidepresivos se consideran de elección para el tratamiento a largo plazo de la ansiedad generalizada. No está claro el período durante el cual debe mantenerse el tratamiento. Los IMAO son ineficaces para el tratamiento de la ansiedad generalizada.

En los *trastornos de pánico,* debido a la eficacia demostrada y al perfil de efectos secundarios más favorable, los inhibidores de la recaptación de 5-HT constituyen el tratamiento de primera línea. Hay una buena respuesta tanto en la frecuencia e intensidad de los ataques de pánico, como de los síntomas de agorafobia y de ansiedad anticipadora entre ataques. Las dosis eficaces son algo superiores a las utilizadas para el tratamiento de la depresión. Se necesitan 2,5-20 mg/día de fluoxetina, 40-50 mg/día de paroxetina o 75 mg/día de venlafaxina. Una vez alcanzada la dosis óptima, debe mantenerse el tratamiento durante al menos 6 meses.

El antidepresivo tricíclico imipramina tiene una eficacia similar que los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y constituyen el tratamiento alternativo a los inhibidores de la recaptación de serotonina. Aunque algunos pacientes responden a dosis muy pequeñas (10 mg/día) de imipramina, lo habitual es que se requieran dosis en el rango de 150 mg/día.

En los *trastornos obsesivo-compulsivos,* las mejores respuestas terapéuticas se obtienen con clorimipramina (150-250 mg/día) y con los inhibidores de la recaptación de 5-HT (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina) a dosis superiores a las antidepresivas (p. ej., 60-80 mg/día de fluoxetina). En principio, no están indicados otros antidepresivos tricíclicos que no sea la clorimipramina, los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (venlafaxina) ni los IMAO.

Los trastornos obsesivo-compulsivos incrementan el riesgo de suicidio, lo que obliga a prestar especial atención a la aparición de ideación suicida, ansiedad, agitación etc. durante el período inicial del tratamiento antidepresivo, particularmente en jóvenes menores de 30 años y en pacientes con depresión comórbida. Cuando el tratamiento es efectivo, debe mantenerse como mínimo durante 12 meses antes de valorar la suspensión gradual del mismo. Hay que tener en cuenta que hay pacientes en los que los síntomas reaparecen transcurridos unos meses desde la retirada de tratamientos mantenidos incluso durante años. Algunos de ellos no recuperan una buen respuesta al reinstaurar el tratamiento.

El tratamiento de elección para la *fobia social* son los IMAO y los inhibidores de la recaptación de 5-HT a dosis elevadas. Éstos han desplazado a los IMAO como terapia de primera elección debido a sus ventajas en lo que a seguridad y tolerabilidad se refiere.

El tratamiento de alteraciones por *estrés postraumático* se basa fundamentalmente en terapias psicológicas. Sólo se realizará tratamiento farmacológico con antidepresivos (paroxetina, amitriptilina) cuando no sea posible la psicoterapia.

3. Otros fármacos

a) Los **antihistamínicos** como la **hidroxicina** poseen acción ansiolítica contrastada en los trastornos de ansiedad generalizada en tratamientos cortos. La acción ansiolítica está relacionada con su intensa acción sedante, por lo que no es bien tolerada. Su utilidad está limitada a los pacientes con personalidad proclive a la adicción, alcohólicos o pacientes que no responden a otros tratamientos. Están contraindicados en los trastornos de pánico.

b) Los **neurolépticos** en dosis diarias bajas tienen propiedades ansiolíticas; sin embargo, dados sus importantes efectos secundarios, incluida la discinesia tardía, debe restringirse su uso a los individuos que no responden a otra medicación, a los pacientes cuya ansiedad forma parte de un cuadro esquizofrénico y a ancianos que padecen primariamente agitación. También son de utilidad en pacientes con trastorno de estrés postraumático con sintomatología psicótica asociada. Están contraindicados en los trastornos de pánico.

c) Los **bloqueantes β-adrenérgicos** son útiles para controlar las *manifestaciones somáticas* de carácter adrenérgico (palpitaciones, sudoración, temblor, etc.) propias de la ansiedad. Su acción se limita a suprimir las manifestaciones somáticas sin interferir en los mecanismos cerebrales de la ansiedad; de hecho, los resultados son más evidentes para el médico que para el propio paciente. Cuando los signos clínicos de la ansiedad tienen un carácter vegetativo pronunciado, puede asociarse un bloqueante β a las benzodiazepinas, por ejemplo, el propranolol a dosis pequeñas (20-40 mg/día), si bien a veces es necesario llegar a los 200 mg/día.

e) **Anticonvulsivantes.** Constituyen una alternativa de tratamiento en diversas formas de ansiedad, aunque no siempre su eficacia está suficientemente sustanciada por ensayos clínicos controlados (tabla 27-2). Se han utilizado el ácido valproico, la carbamazepina, la gabapentina y la lamotrigina, a las dosis habituales que deben ser controladas mediante monitorización (v. cap. 28).

II. FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

A. INSOMNIO

1. Ciclo de sueño normal en el hombre

El sueño se caracteriza por ser un estado fácilmente reversible de disminución de la conciencia, la actividad motora y la capacidad de respuesta al medio ambiente.

Basándose en la información aportada por el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) de los músculos antigravitacionales es posible distinguir la vigilia, el sueño no REM (sin movimientos oculares rápidos u ortodoxo) y el sueño REM o con ensueños.

Durante la *vigilia tranquila* (con los ojos cerrados), el EEG muestra un ritmo alfa (8-12 Hz) que predomina en la corteza occipital. El EOG registra movimientos oculares lentos esporádicos y el EMG presenta una actividad de gran amplitud. En la *vigilia activa* (con los ojos abiertos), el ritmo alfa es sustituido por el ritmo beta (14-30 Hz) que se acompaña de movimientos oculares amplios y de duración variable junto con una actividad EMG de gran amplitud.

El *sueño no REM* se subdivide en cuatro etapas de profundidad creciente. En la *etapa 1,* el individuo pierde la conciencia y puede tener alucinaciones hipnagógicas. En el EEG, el ritmo alfa es sustituido por un ritmo theta (4-7 Hz) interrumpido por ondas espiculares hasta de 200 μV de amplitud. El EOG registra de forma esporádica movimientos oculares lentos y el EMG mantiene una amplitud que oscila entre intermedia y elevada. La *etapa 2* está definida por la presencia de husos de sueño y complejos K. El huso de sueño es un tren de ondas con una frecuencia de 12-14 Hz y una duración de 0,5-1 s. El complejo K está constituido por una onda negativa de gran amplitud seguida, de forma inmediata, por una onda positiva. Durante la etapa 2 no se observan movimientos oculares y la actividad del EMG se encuentra reducida. Las *etapas 3* y *4* se caracterizan por ondas lentas de gran amplitud (ondas delta con una frecuencia de 0,5-2 Hz y una amplitud de 75-150 μV). Cuando el 20-50% de una fase de registro EEG está ocupada por ondas delta, ésta se clasifica como etapa 3. En cambio, cuando más del 50% de una fase contiene ondas delta, se la considera etapa 4. Ambas etapas constituyen *el sueño con ondas lentas.* Durante él, los movimientos oculares están ausentes y el EMG tiene una amplitud muy pequeña.

En el *sueño REM,* el EEG muestra un trazado de bajo voltaje que se asemeja al observado durante la etapa 1. Periódicamente aparecen ondas «en diente de sierra» asociadas a movimientos oculares rápidos y en oposición de fase. El tono muscular está abolido, aunque periódicamente se registran pequeñas contracciones de los músculos faciales y de los miembros.

Cuando una persona comienza a dormir, su sueño transcurre sucesivamente por las etapas 1, 2 y 3 hasta alcanzar la etapa 4. Esta etapa se mantiene durante 30-50 min, retornando luego el sueño a las etapas 3 y 2. A los 80-90 min de haber comenzado el sueño no REM, aparece el primer período REM. La alternancia entre el sueño no REM y el sueño REM se repite cuatro o cinco veces durante la noche, teniendo cada uno de esos ciclos una duración de alrededor de 90 min. Un adulto joven permanece el 4-5% de la noche (8 h) en la etapa 1, el 46-50% en la etapa 2, el 6-8% en la etapa 3, el 10-16% en la etapa 4 y el 20-28% en el sueño REM.

2. Formas de insomnio

El término insomnio posee diferentes significados dependiendo del contexto y de la perspectiva. Así: *a)* constituye un síntoma en la depresión mayor o el trastorno de ansiedad generalizada; *b)* tiene carácter de enfermedad en el insomnio primario en el que no existe una afección médica o neuropsiquiátrica que pueda explicar el trastorno del sueño; *c)* es una queja en personas que tienen una percepción inadecuada de la duración de su sueño, y *d)* es la secuela de otra enfermedad, como el insomnio postraumático que se presenta después de un traumatismo craneoencefálico.

El insomnio, a los fines de su diagnóstico y tratamiento, se caracteriza por la existencia de trastornos nocturnos que incluyen una latencia prolongada para el comienzo del sueño (> 30 min), una disminución de su duración (< 5-6 h), numerosos despertares nocturnos (> 3 despertares), y eventualmente un despertar temprano en la madrugada con dificultad para conciliar el sueño. Esto se refleja durante el día por fatiga, somnolencia, irritabilidad y dificultad para la concentración y el desempeño psicomotor. La disminución en el estado de alerta o de vigilia puede ser causa de accidentes en el hogar o en el lugar de trabajo, disminución de la eficacia laboral, y constituir una carga financiera para la sociedad.

Los trastornos del sueño se caracterizan globalmente por la dificultad para el inicio y el mantenimiento del sueño, e incluyen: *a) las disomnias,* dentro de las cuales se incluyen los trastornos intrínsecos del sueño (insomnio psicofisiológico e insomnio idiopático), los trastornos extrínsecos del sueño (por higiene inadecuada del sueño, dependencia del alcohol etílico, los psicoestimulantes y los alucinógenos) y las alteraciones del sueño relacionadas con el ritmo circadiano (viaje a través de varios husos horarios o *jet lag,* síndrome de fase atrasada o de fase adelantada del sueño, o cambio frecuente en el turno de trabajo); *b) las parasomnias* (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos); *c) los trastornos del sueño asociados a afecciones psiquiátricas* (esquizofrenia, depresión mayor, distimia depresiva, ansiedad crónica generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y síndrome de estrés postraumático), y *d) los trastornos del sueño vinculados a afecciones neurológicas* (enfermedades cerebrales degenerativas, demencias, epilepsia de aparición durante el sueño y cefalea nocturna).

Teniendo en cuenta sus causas, puede distinguirse entre insomnio primario e insomnio secundario. El *insomnio primario* se caracteriza por la dificultad para iniciar o mantener el sueño o por la existencia de un sueño no reparador, que persiste durante por lo menos 1 mes y provoca un deterioro en las áreas familiar, social y ocupacional. Cuando el insomnio es provocado por otro trastorno del sueño, por una afección médica o neuropsiquiátrica, por un fármaco de uso clínico o por una droga de adicción, éste se considera un *insomnio secundario.* El insomnio primario se ve precipitado por un acontecimiento estresante (enfermedad, duelo, revés económico, etc.), que lleva al desarrollo de asociaciones que impiden que el paciente comience a dormir o mantenga un sueño adecuado. El 15% de los pacientes que consultan por una alteración de su sueño tiene insomnio primario, mientras que el 45% presenta un insomnio vinculado con una afección psiquiátrica (trastorno de ansiedad o depresión mayor).

3. Fármacos hipnóticos en la terapia del insomnio

El hipnótico ideal es un fármaco que acorta la latencia del sueño de forma rápida y predecible, mantiene el sueño por un período de 7 a 8 h, evita los despertares frecuentes, preserva la arquitectura del sueño (mantiene todas las etapas del sueño no REM y REM en sus porcentajes correctos). No genera efectos adversos inmediatos (horas de la mañana) o tardíos (semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento), no produce abuso, tolerancia ni dependencia física tras administración prolongada.

El análisis de la clasificación de los trastornos del sueño permite señalar que un fármaco hipnótico no está indicado en todas las formas de insomnio. Así, se ha observado una importante mejoría del insomnio vinculado al síndrome depresivo mayor, el síndrome esquizofrénico o la ansiedad crónica generalizada cuando el paciente recibe la medicación específica (antidepresiva, antipsicótica y ansiolítica) para ese tipo de afección psiquiátrica. Además, existen algunas formas de insomnio en las que los hipnóticos están contraindicados. En las situaciones clínicas en las que esté indicado administrar un hipnótico, el tratamiento se complementará con una buena «higiene» o «educación» del sueño y con terapias conductuales.

4. Hipnóticos derivados de la benzodiazepina, la ciclopirrolona y la imidazopiridina

Atendiendo a su *estructura química,* los hipnóticos actualmente utilizados se dividen en: *a)* benzodiazepinas: **triazolam, midazolam, temazepam, flunitrazepam** y **flurazepam;** *b)* ciclopirrolonas: **zopiclona** y su isómero S la **eszopiclona;** *c)* imidazopiridinas: **zolpidem,** y *d)* pirazolopirimidinas: **zaleplón** (fig. 27-7).

4.1. Características farmacocinéticas y sus consecuencias terapéuticas

Los hipnóticos con semivida de eliminación breve o intermedia se eliminan más rápidamente del organismo (tabla 27-3). En la práctica clínica, el término semivida de eliminación se confunde a veces con duración de acción. El comienzo y la duración de acción de un hipnótico se vinculan con su absorción, su paso al SNC y su unión al receptor BZD. Cuando se administra una dosis única de un hipnótico con semivida de eliminación breve, los principales determinantes de su comienzo de acción son su grado de absorción y su liposolubilidad. Un derivado con una semivida de eliminación prolongada, como es el caso del flurazepam, tiene también un comienzo de acción rápido, ya que se absorbe rápidamente y cruza sin dificultad la barrera hematoencefálica. La duración del efecto terapéutico del flurazepam es semejante a la de un derivado con semivida de eliminación intermedia (p. ej. temazepam), ya que el fármaco se redistribuye en gran parte fuera del SNC.

La semivida de eliminación de los hipnóticos, en especial de aquellos con una semivida intermedia o prolongada, adquiere relevancia clínica cuando se administran en forma frecuente y en intervalos regulares durante un período de semanas o meses. En estas circunstancias, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan de forma progresiva, llegando a un nivel estacionario en unas cinco semividas. Una vez logrado este nivel, y en caso de suspender la administración del hipnótico, serán necesarias cinco semividas para que se elimine el 90% del fármaco acumulado en el organismo. Por ello, un hipnótico con una semivida de eliminación prolongada requerirá un tiempo mayor para alcanzar el nivel estacionario y para eliminarse del organismo. Esta característica explica la mayor incidencia de efectos colaterales cuando se administran hipnóticos con semivida de

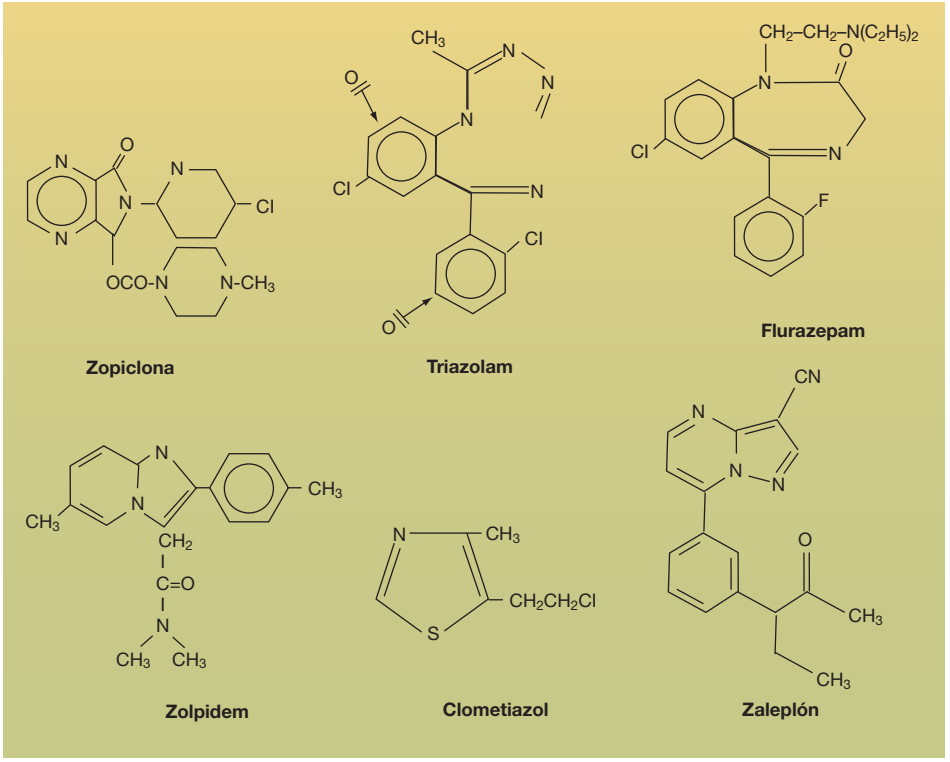


Figura 27-7. Estructura química de los principales hipnóticos.

eliminación prolongada, en comparación con los que se eliminan rápidamente.

En los ancianos se observan alteraciones de la farmacocinética de los hipnóticos derivados de la benzodiazepina, la ciclopirrolona y la imidazopiridina, lo cual en parte está vinculado a una disminución de la eficiencia funcional del sistema microsomal hepático, responsable de la degradación de esos fármacos.

Tabla 27-3. Características de los principales hipnóticos

Fármaco	Dosis habitual (mg)	Dosis en el anciano (mg)	Inicio de acción (h)	Duración de acción (h)	Metabolitos activos	Semivida (h)	Metabolismo	Efecto de la comida
Benzodiazepinas								
Brotizolam	0,25	0,125-0,25	1-2	6-10	No	5	Glucuronidación	No
Flurazepam	15-30	Evitar	1-2	10-20	Sí	75 (40-150)	CYP2D6/3A4	No
Loprazolam	1-2	0,5-1	0,5	7-8	Sí	8	CYP2D6/3A4	Sí
Lormetazepam	0,5-1,5	0,5	0,5	7-8	No	7,6	Glucuronidación	No
Midazolam	15	7,5	0,5-1	4-7	No	1,5-2,5	CYP2D6/3A4	No
Quazepam	7,5-15	Evitar	1-2	10-20	Sí	40 (25-79)	CYP2D6/3A4	No
Temazepam	15-30	7,5-15	1-2	6-10	No	8,8 (3,5-18,4)	Glucuronidación	No
Triazolam	0,125-0,25	0,125	0,25-0,5	2-5	No	2,5 (1,5-5,5)	CYP3A4	No
No benzodiazepinas								
Eszopiclona	2-3	1-2	0,5-1	5-8	No	6 (5-7)	CYP3A4/2E1	Sí
Zaleplón	5-10	5	0,25-05	2-4	No	1 (0,9-1,1)	Aldehido oxidasa	Sí
Zolpidem	5-10	5	0,25-05	3-8	No	2,5 (1,4-4,5)	CYP3A4	Sí
Zolpidem CR	6,25-12,5	6,25	0,25-05	3-8	No	2,8 (1,6-4,1)	CYP3A4	Sí
Zopiclona	7,5	3,75	0,5-1	5-8	Sí	3,5-6	CYP3A4/2E1	Sí
Agonista melatonina								
Ramelteón	8	8	0,25-05	6-8	Sí	2 (1-2,6)	CYP1A2	No

4.2. Efecto de los hipnóticos sobre las etapas del sueño

Los hipnóticos benzodiazepínicos, junto con la zopiclona y el zolpidem, provocan, tras su administración por vía oral, una disminución de la latencia para el comienzo del sueño no REM, del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño, del tiempo total de vigilia y del número de despertares (tabla 27-4). La disminución de la vigilia se corresponde con un aumento del tiempo total de sueño y de la eficiencia del sueño. El único efecto evidente del zaleplón es la disminución de la latencia para el comienzo del sueño.

Los derivados benzodiazepínicos provocan una disminución de la etapa 1 y una abolición de las etapas 3 y 4 (sueño con ondas lentas), mientras que la etapa 2 del sueño no REM aumenta de forma significativa. La zopiclona y el zolpidem incrementan también la duración de la etapa 2; el sueño con ondas lentas que, como se ha mencionado, se encuentra disminuido en los pacientes con insomnio, no sufre posteriores descensos durante la administración de zopiclona o zolpidem de acuerdo con el análisis visual. Sin embargo, el análisis espectral del EEG de pacientes con un insomnio primario crónico que estaban siendo medicados con zolpidem permitió observar un incremento de la actividad delta (correspondiente a las ondas lentas) durante la primera parte de la noche. El sueño REM sufre pocas modificaciones tras la administración de dosis terapéuticas de los diferentes hipnóticos. En cambio, la latencia para la aparición del primer período REM aumenta de forma significativa durante la administración de derivados benzodiazepínicos. Por otro lado, el zaleplón no modifica la duración de las etapas del sueño (tabla 27-4).

Puede concluirse que los derivados benzodiazepínicos provocan un sueño que difiere del fisiológico por la ausencia de las etapas 3 y 4. En cambio, la zopiclona, el zolpidem y el zaleplón tienden a respetar en un mayor grado la arquitectura normal del sueño.

4.3. Consideraciones clinicoterapéuticas

Si se considera el insomnio de acuerdo con su duración, puede señalarse que:

a) En el *insomnio transitorio* puede ser necesaria la administración de un hipnótico con semivida de eliminación breve. Están indicados el midazolam (7,5 mg), el triazolam (0,125 mg), el brotizolam (0,25 mg), el zolpidem (5,0 mg) o la zopiclona (3,75 mg) durante un período no superior a 3 días.

b) En el *insomnio de corta duración* es particularmente importante una buena «higiene» del sueño (incrementar la actividad física durante las horas de la tarde, evitar las situaciones mentalmente estimulantes, regularizar el horario de ir a la cama, evitar las siestas, restringir el consumo de café, té, bebidas de «cola» y alcohol, así como comidas copiosas, y levantarse por la mañana siempre a la misma hora), a la que podrá asociarse un hipnótico con una semivida de eliminación breve. El tratamiento no se prolongará más allá de 3 semanas.

c) En pacientes con un *insomnio de larga duración o crónico* es necesaria una evaluación exhaustiva desde el punto de vista médico-psiquiátrico. Cuando se diagnostica una afección psiquiátrica, la administración de fármacos específicos (antidepresivos, antipsicóticos o ansiolíticos) resultará en una mejoría del cuadro clínico, incluyendo el insomnio. Si es necesario, podrá asociarse un hipnótico con semivida de eliminación breve. La situación es similar cuando existe una afección neurológica (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia) o médica (cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal, endocrina, reumática, neoplásica, reumática o de transmisión sexual). Igualmente, se deberá tener presente que numerosos fármacos (metilxantinas, antidepre-

Tabla 27-4. Efectos de fármacos hipnóticos sobre los parámetros del sueño en pacientes con un insomnio crónico

Variable	Benzodiazepinas	Zopiclona	Zolpidem	Zaleplón
Inducción del sueño				
Latencia para el comienzo de la etapa 2	Disminución	Disminución	Disminución	Disminución
Mantenimiento del sueño				
Número de despertares	Disminución	Disminución	Disminución	Sin cambios
Tiempo de vigilia posterior al comienzo del sueño	Disminución	Disminución	Disminución	Sin cambios
Tiempo total de sueño	Aumento	Aumento	Aumento	Sin cambios
Eficiencia del sueño	Aumento	Aumento	Aumento	Sin cambios
Estructura del sueño				
Etapa 2	Aumento	Aumento	Aumento	Sin cambios
Sueño con ondas lentas (etapas 3 + 4)	Disminución	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Sueño REM	Disminución	Disminución	Sin cambios	Sin cambios
Administración prolongada				
Tolerancia	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Supresión brusca del tratamiento				
Rebote del insomnio	Presente	Presente	Ausente	Ausente
Síndrome de abstinencia (dependencia)	Presente	Ausente	Ausente	Ausente

sivos, antiepilépticos, antihipertensivos, corticoides, tiroxina, etc.) también pueden interferir con el sueño.

Cuando el insomnio crónico no está vinculado a una afección psiquiátrica, como es el caso del insomnio primario, se realizará un tratamiento que incluirá medidas capaces de mejorar la «higiene» del sueño y terapias psicológicoconductuales (relajación muscular progresiva, biorretroalimentación y electrosueño). Se utilizará también un hipnótico con una semivida de eliminación breve por un período no mayor a 3-4 meses. Los pacientes que no respondan al tratamiento deberán ser evaluados en una clínica especializada en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño.

4.4. Situaciones en que los hipnóticos están contraindicados o deben administrarse con precaución

Los hipnóticos están *contraindicados* en pacientes: *a)* cuyo trastorno del sueño está vinculado a la existencia de *apneas* del sueño de tipo central, obstructivo o mixto, porque los hipnóticos y, en general, los derivados benzodiazepínicos aumentan la frecuencia de aparición y la duración de los episodios de apnea durante el sueño; *b)* alcohólicos crónicos, dado que el alcohol etílico potencia el efecto de los hipnóticos y reduce su margen de seguridad; el diazepam, en cambio, está indicado para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohólico crónico, y *c)* la mujer embarazada, en especial durante el primer trimestre, por el riesgo de una embriopatía.

Los hipnóticos deben administrarse con *precaución* en: *a)* pacientes de edad avanzada, dado que metabolizan y excretan más lentamente los hipnóticos, lo que lleva a un aumento de la incidencia de efectos colaterales incluyendo trastornos en las esferas cognitiva y motora, ataxia y alteraciones de la memoria reciente; en el paciente de edad avanzada debe reducirse la dosis del hipnótico a la mitad o una tercera parte de la dosis que se indica a un adulto joven; se tendrá la misma precaución de reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal; *b)* pacientes que roncan intensamente o que presentan afecciones respiratorias (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), porque en ellos es más frecuente la apnea nocturna; *c)* pacientes con antecedentes de depresión o con tendencia a la autoadministración de psicofármacos, debido al riesgo de una intoxicación grave o a un intento de suicidio, y *d)* conductores de automóviles, pilotos, controladores del tráfico aéreo o ferroviario y operadores de máquinas potencialmente peligrosas, debido a la somnolencia diurna y a la disminución de capacidad de concentración que pueden provocar los hipnóticos.

4.5. Aspectos negativos de los hipnóticos vinculados a su administración prolongada

a) Tolerancia al hipnótico. La tolerancia al efecto hipnótico de los benzodiazepínicos aparece después de 1-2 meses de haber iniciado el tratamiento. La zopiclona, el zolpidem y el zaleplón no producen tolerancia (tabla 27-4).

b) Rebote del insomnio. La supresión brusca de la administración de benzodiazepinas puede originar la aparición de un rebote del insomnio. El rebote es frecuente, inmediato y de gran intensidad cuando se interrumpen bruscamente los derivados con semivida de eliminación breve (midazolam y triazolam). En el caso del zolpidem, la retirada brusca no provoca rebote sino una reaparición gradual de los síntomas por los cuales consultó el paciente; éstos son de igual gravedad y no retroceden en el tiempo, excepto que se reinstaure la medicación. Tampoco se ha descrito el desarrollo de farmacodependencia durante la administración prolongada de zolpidem (tabla 27-4). El rebote del insomnio descrito para los hipnóticos benzodiazepínicos se caracteriza por la reaparición brusca y temporal de los síntomas por los cuales consultó el paciente, de forma exacerbada: incremento de la latencia para el comienzo del sueño, del tiempo total de vigilia y del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño; disminuyen el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño (relación entre el tiempo que el paciente permanece en la cama y el tiempo en que duerme); además, y debido a los frecuentes despertares, el sueño está muy fragmentado. En el caso del triazolam, junto con el rebote del insomnio se ha apreciado un rebote de la ansiedad.

c) Síndrome de abstinencia. Puede sobrevenir al retirar bruscamente un hipnótico benzodiazepínico que se ha estado administrando de forma diaria durante semanas, meses o años. El síndrome se caracteriza por la aparición de síntomas nuevos, de intensidad variable, y puede persistir, si no se trata, durante varias semanas (tabla 27-4). Se analiza en el capítulo 33.

4.6. Empleo de los hipnóticos en el anciano

Se debe llamar la atención especialmente sobre el uso de hipnóticos por parte de pacientes ancianos con insomnio. En ellos es frecuente observar una disminución del metabolismo hepático y de la excreción renal de esos fármacos. Además, los ancianos a menudo tienen diversas afecciones y toman numerosos medicamentos. Ello lleva a que se incremente el número de interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas y de efectos adversos incluyendo la sedación y la hipotonía muscular con el riesgo de caídas y fracturas. Por ello, al paciente geriátrico se le prescribirá la mitad o una tercera parte de la dosis del hipnótico que se utilice en el adulto. Además, el incremento de la dosis se hará lentamente y utilizando la mínima cantidad posible.

5. Otros hipnóticos

5.1. Fármacos antidepresivos

La utilización de los antidepresivos en el tratamiento del insomnio ha aumentado notablemente en los últimos años. Los más utilizados son los antidepresivos tricíclicos de estructura terciaria por su acción sedante (amitriptilina, doxe-

pina), la trazodona y, la mirtazapina, cuyas características se explican en el capítulo 32. Al margen de la actividad antidepresiva, los fármacos indicados pueden tener una acción sedante directa que se explica por su acción antagonista de receptores 5-HT_2, H_1 y α_1.

Su indicación es muy clara cuando la causa del insomnio es la depresión y suele mejorar al aplicar el antidepresivo correspondiente. No obstante, sus efectos globales sobre el sueño pueden ser variados, como se indica en la tabla 27-5, destacando la reducción de sueño REM en el caso de los tricíclicos. Algunos antidepresivos pueden exacerbar los problemas del insomnio, especialmente los inhibidores selectivos, el bupropión y los que más inhiben la recaptación de noradrenalina. En ocasiones, la mejoría general puede depender más del sentimiento de bienestar y del humor experimentados durante el día. En el caso de los tricíclicos se ha de recordar su marcada acción anticolinérgica y aumento de peso. La mirtazapina no altera el sueño REM. La trazodona aumenta el sueño lento y no reduce el sueño REM, pero sólo se recomienda si hay depresión.

Los antidepresivos se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de los episodios de cataplexia que con frecuencia acompañan a la narcolepsia (v. más adelante) (tabla 27-5).

5.2. Clometiazol

Tiene acciones sedantes, hipnóticas y anticonvulsivantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento del *delirium tremens* y de los síntomas de abstinencia alcohólica, así como en estados de agitación y confusión del anciano, en fases de manía y en cuadros convulsivos (eclampsia). Tiene una semivida corta, pero se prolonga en el cirrótico. Puede producir farmacodependencia, incluida la dependencia fisiológica, por lo que no debe utilizarse durante períodos prolongados. La dosis como hipnótico en el anciano es de 500 mg por la noche, que puede aumentarse hasta 750 mg. En el *delirium tremens,* la dosis es de 6 g/día en cuatro tomas los dos primeros días, 5 g/día los tres siguientes y 2 g los cuatro últimos. La acción depresora es potenciada por otros depresores centrales.

5.3. Hidrato de cloral

El hidrato de cloral se convierte en el hígado, mediante una alcohol-deshidrogenasa, en tricloroetileno, que tiene propiedades hipnóticas. Poseen acción hipnótica y anticonvulsivante en convulsiones de diversa etiología, por mecanismos similares a los de los barbitúricos. Pero la relación entre dosis anticonvulsivante e hipnótica es menor que la de los hipnóticos. No tienen acción analgésica. La transformación de hidrato de cloral en tricloroetileno es muy rápida, sometiéndose al fenómeno de primer paso. La semivida del tricloroetileno es de unas 8 h. Por vía oral produce frecuentes molestias gástricas. A veces pueden aparecer pesadillas y son frecuentes los signos de depresión del SNC al día siguiente. La intoxicación aguda es similar a la de los barbitúricos. Provoca reacciones alérgicas con cierta frecuencia.

La dosificación del hidrato de cloral es de 1-2 g por vía oral; si se toma en solución, hay que utilizar leche o agua, nunca alcohol. En niños, la dosis es de 50 mg/kg, con un máximo de 1 g. Puede desplazar inicialmente a la warfarina y otros anticoagulantes orales de su unión a proteínas, incrementando su actividad. En días posteriores, provoca la transformación enzimática.

5.4. Antihistamínicos

La acción sedante de los antihistamínicos de primera generación (v. cap. 20), como son la **prometazina**, la **difenhidramina** y la **doxilamina**, es utilizada frecuentemente para uso hipnótico. La difenhidramina se administra a la dosis de 50 mg en adultos; la prometazina a la dosis de 25 mg en adultos y 15-25 mg en niños mayores de 2 años; la doxilamina a la dosis de 12,5-25 mg. Pueden quedar restos de sedación al día siguiente. Se produce tolerancia tras 1 o 2 semanas de empleo y todos ellos pueden interactuar con otros fármacos con acción sedante.

6. Melatonina

La melatonina es una hormona sintetizada y liberada por la glándula pineal. Se sintetiza a partir del triptófano y la serotonina (v. fig. 20-1), y la N-acetil transferasa (NAT) es la enzima que regula la velocidad de síntesis. Tanto la síntesis como la liberación presentan un ritmo circadiano: son estimuladas por la oscuridad e inhibidas por la luz. Durante el día, las células fotorreceptoras de la retina se encuentran hiperpolarizadas y en reposo, mientras que con la oscuridad se activan y estimulan la vía retino-hipotálamo-espino-pineal; el resultado final es la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones simpáticas que inervan la glándula pineal. La noradrenalina activa α_1 y β-adrenoceptores de los pinealocitos, cuya acción concertada se traduce en un aumento de AMPc y activación de la síntesis de la enzima NAT.

En la especie humana, el máximo de concentración de melatonina se alcanza entre 2 y 4 de la mañana. Los recién nacidos segregan muy poca melatonina; el ritmo se vuelve circadiano a partir de los 3 meses

Tabla 27-5. Efectos de los antidepresivos sobre el sueño

Fármaco	Continuidad del sueño	Sueño ondas lentas	Sueño REM
Antidepresivos tricíclicos	↓ a ↑[a]	→ a ↑	↓ a ↓↓↓
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	→ a ↓	→ a ↓	↓ a ↓↓
Trazodona, nefazodona	↑	→ a ↑	→ a ↑

↑: aumento; ↓: disminución; →: sin cambios.
[a] Según el tipo de tricíclico.

y se alcanzan los picos nocturnos máximos entre 1 y 3 años. En los adultos, las concentraciones diurnas y nocturnas oscilan entre 10 y 60 pg/ml, respectivamente. Debe tenerse en cuenta que el origen circadiano del ritmo es endógeno, por señales que se originan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; por lo tanto, los cambios de luz no originan el ritmo, pero lo modifican.

La melatonina actúa sobre dos tipos de receptores. El MT_1 es de alta afinidad (picomolar), está asociado a proteínas G y su activación inhibe la adenilil ciclasa; parece implicado en la regulación de la función retiniana y de los ritmos circadianos de diversas funciones, incluida la del sueño, y en la reproducción. El MT_2 es de menor afinidad (nanomolar) y está asociado a la hidrólisis de fosfoinosítidos. Del MT_1 se han clonado dos subtipos, el MT_{1a} y el MT_{1b}; el primero se expresa en la *pars tuberalis* de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático, mientras que el segundo lo hace en la retina y, en menor grado, en el cerebro. Además, la melatonina actúa a nivel intracelular mediante asociación con la calmodulina y de este modo puede interactuar con las enzimas diana adenilil ciclasa y fosfodiesterasa. Existen también receptores en tejidos periféricos: intestino, ovarios, vasos sanguíneos, etc.

En relación con el sueño, es evidente que el ritmo circadiano de liberación de melatonina en la pineal está sincronizado con las horas de sueño y que, cuando hay cambios de fase (por los vuelos intercontinentales o el trabajo), aparecen trastornos del sueño. La melatonina ha mostrado eficacia en los trastornos del sueño vinculados a una alteración del ritmo circadiano, incluyendo el viaje a través de varios husos horarios *(jet lag)*, el cambio frecuente en los turnos de trabajo *(shift work)* y el trastorno de retardo de fase (imposibilidad de conciliar el sueño antes de la madrugada, pero sin que la duración del tiempo total de sueño se encuentre disminuida). También resulta eficaz en los trastornos del sueño de las personas ciegas, donde su liberación sigue un curso libre y puede predominar durante las horas del día. En todas estas situaciones, administrada por vía oral a dosis de 2 a 3 mg 1 h antes de acostarse resincroniza el sueño.

La melatonina se ha administrado a dosis de 0,3 a 5 mg a pacientes adultos y ancianos con un insomnio primario crónico de carácter leve o moderado. Los pacientes recibieron la neurohormona 15, 30 o 120 min antes de acostarse, y fueron evaluados utilizando registros polisomnográficos, actigrafía de muñeca o cuestionarios de autoevaluación. Independientemente del método utilizado para monitorizar los efectos de la melatonina, ésta redujo en la mayoría de los casos la latencia para el comienzo del sueño y/o incrementó la duración del sueño y su eficacia. La melatonina fue más eficaz en los pacientes ancianos, aunque la mejoría del sueño no siempre estuvo correlacionada con niveles endógenos descendidos de la misma, antes del comienzo de su administración.

La biodisponibilidad oral es buena; a las dosis que se recomiendan en el momento actual (1-5 mg) producen en 1 h concentraciones plasmáticas que son de 10 a 100 veces mayores que las del pico máximo nocturno, para descender a los valores normales en 4-8 h. Dosis bajas (0,1-0,3 mg) administradas durante el día producen niveles que están dentro del intervalo normal nocturno. Se metaboliza con rapidez en el hígado por hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico o sulfúrico.

La melatonina puede producir otros efectos: hipotermia, reducción de LH y aumento de prolactina. Los β-bloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos y las benzodiazepinas suprimen su liberación endógena; no así la zopiclona ni el zolpidem.

El **ramelteón** es un agonista sintético de la melatonina, potente y selectivo para receptores MT_1/MT_2. A la dosis de 4 a 16 mg reduce la latencia del sueño y mantiene el tiempo total de sueño. No parece producir efectos sedantes, tolerancia, rebote, ni alteraciones psicomotoras al día siguiente. Es metabolizado por CYP1A2 (tabla 27-3).

B. OTRAS ALTERACIONES DEL SUEÑO

1. Narcolepsia

La narcolepsia se caracteriza por la importante sensación de sueño que se experimenta durante el día, a pesar de haber dormido profundamente durante la noche, y por la presencia de episodios diurnos de sueño irrefrenable que alteran la actividad ordinaria, a veces de modo grave. Con mucha frecuencia, los pacientes presentan crisis de cataplexia que consisten en episodios breves de debilidad muscular al reírse, al enfadarse y, en general, ante estímulos afectivos. Muestran una latencia muy breve para entrar en sueño, una latencia menor de la habitual para iniciar episodios de sueño REM, y un aumento en el número de estos episodios a lo largo de la noche.

Existe una importante asociación entre la narcolepsia humana y la presencia del alelo HLA DQB1*0602. Se considera que en la patogenia de la narcolepsia existe una intensa reducción del número de neuronas que producen el neuropéptido **hipocretina (orexina)** en el hipotálamo perifornical y lateral, las cuales proyectan al telencéfalo basal, sistema límbico y núcleos aminérgicos (noradrenalina, serotonina, histamina) del tronco cerebral que coordinan la alternancia de los estados de vigilia y de sueño.

2. Farmacología de la narcolepsia

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la narcolepsia se clasifican del siguiente modo: *a)* estimulantes anfetamínicos: ***d*-anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, mazindol**; *b)* estimulantes no anfetamínicos: **modafinilo**, y *c)* controladores de la cataplexia: **antidepresivos.**

2.1. Estimulantes anfetamínicos

Entre los fármacos **anfetamínicos,** en España sólo se utiliza la pemolina. Liberan catecolaminas, en especial la dopamina y la noradrenalina, inhiben su recaptación e inhiben la MAO (a dosis altas), pero probablemente el factor más importante sea que facilitan de la transmisión dopaminérgica. Afectan débilmente a la cataplexia.

Se ha de iniciar la dosificación lentamente y ajustada a las necesidades, con dosis muy personalizadas (tabla 27-6). Las dosis altas de preparaciones de liberación retardada sirven para mantenerse despierto todo el día; también se pueden emplear dosis más bajas o de derivados de acción más corta (metilfenidato) alternadas con «siestas».

Pueden producir cefalea, irritabilidad, nerviosismo, temblores, anorexia, palpitaciones, sudoración, así como molestias gastrointestinales. Es infrecuente la tolerancia. Pueden producir dependencia (v. cap. 33) y neurotoxicidad. La *d*-anfetamina se elimina en un 33% por la orina en forma activa, y la excreción es dependiente de pH, de modo que se elimina más en forma ácida. La metanfetamina es el producto más activo y potente y que el mejor penetra en el SNC. En otros países, el metilfenidato es el más popular; su acción dura 4-6 h. La pemolina se tolera mejor que las anfetaminas pero es menos eficaz y menos potente; se elimina en un 35-50% por la orina en forma activa y por su larga semivida (tabla 27-6) puede administrarse una sola vez al día. El mazindol es activo en la cataplexia.

2.2. Estimulantes no anfetamínicos

El **modafinilo** no tiene estructura anfetamínica, por lo que carece de sus efectos secundarios. Mejora la somnolencia durante el día sin afectar al sueño durante la noche. No modifica la cataplexia ni los síntomas REM anómalos.

En su acción se asocia la estimulación α_1-adrenérgica y la interacción 5-HT/GABA. Es posible que también contribuya una inhibición selectiva y de baja potencia de la recaptación de dopamina. Puede estimular la actividad de neuronas hipotalámicas que liberan orexina.

Se absorbe lentamente y los alimentos retrasan su absorción. La semivida de eliminación es de 9-14 h y se metaboliza casi en su totalidad. No provoca rebote de la hipersomnia (a diferencia de las anfetaminas) ni presenta síntomas simpaticomiméticos ni neurotóxicos, ni de tolerancia o abuso. Los pacientes se sienten menos irritables y agitados que con el consumo de anfetaminas. Su acción terapéutica plena tarda 1-2 meses en aparecer. Sus reacciones adversas suelen ser transitorias: puede producir taquicardia, molestias gastrointestinales y neurológicas (cefalea, nerviosismo, insomnio, excitación motora y euforia) (tabla 27-6).

2.3. Controlantes de la cataplexia

Los fármacos que se utilizan en la actualidad son los antidepresivos y el oxibato sódico.

Se han utilizado clásicamente los antidepresivos tricíclicos, especialmente la **imipramina, protriptilina** y **clomipramina,** y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina **(fluoxetina).** Aunque inhiben la recaptación de noradrenalina y de serotonina, parece que el efecto beneficioso se debe principalmente a la acción noradrenérgica. Por esta razón no son tan eficaces los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, si bien se recurre a ellos cuando los anteriores no son bien tolerados debido a sus abundantes reacciones adversas. No se tiene experiencia suficiente con los IMAO reversibles tipo A. La interrupción brusca de su administración produce una cataplexia de rebote e incluso estado catapléxico.

El **oxibato sódico,** de prescripción restringida por sus propiedades adictivas, se considera el fármaco de acción más efectiva. Es la sal sódica del ácido γ-hidroxibutírico (GHB), relacionado con GABA en el cual se transforma parcialmente, y con cuya biología mantiene estrecha relación. El GHB es un mediador natural que actúa en el SNC (v. cap. 25) por su interacción con receptores específicos GHB. Pero a dosis farmacológicas, el oxibato sódico actúa tanto sobre los receptores propios GHB como sobre los receptores $GABA_B$, y se considera que la mayor parte de la acción farmacológica es consecuencia de la acción sobre los receptores $GABA_B$. Su acción, por tanto, es múltiple: como tal interactúa con los receptores GHB y $GABA_B$, y tras su transformación en GABA, activa también receptores $GABA_A$. En consecuencia, actúa a nivel presináptico y postsináptico.

En pacientes con cataplexia, y por mecanismos aún no definidos, reduce significativamente y de forma dependiente de la dosis el número de ataques de cataplexia, reduce la sensación de somnolencia durante el día, mejora el índice global de impresión clínica de cambio y el número de despertares durante la noche. Aumenta el tiempo de sueño lento y reduce el sueño REM. Se absorbe bien pero sufre intenso metabolismo «primer paso» y se convierte en semialdehído succínico por la enzima GHB deshidrogenasa, su biodisponibilidad es del

Tabla 27-6. Fármacos utilizados en el tratamiento de la narcolepsia

Fármaco	Dosis diaria habitual (mg)[a]	Semivida (h)	Observaciones
d-anfetamina[b]	5-60 (15-100)	10-12	Irritabilidad, cambios de humor, orina, dependiente de pH, cefaleas, palpitaciones, temblor, sudoración, anorexia, insomnio
Mazindol[b]	2-6	4-5 3-4	Menos estimulación del SNC, anorexia, sequedad de boca, irritabilidad, cefaleas, síntomas gastrointestinales. Menor potencial de abuso
Metanfetamina[b]	5-60 (15-80)	33-55	Los mismos, en mayor grado
Metilfenidato (rubifén)	10-60 (30-100)		Los mismos pero con un índice terapéutico mejor, menos anorexia; duración de acción más corta
Modafinilo (modiodal)	100-400	8-14	Ni tiene acciones simpáticas periféricas ni centrales; menor potencial de abuso. Cefaleas, náuseas

[a] Las dosis entre paréntesis son las recomendadas por la American Sleep Disorders Association: dosis inicial y dosis máxima.
[b] Estos fármacos no se encuentran incorporados en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Madrid, 2002.

25%. No se une a proteínas plasmáticas y su semivida de eliminación es de 0,5-1 h. Ello obliga a repetir la dosificación; la dosis inicial diaria es de 4,5 g dividida en dos dosis iguales: la primera se administra a la hora de acostarse y la segunda unas 2,5-4 h después. Se puede aumentar a razón de 1,5 g/día cada 1-2 semanas hasta llegar a un máximo de 9 g/día.

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (25%), náuseas (21%), mareos (17%), dolor (16%) y somnolencia (13%). Pueden aparecer alteraciones del sueño, sonambulismo, confusión, incontinencia urinaria y vómitos.

3. Apnea obstructiva del sueño

Los diversos intentos farmacológicos realizados para mejorar esta condición (teofilina, antagonistas opioides, psicoestimulantes) han resultado ambiguos y se consideran ineficaces.

BIBLIOGRAFÍA

Ansiolíticos y sedantes

Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs, Part 2: pharmacological treatments of anxiety. Pharmacol Ther. 2000;88:213-27.

Bertilson L, Baillie TA, Riviriego J. Factors influencing the metabolism of diazepam. Pharmacol Ther. 1990;45:85-91.

Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. Trends Cogn Sci. 2007;11:307-16.

Chessick CA, Allen MH, Thase M, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD006115.

Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone and zolpidem. Cell Mol Neurobiol. 1999;4:533-52.

Davidson JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2001;62:46-50.

Garakani A, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. Mt Sinai J Med. 2006;73:941-9.

Glykys J, Peng Z, Chandra D, et al. A new naturally occurring GABA(A) receptor subunit partnership with high sensitivity to ethanol. Nat Neurosci. 2007;10:40-8.

Gorman JM, Kent JM, Coplan JD. Current and emerging therapeutics of anxiety and stress disorders. En: Davis KJ, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Gratacos M, Sahun I, Gallego X, Amador-Arjona A, Estivill X, Dierssen M. Candidate genes for panic disorder: insight from human and mouse genetic studies. Genes Brain Behav. 2007;6:S2-S23.

Gross C, Zhuang X, Stark K, et al. Serotonin 1A receptor acts during development to stablish normal anxiety-like behaviour in the adult. Nature. 2002;416:396-400.

Holmes A, Heilig M, Rupniak NM, Steckler T, Griebel G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. Trends Pharmacol Sci. 2003;24:580-8.

Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA(A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. Pharmacol Ther. 2006;109:12-32.

Kuhar MJ. Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. Trends Neurosci. 1986;9:307-11.

McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. Nat Neurosci. 2000;3:587-92.

Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL, Hassabis D, Weiskopf N, Seymour B, et al. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. Science. 2007;17:1079-83.

Mohler H, Fritschy JM, Vogt K, Crestani F, Rudolph U. Pathophysiology and pharmacology of GABA(A) receptors. Handb Exp Pharmacol. 2005;169:225-47.

Mohler H. Molecular regulation of cognitive functions and developmental plasticity: impact of GABAA receptors. J Neurochem. 2007;102:1-12.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. 2004. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk

National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk

Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. Br J Psychiatry. 2001;179:390-6.

Tyrer P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquillizers. Pharmacol Ther. 1988;36:173-88.

Understanding Obsessive-Compulsive and Related Disorders. Stanford University School of Medicine. 2005. Disponible en: http://ocd.stanford.edu

Wallner M, Hanchar HJ, Olsen RW. Low dose acute alcohol effects on $GABA_A$ receptor subtypes. Pharmacol Ther. 2006;112:513-28.

Trastornos del sueño

American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders. Lawrence: Allen Press; 1990.

Bain KT. Managementof chronic insomnia in elderly persons. Am J Geriat Pharmacother. 2006;4:168-92.

Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med. 1997;336:186-95.

Flemons WW. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2002;347:498-504.

Flórez JC, Takahashi JS. Biological rhythms and the pineal gland. En: Greger E, Windhorst U, editors. Comprehensive human physiology, vol. 1. Berlín: Springer; 1996.

Gillin JC. The diagnosis and management of insomnia. N Engl J Med. 1990;332:239-48.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database Sist Rev. 2002;(2):CD001520.

Keam S, Walker MC. Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review. Curr Opin Neurol. 2007;20:699-703.

Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu M-F, John J, et al. Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states. J Neurosci. 2002;22:5282-6.

Lemon MD, Strain JD, Farver DK. Sodium oxybate for cataplexy. Ann Pharmacother. 2006;40:433-40.

Mendelson WB. Basic mechanisms of sedative/hypnotics. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Meyer Ph, Elghozi JL, Quera Salva A. État de veille et de sommeil. París: Elsevier; 1990.

Mignot E, Nishino S. Pathophysiological and pharmacologic aspects of the sleep disorder narcolepsy. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monti JM, Alvariño F, Monti D. Conventional and power spectrum analysis of the effects of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia. Sleep. 2000;23:1075-84.

Monti JM, Cardinali DP. A critical assessment of the melatonin effect on sleep in humans. Biological Signals and Receptors. 2000;9:328-39.

Monti JM, Monti D. Pharmacological treatment of chronic insomnia. CNS Drugs. 1995;4:182-94.
Monti JM, Monti D, Estévez F, Giusti M. Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration and after its withdrawal. Intern Clin Psychopharmacol. 1996;11:255-63.
Morgan R. Hypnotics in the elderly: what cause for concern? Drugs. 1990;40:688-96.
Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. Therapeutic options for sleep maintenance and sleep-onset insomnia. Pharmacotherapy. 2007;27:89-110.
Mullan E. Patterns of sleep disorders and sedative hipnotic use in seniors. Drugs Aging. 1994;5:49-62.
Reinoso-Suárez F, De Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. Sleep Med Rev. 2001;5:63-77.
Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. Clin Pharmacokinet. 2003;42:123-7.
Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL. Imidazopyridines in sleep disorders. Nueva York: Raven Press; 1988.
Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.
Thorpy MJ. Handbook of sleep disorders. Nueva York: Marcel Dekker; 1990.
Wauquier A, Dugovic C, Radulovacki M. Slow wave sleep. Physiological, pathophysiological and functional aspects. Nueva York: Raven Press; 1989.
Wauquier A, Monti JM, Gaillard JM, Radulovacki M. Sleep neurotransmitters and neuromodulators. Nueva York: Raven Press; 1985.

28 Fármacos anestésicos generales

M.A. Hurlé

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Definición y objetivos fundamentales de la anestesia general

En ausencia de una definición fisiológica que caracterice a la anestesia general, cabe caracterizarla fenomenológicamente como la pérdida de conciencia y de reactividad a estímulos dolorosos intensos, producida de forma reversible por la presencia de un determinado fármaco en el cerebro.

Con la anestesia general se trata de realizar manipulaciones quirúrgicas de muy diversa índole con la mínima molestia para el paciente. Para ello se deben conseguir los siguientes efectos: *a)* insensibilidad al dolor; *b)* pérdida de los reflejos que, provocados por la técnica quirúrgica, perturban la intervención o conllevan riesgo para el paciente; *c)* estos reflejos son tanto de carácter somático (p. ej., movimientos de extremidades o cambios respiratorios) como vegetativo (p. ej., modificaciones del ritmo cardíaco o de la salivación); *d)* amnesia completa de cuanto acontece en el acto quirúrgico; *e)* relajación de la musculatura esquelética que puede llegar a la parálisis completa, y *f)* pérdida de conciencia.

De todos estos efectos, son esenciales la analgesia, la pérdida de reflejos y la relajación muscular, hasta el punto de que existen técnicas quirúrgicas en las que el paciente permanece plenamente consciente (p. ej., anestesia raquídea). No obstante, lo más frecuente es suprimir también la conciencia.

Un anestésico general potente es capaz de conseguir todos estos efectos si se administra a una dosis suficiente, pero es preciso tener en cuenta que cada uno de estos efectos se origina en localizaciones distintas del sistema nervioso central (SNC), y que son funciones que se deprimen con concentraciones diferentes de un mismo anestésico. En consecuencia, para obtener todos los efectos en grado óptimo y con un solo anestésico, se requeriría una concentración tan elevada que conllevaría un riesgo excesivo de provocar depresión de centros bulbares esenciales, de la presión arterial o de la contractilidad y el ritmo cardíacos, que se hicieran irreversibles. Por esto, en la actualidad se aplican de forma simultánea o secuencial aquellos fármacos que, de forma individual, alcanzan uno o varios de esos objetivos: *a)* opioides para conseguir analgesia; *b)* paralizantes musculares para obtener relajación muscular y pérdida de reflejos somáticos, y *c)* neurolépticos para reducir la variabilidad vegetativa refleja y las aferencias sensoriales, etc. De este modo, la pérdida de conciencia y la amnesia, que no son objetivos esenciales pero con frecuencia convenientes, se consiguen con la adición de un anestésico general a dosis que no constituyen riesgo alguno.

2. Fases de la anestesia

Los anéstesicos generales se dividen en dos grupos en función de su vía de administración. Entre los *anestésicos volátiles* se incluyen el óxido nitroso, derivados halogenados como el halotano, enflurano, isoflurano, desflurano y sevoflurano, así como anestésicos ya en desuso, como el éter etílico y el cloroformo. Entre los *anestésicos intravenosos*, los más representativos son el propofol, el barbitúrico tiopental, la ketamina, algunas benzodiazepinas y el etomidato.

El primer fármaco que permitió realizar intervenciones quirúrgicas en el paciente inconsciente fue el éter etílico. Su incorporación a la práctica quirúrgica en 1846 supuso una revolución en el ámbito de la medicina. Casi de forma simultánea se demostró que el oxido nitroso y el cloroformo también poseían propiedades anestésicas y Claude Bernard propuso que estos agentes actuaban a través de un mecanismo molecular común. Aunque el concepto mismo de la anestesia y el conjunto de fármacos empleados en ella han cambiado de forma sustancial, aún es útil considerar la secuencia de fases o etapas por las que un paciente pasaba al recibir un inhalatorio único, como era el éter etílico, y los efectos y signos propios de cada una de ellas.

Etapa I: analgesia, sin pérdida de conciencia ni de reflejos.

Etapa II: excitación o delirio, era un estado de hiperreflexia tanto somática como visceral, hipersecreción glandular, intensa motilidad, náuseas y vómitos, irregularidad cardiorrespiratoria y midriasis.

Etapa III: anestesia quirúrgica, que se subdividía en cuatro planos, con progresiva pérdida de conciencia y de reflejos, regularización de la respiración y depresión creciente de esta actividad y relajación muscular. La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas debían realizarse en los planos 2-3 de esta etapa.

Etapa IV: parálisis bulbar, con depresión central generalizada que afectaba los centros bulbares hasta el paro respiratorio.

Estas fases corresponden a grados crecientes de afectación del SNC. Las dos primeras constituían la *inducción anestésica:* el éter inhibía mecanismos de nocicepción y provocaba liberación de mecanismos corticales y subcorticales por depresión inicial de los sistemas de inhibición. En el electroencefalograma (EEG) aparecían desincronización y ondas de alta frecuencia. En la etapa III había depresión generalizada y creciente de la formación reticular activadora y de la corteza; el ritmo del EEG era progresivamente más lento hasta alternar con fases de silencio isoeléctrico. En la etapa IV se llegaba a deprimir todo el SNC, incluido el bulbo raquídeo; el EEG se hacía plano.

El resto de los anestésicos generales, tanto inhalatorios como intravenosos, no sigue este patrón, ya que algunos omiten las fases de inducción para iniciar la anestesia quirúrgica, otros tienen muy poco poder analgésico o actividad miorrelajante, otros generan modificaciones del EEG con una secuencia y morfología diferentes. Pero todos, a dosis suficientemente elevadas, llegan a producir una depresión generalizada, con parálisis bulbar, coma y muerte. Los signos que aparecían en la secuencia de fases anestésicas tenían para el anestesista el enorme valor de indicarle el grado de depresión del sistema nervioso. Hoy en día, la utilización de complejas combinaciones de fármacos complementarios (anestésicos inhalatorios, anestésicos intravenosos, analgésicos, hipnóticos, relajantes musculares, anticolinérgicos, etc.) resta toda utilidad a los signos clásicos. En la actualidad, la monitorización del paciente sometido a anestesia general se fundamenta en sofisticados medios tecnológicos de soporte vital. La disponibilidad de respiradores dotados con sensores y dosificadores de gases anestésicos, O_2 y CO_2, junto con los sistemas de monitorización cardiovascular, control de la saturación arterial y venosa de O_2, termorregulación o monitorización de la profundidad de la anestesia garantizan el mantenimiento permanente de las constantes vitales. Ello permite, de modo temporal y sin riesgo vital, incrementar las dosis de opioides, hipnóticos o miorrelajantes, para conseguir mejor su objetivo propio.

En la actualidad podemos definir tres fases de la anestesia general: *A*. La fase de inducción anestésica, que conduce a la rápida pérdida de la conciencia mediante la administración de anestésicos de comienzo rápido y duración breve. Los agentes más utilizados entre los intravenosos son el propofol y el tiopental, y entre los inhalatorios el sevoflurano. *B*. La fase de mantenimiento anestésico, cuyo objeto es el mantenimiento del estado de anestesia general durante el tiempo que dure el procedimiento quirúrgico. Se realiza bien con fármacos intravenosos, denominándose entonces anestesia intravenosa, o bien con fármacos inhalatorios, llamándose en este caso anestesia inhalatoria. En ambos casos se asocian relajantes musculares y, frecuentemente, analgésicos opioides. *C*. La fase del despertar se consigue retirando el anestésico, los relajantes musculares y analgésicos. Para que esta fase sea lo más breve posible, la tendencia actual es usar fármacos con acción muy rápida y duración del efecto muy corta.

3. Mecanismos generales de la acción anestésica

A pesar de más de 150 años de estudios, seguimos sin poder definir con precisión cuáles son las estructuras anatómicas específicas y las dianas celulares relevantes responsables del estado de anestesia general. Los principales fenómenos que caracterizan la anestesia general son la sedación e hipnosis que conducen a la pérdida de conciencia, la inmovilidad y falta de reactividad a estímulos intensos, y la amnesia. Estos fenómenos suponen la modificación profunda del conjunto de procesos neurales que mantienen el estado de vigilia, es decir, la compleja interacción entre las aferencias sensoriales, los sistemas internos de procesamiento y de integración y los sistemas de elaboración de respuestas coordinadas en su múltiple expresión: motora, intelectual y afectiva. El elemento clave de todo este entramado es una fluida transmisión sináptica a lo largo de circuitos multisinápticos, basada en la correcta conductancia de iones y en el engranaje entre las señales que modifican esos canales y los procesos metabólicos intracelulares resultantes. Desde un punto de vista neuroanatómico, la alteración de funciones tan complejas por parte de los anestésicos generales requiere, lógicamente, su interacción con múltiples estructuras cerebrales, que van desde las neuronas periféricas sensoriales hasta la corteza. En los últimos años, estudios electrofisiológicos, electroencefalográficos, así como las modernas técnicas de neuroimagen han permitido definir algunas regiones cerebrales implicadas en acciones concretas de los anestésicos. Así, la sedación y pérdida de conciencia se han relacionado con acciones depresoras sobre neuronas corticales, proyecciones tálamo-corticales, espino-talámicas y sobre la formación reticular mesencefálica. La acción amnésica se ha correlacionado con una inhibición de circuitos hipocampales. La inmovilidad se atribuye a acciones inhibitorias a nivel espinal, tanto sobre motoneuronas del asta ventral como sobre las aferencias sensoriales primarias, y a nivel de proyecciones descendentes de origen supraespinal.

A nivel celular, un elemento fundamental en la acción de los anestésicos generales es la perturbación de la transmisión sináptica; provocan hiperpolarización de la membrana neuronal, reduciendo la capacidad de respuesta de la neurona y alterando la señalización interneuronal.

Tradicionalmente, los anestésicos generales se consideraron agentes inespecíficos que alteraban la función de la membrana neuronal disolviéndose en el componente lipídico y modificando sus propiedades físicas (fluidez, volumen, tensión, permeabilidad, etc.). Se postulaba que las alteraciones originadas en la bicapa lipídica se traducirían en disfunción de proteínas cruciales para la transmisión sináptica. Esta teoría lipídica, de naturaleza unitaria, se basaba en la observación realizada alrededor de 1.900 por Meyer y Oberton de que la potencia anestésica es directamente proporcional a la solubilidad de los agentes anestésicos en lípidos (fig. 28-1). Sin embargo, las modificaciones en la bicapa lipídica originadas por dosis anestésicas de los distintos agentes eran mínimas (similares a las causadas por un incremento de temperatura de 1 °C) y no podían justificar los cambios funcionales necesarios para originar un estado de anestesia general. Por otro lado, se observó que el efecto de los anestésicos generales era estereoselectivo, incluso en el caso de moléculas relativamente simples, como el isoflurano. Todo ello invalidó las teorías basadas en alteraciones lipídicas como fundamento de la acción anestésica. Los estudios reconducieron sus objetivos hacia proteínas de membrana que pudieran sustentar la capacidad de los anestésicos generales para inhibir la transmisión sináptica, y se centraron muy particularmente en los canales iónicos.

En la actualidad se considera que las dianas más relevantes mediadoras de la acción inhibitoria de la transmisión sináptica son los canales iónicos operados por receptores. La diversidad

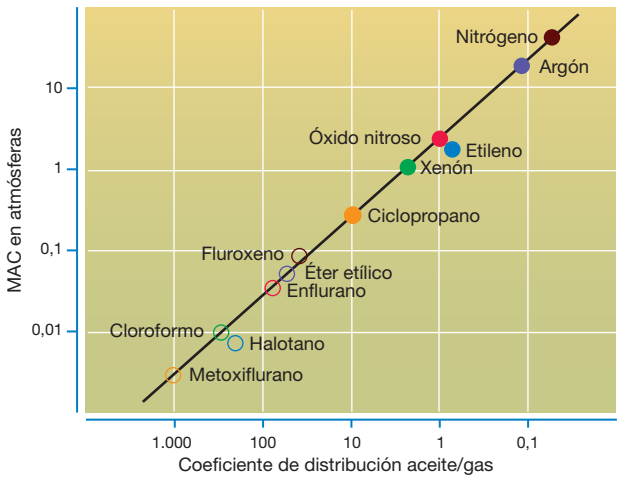


Figura 28-1. Correlación entre potencia anestésica medida en MAC y coeficiente de distribución aceite/aire.

de canales que, a su vez, existen en diversas isoformas, confiere a los anestésicos selectividad molecular y celular, afectándose con un agente determinado unos canales, pero no otros, y unas poblaciones neuronales, pero no otras, lo que justificaría los diferentes perfiles farmacológicos de los distintos agentes.

La transmisión inhibitoria mediada por los receptores $GABA_A$ (ácido γ-aminobutírico) es intensamente potenciada por los anestésicos volátiles halogenados, barbitúricos, propofol y etomidato. Los receptores $GABA_A$ están formados por la combinación de diversas subunidades que conforman un canal de Cl^- (v. cap. 26). Los estudios realizados utilizando como herramienta mutaciones que afectan de forma selectiva a las diferentes subunidades del receptor $GABA_A$ sugieren que la acción sedante/hipnótica del propofol y el etomidato depende de receptores que contienen en su estructura subunidades β2. Esto, sumado al hecho de que las subunidades α1 son responsables de la acción sedante/hipnótica de las benzodiazepinas (v. cap. 26), ha llevado a la hipótesis, avalada por estudios funcionales de neuroimagen, de que los receptores $GABA_A$ corticales, conformados por subunidades α1β2γ2, son responsables de la acción hipnótico/sedante de los fármacos depresores del SNC. De forma similar, puesto que la inmovilidad provocada por etomidato y propofol depende de las subunidades β3 mientras que la acción miorrelajante de las benzodiazepinas depende de las α2, se ha postulado que los receptores $GABA_A$ espinales y supraespinales conformados por las subunidades α2β3γ2 tienen un papel importante en la acción miorrelajante de estos fármacos. Además de los canales de Cl^- acoplados a receptores $GABA_A$, los acoplados a receptores de glicina son también diana de los anestésicos volátiles halogenados, barbitúricos, propofol y etomidato.

Los anestésicos generales también ejercen su acción depresora a través de la inhibición de la transmisión sináptica de naturaleza excitadora. Así, las corrientes de Na^+ dependientes de receptores nicotínicos neuronales son inhibidas por los anestésicos volátiles halogenados, barbitúricos, propofol, etomidato, ketamina y óxido nitroso. Los receptores ionotrópicos de glutamato tipo AMPA y kainato son inhibidos por barbitúricos y óxido nitroso, y los de tipo NMDA por ketamina y óxido nitroso.

Los anestésicos volátiles halogenados activan canales de K^+ de la familia que posee cuatro segmentos transmembrana y dos poros (K_{2P}), que determinan el potencial de reposo y regulan la excitabilidad neuronal. Su activación contribuiría a la hiperpolarización de la membrana neuronal.

En general, los canales dependientes del voltaje no suelen verse afectados por concentraciones quirúrgicas de los anestésicos, con la excepción de los canales de calcio presinápticos relacionados con la liberación de neurotransmisores, los cuales pueden ser diana de algunos agentes.

4. Potencia anestésica

Es preciso distinguir varios conceptos: *a)* la *rapidez* con que se obtiene la anestesia; *b)* su *duración* para una dosis determinada, y *c)* la *potencia* de un anestésico, es decir, la profundidad o intensidad de anestesia que se alcanza con una dosis determinada. La definición de este último concepto es más difícil porque el concepto de anestesia resulta confuso y no es fácil comparar las dosis de los anestésicos inhalatorios con las de los que se administran por vía intravenosa. Convencionalmente se introdujo para los anestésicos inhalatorios el término MAC *(Minimal Alveolar Concentration)*, como la concentración alveolar mínima de un anestésico capaz de inhibir la respuesta motora a un estímulo doloroso estándar en el 50% de los casos; lógicamente, la concentración alveolar debe reflejar la presión parcial del anestésico en el cerebro, ya que la acción anestésica es función de esta propiedad. En la práctica clínica, la MAC se relaciona bien con la concentración del anestésico en el aire inspirado, una vez alcanzado el equilibrio entre la presión en el aire alveolar y la presión en la sangre del paciente. En general, la anestesia se mantiene entre 0,5 y 2 MAC según las características del paciente y la presencia de otros fármacos.

II. ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

El término de anestésicos intravenosos se emplea para designar aquellas sustancias con propiedades anestésicas (hipnóticas, analgésicas, ansiolíticas, relajantes musculares) que no son gases y que se utilizan por vía intravenosa para la inducción y el mantenimiento anestésico. La anestesia total intravenosa es una técnica que se sirve exclusivamente de anestésicos intravenosos, evitando cualquier tipo de anestésico inhalatorio. Las características farmacológicas de los principales agentes intravenosos se indican en la tabla 28-1.

Tabla 28-1. Principales acciones de los anestésicos intravenosos*

	Tiopental	Morfina, fentanilo y alfentanilo	Diazepam y midazolam	Ketamina y etomidato
SNC, funciones corticales				
Frecuencia media EEG	Depresión	Depresión	Variable	Estímulo
Amplitud media EEG	Depresión	Estímulo	Variable	Variable
Crisis EEG	Depresión	Estímulo	Depresión	Estímulo
Conciencia	Depresión	Depresión	Sin efecto	Variable
Recuerdo consciente	Depresión	Sin efecto	Depresión	Depresión
SNC, funciones subcorticales				
EMG facial	Depresión	Depresión	Depresión	Estímulo
Respuesta al CO_2	Depresión	Depresión	Sin efecto	Sin efecto
Respuestas vegetativas	Depresión	Sin efecto	Estímulo	Estímulo
Función neuromuscular	Depresión	Variable	Depresión	Variable

* De Couture LJ, Edmonds JL, 1989.

1. Opioides

1.1. Acciones de los opioides

Aunque se describen en el capítulo 26, en el presente contexto se caracterizan por ser administrados a dosis muy altas por vía intravenosa, en condiciones en que no se tiene en cuenta la depresión respiratoria porque está controlada la respiración del paciente. La **morfina** se administra en infusión lenta de 1-6 mg/kg en períodos de 15-20 min, el **fentanilo** en dosis de 50-150 µg/kg, el **sufentanilo** en dosis de 5-20 µg/kg y el **alfentanilo** en dosis de 100-250 µg/kg. El **remifentanilo** se infunde a la velocidad de 1 µg/kg/min junto con propofol o tiopental.

Asegurada la función respiratoria, la función cardiovascular permanece casi inalterada y estable; incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción de la resistencia periférica total implica una reducción de la poscarga con aumento del volumen sistólico y del volumen minuto, y buen mantenimiento del flujo periférico tisular. Por este motivo, la anestesia con grandes dosis de opioides se utiliza con gran frecuencia en cirugía cardíaca. La morfina y el fentanilo, a dosis altas, producen efectos parasimpáticos en forma de bradicardia que son fácilmente controlados con atropina; pueden también provocar aumento de la presión en vías biliares (v. cap. 26). En ciertas intervenciones quirúrgicas existe la denominada respuesta al estrés, que cursa con aumento de hormona del crecimiento, hormona antidiurética, catecolaminas circulantes y cortisol; entre otros componentes, aparece una respuesta hipertensora ostensible (p. ej., en el curso de la esternotomía). Los opioides muestran una insuficiente capacidad de deprimir esta respuesta neuroendocrina, observándose aumentos notables de las catecolaminas circulantes que pueden afectar un miocardio particularmente alterado.

El fentanilo y sus derivados se consideran superiores a la morfina porque su acción es mucho más corta y puede ser más fácilmente regulada, consiguen mayor estabilidad circulatoria, no producen liberación de histamina y proporcionan una mejor amnesia. En cambio, pueden producir con más facilidad que la morfina un estado de rigidez de la musculatura respiratoria que dificulta la función del respirador, pero se resuelve fácilmente con los paralizantes musculares.

1.2. Características farmacocinéticas de los opioides

Las principales características farmacocinéticas se resumen en la tabla 28-2.

La elevada liposolubilidad del fentanilo es responsable de la gran rapidez con que se inicia la acción y de la brevedad del efecto; una dosis intravenosa de fentanilo produce analgesia que se inicia en 1 min y dura unos 30 min. Esto se debe a la rápida redistribución desde el cerebro hacia el tejido muscular y el depósito graso, donde se acumulan; por esta razón, cuando se administran varias dosis seguidas, el efecto se puede prolongar varias horas. La semivida de eliminación del fentanilo es de 3,5 h, la del sufentanilo de unas 3 h y la del alfentanilo de 1,5-2 h. La eliminación se debe casi exclusivamente al metabolismo hepático, por lo que la semivida aumenta con la edad y la enfermedad hepática. Si la dosis total administrada es alta, la duración de sus efectos postoperatorios se prolonga, sobre todo, la depresión respiratoria; puede ser útil recurrir a dosis pequeñas de naloxona, administradas con cuidado para evitar una reactivación excesiva con fenómenos de rebote.

El remifentanilo es un opioide de última generación con acción ultrarrápida y ultracorta. Es metabolizado rápidamente por esterasas no específicas sanguíneas y tisulares, lo que evita su acumulación durante la infusión y permite una rápida recuperación de la anestesia, incluso tras la adminis-

Tabla 28-2. Características de los opioides utilizados en anestesia[a]

	Morfina	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
pK_a	7,9	8,4	8,0	6,5	7,1
Porcentaje no ionizado (pH = 7,4)	23,0	8,5	19,7	89,0	68,2
Liposolubilidad[b]	1,4	816,0	1.757,0	129,0	17,9
Unión a proteínas (%)	30	84,0	93,0	92,0	70,0
V_{ss} (L/kg)	3,4	4,0	2,9	0,7	0,3
Cl (mL/kg/min)	2,3	12,6	12,7	5,1	39
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,7	3,6	2,7	1,6	0,15
Dosis anestésica[c]	1-6 mg/kg	50-150 µg/kg	5-20 µg/kg	100-250 µg/kg	0,5-1 µg/kg/min
Dosis analgésica[d]	5-15 mg	100-200 µg	15-30 µg	500-1.000 µg	0,025-0,2 µg/kg/min
Relación de potencia	1	50-150	400-1.000	10-15	50-150

[a] De Scholz et al., 1996.
[b] Coeficiente de distribución octanol-agua.
[c] Las dosis altas corresponden al uso del opioide como único anestésico, en combinación con premedicación y relajantes musculares. Para inducción se prefiere el alfentanilo y el mifentanilo por su rápido comienzo de la acción.
[d] La dosis analgésica varía en función de la edad del paciente, el desarrollo de tolerancia previa, del grado de ansiedad, el tipo de intervención, etc.

tración prolongada. La hidrólisis del remifentanilo no parece estar afectada en pacientes con déficit de seudocolinesterasa plasmática. La vida media de eliminación se encuentra en un rango de 3 a 10 min y es independiente de la función renal y hepática. El metabolismo del remifentanilo y es independiente de la dosis y no se han descrito acumulación del fármaco ni cambios en la intensidad de sus efectos tras dosis repetidas o infusión continua mantenida durante horas.

2. Tiopental

2.1. Acciones farmacológicas

Pertenece al grupo de barbitúricos de acción ultrarrápida y ultracorta. Debido a la elevada liposolubilidad y su rápido paso de la barrera hematoencefálica, alcanza concentraciones en el cerebro que producen una intensa acción depresora y anestesia; ésta aparece a los 10-20 s de la inyección de una dosis anestésica, alcanza el efecto máximo en 1 min y dura unos 10 min porque el tiopental se redistribuye, vuelve a la sangre y pasa a los tejidos muscular y adiposo, donde se acumula.

La profundidad de la anestesia y la depresión de las diversas funciones son proporcionales a la dosis; se acompaña de depresión respiratoria que inicialmente puede alcanzar la forma de apnea para mantenerse después en cierto grado de hipoventilación. Si la depresión no es profunda, pueden aparecer salivación, broncoespasmo y laringoespasmo, en especial en respuesta a estímulos químicos o mecánicos. Inicialmente se produce un brusco descenso de la presión arterial que se recupera pronto y que, en general, no afecta a la función cardiovascular, pero en situaciones de hipovolemia, toxemia, sepsis y *shock*, la dosis normal de tiopental puede ocasionar colapso circulatorio. El tiopental tiene efecto neuroprotector y reduce el flujo y el metabolismo cerebrales, lo que reduce también la presión intracerebral. Estos efectos pueden ayudar en situaciones de hipertensión intracraneal, traumatismos craneales, etc., constituyendo la base del coma barbitúrico. No produce analgesia salvo en situaciones de profunda anestesia; si ésta es superficial, se aprecian respuestas vegetativas y motoras a los estímulos nociceptivos. Tampoco es buen relajante muscular. Puede producir crisis fatales en pacientes con porfiria.

2.2. Características farmacocinéticas

La redistribución desde el cerebro y otros tejidos altamente vascularizados a otros menos vascularizados desempeña el principal papel en la acción aguda producida por una dosis de tiopental administrada en forma de bolo. A medida que se repiten las dosis se va acumulando en los tejidos muscular y graso. Pero cuando se administra en forma de infusión (p. ej., para mantener un coma barbitúrico), se llega a alcanzar un equilibrio entre los diversos compartimentos.

A dosis anestésicas, el tiopental sigue una cinética de eliminación lineal que se debe a la metabolización hepática; la semivida es de 10 h. Sin embargo, a las concentraciones plasmáticas obtenidas durante el coma barbitúrico, su semivida se prolonga notablemente y de forma muy variable, entre 6 y 60 h, y en ocasiones aparece una cinética de tipo no lineal; el estado de inconsciencia puede mantenerse durante varios días. La edad, las alteraciones hemodinámicas y la lesión hepática prolongan esta semivida.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

Para inducción y mantenimiento de *anestesia* se administra un bolo intravenoso inicial de 50 mg, seguido de 100 a 200 mg, pero pueden necesitarse hasta 500 mg en individuos obesos o con gran masa muscular. Después, y según el tipo de intervención quirúrgica, se puede seguir con opioides o

con agentes inhalatorios o con dosis intermitentes del propio tiopental.

En el *coma barbitúrico,* el tiopental se administra en infusión intravenosa, a la dosis de 100 mg/kg/día, para conseguir concentraciones plasmáticas de 2,5-5 mg/100 mL. La duración del efecto, en este caso, depende de los procesos de eliminación (no de redistribución, como en el caso de la anestesia); estos procesos pueden estar condicionados por la capacidad metabólica del individuo, la fijación a tejidos, factores hemodinámicos, etc. En ausencia de otros fármacos potencialmente depresores, puede considerarse que el estado neurológico del paciente es independiente del tiopental cuando se hayan alcanzado valores por debajo de 0,5 mg/100 mL sin que se haya observado ninguna mejoría en la escala de coma.

3. Benzodiazepinas

Sus acciones y propiedades farmacológicas se estudian en el capítulo 27. Aunque las benzodiazepinas pueden producir anestesia, debido a la amnesia y sedación tan prolongadas que provocan a dosis anestésicas, se utilizan más con fines sedantes. La más utilizada es midazolam, seguida de diazepam. Sirven como ansiolíticos para tranquilizar al paciente durante el período de preinducción anestésica, aunque también pueden generar, mantener o completar la anestesia. Por sí mismos ejercen buena acción hipnótica, amnesia anterógrada y cierto grado de relajación muscular que no alcanza la parálisis; carecen, en cambio, de actividad analgésica y antiemética. Administrados solos no afectan en grado apreciable a las funciones respiratoria y circulatoria, aunque en administración rápida pueden deprimir el volumen corriente respiratorio y la respuesta al CO_2, y se han descrito casos de apnea. Potencian las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprimen la respuesta hipertensora provocada, por ejemplo, por la maniobra laringoscópica y la intubación.

La acción anestésica depende de la alta concentración que alcanzan en el cerebro, con independencia de su semivida de eliminación, como se ha explicado en el capítulo 27. Sin embargo, una semivida prolongada, como sucede con el diazepam, facilita la acumulación.

El midazolam, al contrario de otras benzodiazepinas, es hidrosoluble, por lo que no requiere solventes especiales capaces de producir irritación local y trombosis venosa. Su efecto comienza rápidamente, alcanza el máximo en unos 2 min y proporciona sedación durante unos 20 min. Su corta $t_{1/2\beta}$, 2-4 h, minimiza el riesgo de acumulación.

4. Propofol

El propofol o disoprofol es un alquilfenol (2,6-diisopropilfenol) (fig. 28-2) con propiedades anestésicas, que carece de relación química con los demás agentes intravenosos. Se trata de un aceite, muy poco hidrosoluble, cuya forma galénica es en emulsión al 1%.

La acción anestésica es consecuencia de su interacción con un sitio alostérico para anestésicos generales en el receptor $GABA_A$, facilitando la abertura del canal de cloro.

La administración intravenosa de propofol, a la dosis de 2-2,5 mg/kg, causa pérdida de la conciencia con la misma rapidez que el tiopental. El efecto es dependiente de la dosis y existe una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y el grado de sedación, lo que permite establecer diferencias entre la sedación, con la que el paciente está consciente y coopera, y la anestesia propiamente dicha. La duración del efecto es muy breve y la recuperación después de una dosis única o tras infusión continua es muy rápida, suave y con confusión postoperatoria mínima. En el sistema cardiovascular, el propofol ocasiona hipotensión por reducción de las resistencias periféricas con escasa modificación del gasto cardíaco. Deprime la respuesta del reflejo barorreceptor originando bradicardia que puede llegar al paro cardíaco. Disminuye el consumo de O_2 y el flujo sanguíneo miocárdico; no se han descrito casos de isquemia miocárdica. Su acción depresora cardiovascular puede ser problemática en pacientes en situación de riesgo. La respiración es profundamente deprimida, en particular durante la inducción, efecto que es potenciado por los opioides. No altera las funciones hepática y renal. Disminuye la presión intracraneal e intraocular. No interactúa con los bloqueadores neuromusculares. Tiene propiedades anticonvulsivantes. Induce amnesia, pero de menor grado que las benzodiazepinas. Se describieron inicialmente reacciones alérgicas que son atribuibles al disolvente Cremofor, porque la nueva formulación en forma de emulsión carece de efectos secundarios anafilactoides. No produce liberación de histamina. El efecto secundario más frecuente es dolor en la zona de inyección con riesgo de tromboflebitis.

La eliminación del propofol se produce fundamentalmente por la orina, en forma conjugada con sulfato y con ácido glucurónico. Sin embargo, puesto que el aclaramiento del propofol es mayor que el flujo hepático, su rápido metabolismo debe llevarse a cabo sobre todo en el hígado, pero también en otros tejidos del organismo. En infusión continua no plantea problemas de acumulación. La infusión durante más de 3 días se asocia con acumulación de lípidos, en particular triglicéridos, debido a la formulación del fármaco en emulsión lipídica.

Se utiliza para procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas breves en pacientes ambulatorios, para cirugía oftalmológica y para sedación en anestesia regional y en unidades de cuidados intensivos. Se utiliza para procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas breves en pacientes ambulatorios, para cirugía oftálmica y para provocar sedación en la anestesia regional y en unidades de cuidados intensivos. En el mantenimiento de la anestesia general ha adquirido un papel importante en los últimos años, de manera que compite con el tiopental y los anestésicos inhalatorios.

5. Ketamina

Es un derivado del psicomimético fenciclidina (v. cap. 33), que se comporta como anestésico de acción corta (v. fig. 28-2). La acción anestésica se caracteriza por un estado similar al cataléptico, con pérdida de la conciencia, inmovilidad, amnesia y analgesia, que se ha denominado *anestesia disociativa*. Durante la anestesia, pero sobre todo al despertar, suelen aparecer sensaciones psíquicas muy vivas, modificaciones del humor, experiencias disociativas de la propia imagen, sueños y estados ilusorios. Puede prevenirse su aparición con benzodiazepinas (lorazepam y midazolam).

5.1. Efectos farmacológicos

Los efectos cardiovasculares pueden ser importantes: aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial debido a un incremento de la actividad simpática. Este efecto puede ser parcialmente reducido por tiopental y benzodiazepinas. La ketamina puede deprimir directamente la contractilidad miocárdica y dilatar las arteriolas, pero en el paciente predomina la actividad estimuladora que hace que se eleven la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la presión en la arteria pulmonar, la presión intracraneal y la presión intraocular. En consecuencia, está contraindicada en pacientes hipertensos, coronarios o con enfermedad cerebrovascular. No deprime la actividad respiratoria a menos que se administre rápidamente por vía intravenosa. El tono muscular está aumentado y pueden aparecer movimientos musculares espontáneos que no guardan relación con estímulos nociceptivos o de otro tipo.

5.2. Características farmacocinéticas

Se administra por vía intravenosa e intramuscular. Al igual que el tiopental, por su elevada liposolubilidad pasa con rapidez a los órganos mejor irrigados, incluido el cerebro, donde alcanza concentraciones cuatro o cinco veces superiores a la del plasma en los primeros minutos después de la inyección. La duración de la anestesia depende también de la rapidez con que se redistribuye, con una duración media de unos 20 min.

Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación e hidroxilación, y se elimina por la orina en forma original sólo en el 4%. La semivida de la fase inicial de distribución es de 7-11 min, mientras que la de la fase de eliminación metabólica y excretora es de 2-3 h.

5.3. Indicaciones

La acción simpática y las frecuentes reacciones psicomiméticas han restado utilidad al producto. La ketamina se utiliza como agente inductor intravenoso fundamentalmente en niños, por producir menos delirio que en los adultos, previa administración de una benzodiazepina. También es útil porque puede ser administrada como agente inductor por vía intramuscular en pacientes no cooperantes. La ketamina puede producir sedación consciente en pacientes pediátricos que van a someterse a procedimientos menores muy dolorosos, como curas o desbridamiento de heridas. La ketamina proporciona una excelente analgesia sin depresión respiratoria para estos procedimientos Es particularmente útil en pacientes hipovolémicos y en pacientes con enfermedad bronquial reactiva grave debido a su efecto broncodilatador.

6. Etomidato

Es un derivado carboxilado del imidazol (v. fig. 28-2) que posee buena capacidad hipnótica y un gran margen de seguridad. Por su alta liposolubilidad atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, y alcanza concentraciones máximas en el primer minuto. La redistribución es también muy rápida, y ello condiciona la brevedad de la acción anestésica, pero además es hidrolizado e inactivado rápidamente en el hígado. En las operaciones breves la recuperación de la anestesia es más rápida que con tiopental. El despertar es suave.

La acción anestésica del etomidato puede ser consecuencia de la facilitación de la transmisión mediada por GABA, al interactuar con una zona alostérica del complejo receptor $GABA_A$-ionóforo Cl^-.

Produce con frecuencia actividad mioclónica o discinética que se puede prevenir con opioides o benzodiazepinas. En el cerebro reduce el flujo cerebral y el consumo de oxígeno. No altera la mecánica miocárdica ni la dinámica vascular, por lo que no reduce la presión arterial. No favorece la liberación de histamina. Produce cierta depresión respiratoria con reducción de la ventilación alveolar (aunque la frecuencia puede estar aumentada) y en algún caso se ha llegado a una apnea corta.

Los efectos adversos más frecuentes son: dolor en la zona de inyección y tromboflebitis, náuseas, vómitos y movimientos mioclónicos. La administración en infusión continua prolongada puede provocar insuficiencia suprarrenal aguda por inhibición de la esteroidogénesis (v. cap. 52, III, 4).

III. ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

1. Características generales

Son sustancias que, introducidas por inhalación a través de las vías respiratorias, producen anestesia general. Las que se utilizan en la actualidad son (fig. 28-2):

a) Gases: **protóxido de nitrógeno.**
b) Líquidos volátiles: los derivados halogenados **halotano, enflurano** (etrano) y su isómero **isoflurano** (forano), **desflurano, sevoflurano** y, ya en desuso, el **metoxiflurano.**

Los compuestos actualmente en uso carecen de propiedades irritativas y poseen características que facilitan el proceso de inducción. Sin embargo, en la práctica clínica se prefiere provocar la anestesia con compuestos intravenosos y re-

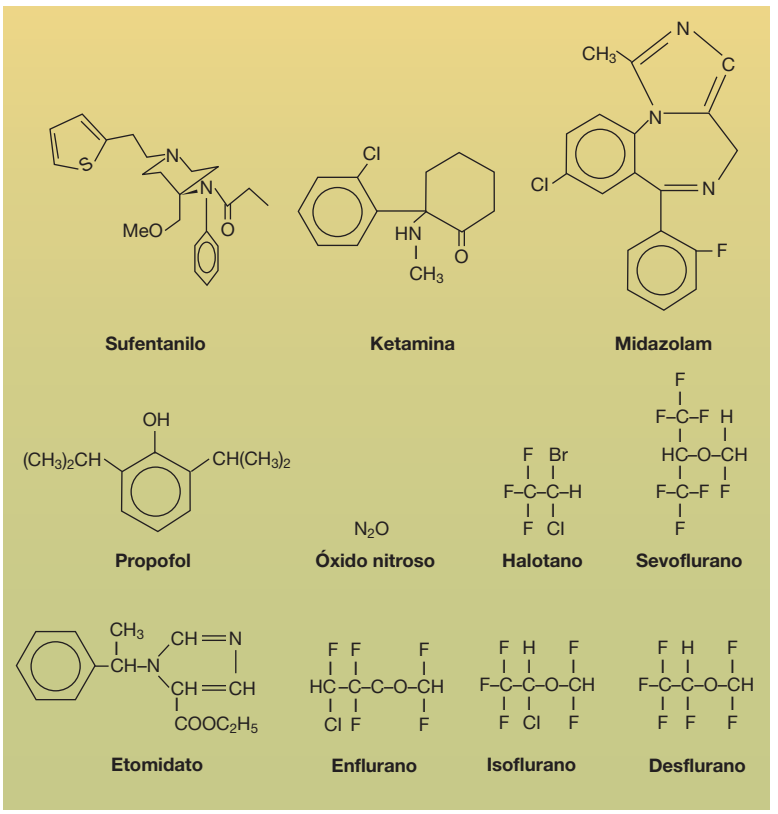


Figura 28-2. Estructura química de varios anestésicos intravenosos e inhalatorios.

servar los inhalatorios para el mantenimiento de la anestesia. Puesto que, además, se emplean otros fármacos con propiedades analgésicas y relajantes musculares, la concentración de anestésico inhalatorio se mueve en intervalos que ofrecen mucha seguridad. No obstante, y con excepción del protóxido de nitrógeno, su potencia es grande y pueden llegar a producir depresión generalizada y máxima del SNC.

2. Factores físicos que determinan la tensión del gas en sangre arterial y en cerebro

La profundidad de la anestesia conseguida con un agente inhalatorio es función de la *presión parcial* o *tensión que alcanza el anestésico en el cerebro;* ésta se aproxima siempre a la presión parcial en sangre arterial, la cual, a su vez, depende de la presión parcial en el aire alveolar. Lógicamente, los factores que determinan la tensión del gas anestésico en la sangre arterial y en el cerebro son: *a)* la concentración del anestésico en el aire inspirado; *b)* la ventilación pulmonar que hace llegar y mantiene el anestésico en los alvéolos; *c)* la circulación pulmonar que regula el trasvase del anestésico desde el alvéolo hacia la sangre arterial, y *d)* el paso del anestésico desde la sangre hacia los tejidos, incluido el sistema nervioso.

Cuanto mayor sea la tensión del gas anestésico en el aire inspirado, más rápidamente aumentará la concentración en el aire alveolar y difundirá a la sangre arterial, y antes alcanzará en el cerebro la tensión necesaria para producir la anestesia. La tensión del gas en los alvéolos aumenta también de manera proporcional a la ventilación pulmonar, pero toda modificación en la relación ventilación/perfusión pulmonar redunda de forma negativa en el paso de anestésico a la sangre.

Este paso se realiza por difusión y es proporcional a la diferencia de presión entre alvéolo y sangre, pero está condicionado por tres factores: *a)* la solubilidad del gas en sangre arterial; *b)* el flujo sanguíneo pulmonar, y *c)* las presiones parciales en sangre arterial y venosa. El más importante es el primero: cuanto más soluble es un anestésico en sangre, mayor es la cantidad que admite para alcanzar una presión determinada; por consiguiente, mayor será el tiempo que se tarda en aumentar la presión parcial y equilibrarla con la del aire alveolar o la del aire inspirado. Esto significa que la inducción es más lenta con los anestésicos más solubles en sangre, lo que se representa por el índice *coeficiente de distribución sangre/aire* (fig. 28-3 y tabla 28-3). En cuanto al flujo sanguíneo pulmonar, cuanto mayor sea el flujo, menor será la saturación del anestésico en sangre y menor la presión alcanzada. Finalmente, a medida que se prolonga la anestesia, mayor es su concentración en sangre venosa y menor el gradiente aire-sangre; por eso, con el tiempo disminuye la velocidad de difusión.

El paso de los anestésicos desde la sangre hacia los tejidos está condicionado, a su vez, por: *a)* la solubilidad del gas en los tejidos o *coeficiente de distribución tejido/sangre,* que suele ser próximo a la uni-

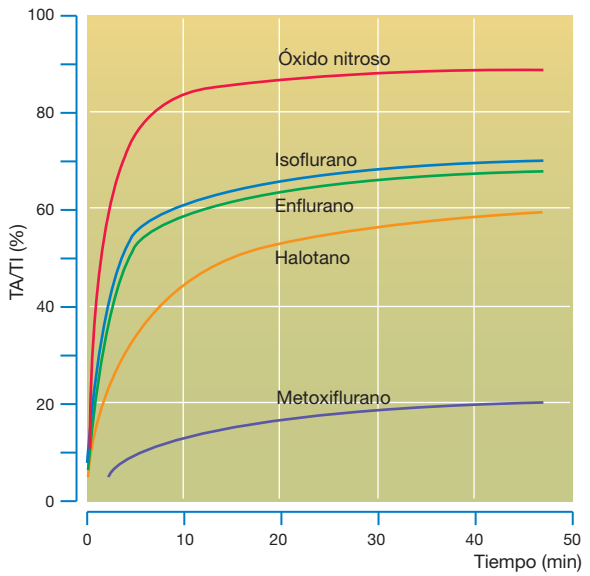


Figura 28-3. Curso temporal de la tensión alcanzada (TA) por anestésicos inhalatorios en sangre arterial, en comparación con la tensión en el aire inspirado (TI).

dad; *b)* el flujo de sangre tisular, de forma que cuanto mayor sea el flujo en un tejido, más rápidamente aumentará la tensión en él, y *c)* el gradiente de presión entre la sangre y el tejido, que será alta al principio y baja después.

Al cesar la inhalación de anestésico desciende primero la tensión en sangre arterial y después en los tejidos, con mayor rapidez cuanto mayor sea su flujo sanguíneo y menor la solubilidad del gas en sangre.

3. Principales propiedades farmacológicas

Como se aprecia en la tabla 28-3, la potencia anestésica valorada en MAC es paralela al coeficiente de distribución lípido/aire de cada anestésico, y la velocidad de inducción es inversamente proporcional al coeficiente de distribución sangre/aire. El óxido nitroso es un gas cuya potencia anestésica es muy pequeña; de hecho, exigiría condiciones hiperbáricas para alcanzar 1 MAC, lo que significa que requiere concentraciones muy elevadas de gas inspirado a costa de reducir peligrosamente las concentraciones de O_2; la mayoría de los pacientes necesita respirar el 80% de óxido nitroso para perder la conciencia. Tiene, en cambio, la ventaja de producir una inducción y una recuperación rápida, ya que su solubilidad en sangre es muy pequeña, y su capacidad analgésica es buena. En la práctica, el óxido nitroso se reserva como agente coadyuvante, y para evitar la hipoxia su concentración no debe superar el 70%.

Las propiedades de los demás anestésicos de mayor importancia para la práctica actual de la anestesia se indican en la tabla 28-3. Todos ellos reducen la presión arterial de forma dependiente de la dosis, y este efecto es más intenso con halotano y enflurano, que deprimen además la contractilidad miocárdica. El halotano sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas, por lo que eleva el riesgo de arritmias. Desde el punto de vista cardíaco, los más seguros son el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano porque no deprimen la contractilidad cardíaca ni producen arritmias; sin embargo, el isoflurano puede desencadenar isquemia miocárdica en enfermos coronarios.

Todos los anestésicos inhalatorios deprimen la respiración de forma dependiente de la dosis hasta la apnea. También

Tabla 28-3. Propiedades farmacológicas de los principales anestésicos inhalatorios, de interés en anestesia

	Óxido nitroso	Halotano	Enflurano (etrano)	Isoflurano (forano)	Sevoflurano	Desflurano
MAC (%)	105	0,75	1,68	1,15	2,0	6,0
Coeficiente de distribución lípido/aire	1,4	244	98	99	47,2	19,0
Coeficiente de distribución sangre/aire	0,47	2,3	1,9	1,4	0,68	0,45
Facilidad de inducción	Buena	Buena	Buena	Buena	Muy buena	Muy buena
Recuperación de anestesia	Rápida	Rápida	Rápida	Rápida	Muy rápida	Muy rápida
Posibilidad de intubación	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se puede llegar a la IV etapa	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Analgesia	Buena	Escasa	Muy buena	Muy buena	Muy buena	Buena
Estimulación de secreciones	No	Escasa	No	Escasa	Escasa	Sí, laringospasmo
Ventilación	Deprime	Deprime, taquipnea	Deprime	Deprime	Deprime	Deprime
Hipotensión	Ligera	Frecuente, grave	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Contractilidad cardíaca	No	Deprime	Deprime	No	No	No
Arritmias	Escasa	Sensibiliza a las catecolaminas	Escasa	No	No	No
Toxicidad tisular	No	Hepática	Hepática	No	No	No
Relajación abdominal	Escasa	Regular	Buena	Muy buena	Muy buena	Muy buena
Es inflamable	No	No	No	No	No	No

deprimen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. De ellos, el depresor respiratorio más potente es el enflurano, y el isoflurano es el que menos deprime la respuesta a hipoxia e hipercapnia.

El desflurano es un potente irritante de las vías respiratorias: produce tos, intensas secreciones, laringoespasmo y apnea, problemas que son más frecuentes en niños. Se desaconseja su uso como inductor de la anestesia, y se requiriere un agente intravenoso para facilitar el proceso de intubación.

Los anestésicos inhalatorios halogenados potencian la acción de los bloqueadores neuromusculares y tienen propiedades relajantes musculares por sí mismos. El isoflurano y el enflurano potencian el bloqueo neuromuscular con mayor intensidad que el halotano y el sevoflurano. Los agentes halogenados producen relajación del útero grávido, lo que favorece la hemorragia después del parto o en las operaciones de cesárea. El óxido nitroso no produce relajación miometrial.

4. Características farmacocinéticas

El proceso de inhalación y llegada del anestésico al cerebro se ha expuesto anteriormente. El 60-80% del halotano se elimina por el pulmón en las primeras 24 h; el 15% experimenta metabolización hepática en el retículo endoplásmico, a través del sistema de oxidasas mixtas que utilizan el citocromo P-450 2E1, con formación de ácido tricloroacético y liberación de bromuros y cloruros. El metabolismo del halotano adquiere cierta importancia porque se ha invocado a los metabolitos producidos en situaciones de relativa hipoxia como responsables de la toxicidad hepática (v. más adelante). El enflurano se metaboliza en el 2-5%, formándose ácido difluorometoxidifluoroacético e iones fluoruro, y el isoflurano en sólo el 0,2%, por lo que su posible toxicidad tisular es mínima.

El desflurano es una molécula aún más estable y sólo el 0,02% experimenta metabolización. Por el contrario, el 3% del sevoflurano se transforma en hexofluoroisopropanol. Esta inestabilidad es el principal inconveniente del sevoflurano, que por lo demás se aproxima bastante al anestésico ideal.

5. Reacciones adversas

Aparte las modificaciones provocadas por los fármacos en el curso de la anestesia (hipotensión, depresión respiratoria, etc.), algunos anestésicos presentan ciertos cuadros tóxicos característicos.

5.1. Óxido nitroso

Oxida de forma irreversible la vitamina B_{12}, inactivándola para ciertas reacciones bioquímicas. La vitamina B_{12} es cofactor imprescindible de la metionina sintetasa para la síntesis de metionina, y la inhibición de dicha reacción por el óxido nitroso puede desencadenar anemia megaloblástica y leucopenia (v. cap. 58). La exposición crónica a este agente puede producir degeneración subaguda de la médula espinal y neuropatía similares a las de la anemia perniciosa.

5.2. Halotano

Puede originar lesión hepática cuya gravedad varía desde un ligero aumento de las enzimas hepáticas en sangre hasta una necrosis hepática fulminante. La incidencia de necrosis hepática masiva tras la administración de halotano es de 1:35.000, aumentando en los pacientes con exposición previa a halotano, y más si en tal caso hubo alguna reacción (fiebre de origen no determinado, ictericia postoperatoria, etc.). El riesgo es superior en la mujer, si es obesa y mayor de 40 años.

Se trata de una reacción de susceptibilidad individual en la que participan mecanismos inmunológicos. El metabolismo del halotano da lugar a la producción de ácido trifluoroacético que se une de forma covalente a proteínas microsomales. Estas proteínas alteradas generan anticuerpos causantes de la necrosis hepática. La etiología del incremento leve y transitorio de enzimas hepáticas no se relaciona con la de la necrosis. Podría tener relación con una reducción de la oxigenación hepática secundaria a una reducción del flujo sanguíneo, o con una toxicidad directa ejercida por metabolitos del halotano.

5.3. Enflurano, isoflurano y desflurano

El enflurano reduce el umbral convulsivante y puede desencadenar crisis convulsivas durante la inducción y la recuperación de la anestesia, incluso en pacientes no predispuestos. Este efecto es controlable con la medicación preanestésica y fármacos coadyuvantes.

El isoflurano altera los mecanismos reguladores de la infusión miocárdica, por lo que puede desencadenar isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria manifiesta o silente. El isoflurano y el desflurano carecen de acción hepatotóxica, nefrotóxica, carcinógena y teratógena. Se han descrito algunos casos de hepatitis y de lesión renal con enflurano, aunque el riesgo es muy escaso.

El desflurano irrita intensamente las vías respiratorias, por lo que no puede emplearse como inductor de la anestesia. Además, puede producir inestabilidad hemodinámica, capaz de causar problemas en algunos pacientes.

5.4. Sevoflurano

La molécula de sevoflurano es menos estable que la de otros anestésicos; por ello, a la hora de establecer su toxicidad hay que considerar posibles productos de degradación y metabolismo. A pesar de que origina niveles de fluoruro inorgánico significativamente elevados, no se ha podido demostrar que se asocien con lesión renal. La rápida eliminación pulmonar del sevoflurano condiciona una drástica reducción de las concentraciones del anestésico susceptibles de metabolismo hepático. En consecuencia, los valores de fluoruro inorgánico

disminuyen rápidamente una vez interrumpida la anestesia. El hecho de que la desfluoración de la molécula tenga lugar a nivel hepático y no renal también podría justificar esta carencia de nefrotoxicidad. Pero el contacto del sevoflurano con absorbentes de dióxido de carbono (cal sodada) de la máquina de anestesia genera productos de degradación, como el denominado compuesto A (fluorometil-2,2-difluoro-1-[trifluorometil] vinil éter), que el paciente inhala. El compuesto A ha demostrado ser nefrotóxico en ratas, si bien hasta ahora no se ha demostrado toxicidad renal en la especie humana. En cualquier caso, se recomienda utilizar el sevoflurano a una velocidad de flujo de gas fresco elevada (1 o 2 L/min) con el fin de minimizar el proceso de degradación del anestésico en la máquina. Tampoco se han descrito casos de toxicidad hepática.

5.5. Toxicidad crónica de los anestésicos generales

Afecta fundamentalmente a los profesionales que trabajan en los quirófanos de hospitales, y cobran especial relevancia los riesgos mutágenos, carcinógenos y teratógenos.

A pesar de los resultados positivos obtenidos en animales de experimentación, hasta el momento no se ha podido demostrar la existencia de una relación directa entre mutagénesis y carcinogénesis tras la exposición a cualquiera de los anestésicos inhalatorios. Sin embargo, la incidencia de aborto espontáneo es significativamente superior en las mujeres expuestas en forma crónica a los inhalatorios clásicos, como el halotano, y lo mismo sucede con el riesgo de malformaciones congénitas. Se dispone de muy pocos datos relativos a los fármacos más modernos, como sevoflurano y desflurano.

5.6. Hipertermia maligna

Es una complicación muy grave caracterizada por un estado hipermetabólico del músculo esquelético, que se presenta durante la anestesia general o en el postoperatorio inmediato. Los agentes desencadenantes más frecuentes son cualquiera de los *anestésicos inhalatorios* y los paralizantes musculares, en particular la *succinilcolina* y, en menor grado, la *tubocurarina* y la *n-alilnortoxiferina*. En cambio, no la desencadenan los barbitúricos, los opioides ni el paralizante pancuronio. Los anestésicos locales de tipo *amida* (y no los de tipo éster), los análogos de la *quinidina* y las sales de *calcio* pueden agravar el cuadro.

La reacción es de carácter farmacogenético, que se transmite de modo aún no bien precisado. La predispisicion metabólica parece ser heredada de forma autosómica dominante, con una penetración y manifestación clinica variable. Los factores de riesgo incluyen a todos los miembros de una familia en que haya ocurrido hipertermia maligna. La incidencia general es de 1:15.000 anestesias en niños y de 1:50.000-100.000 en adultos. Los pacientes con distrofia muscular pueden desarrollar bajo anestesia alteraciones cardiovasculares y metabólicos parecidos a los de la hipertermia maligna.

Se manifiesta en forma de taquicardia aparentemente injustificada, arritmias, exantema cutáneo, cianosis, sudoración, inestabilidad de la presión arterial, elevación de la temperatura corporal, que puede alcanzar los 43 °C, rigidez muscular en extensión, acidosis metabólica, hiperpotasemia, mioglobinuria y elevación de la creatina fosfocinasa sérica.

Aunque la alteración puede ser pluriorgánica, el órgano más afectado es el músculo esquelético, en el que se desencadena un fallo en el almacenamiento y movimiento del calcio. En cuanto a las estructuras subcelulares implicadas, se sabe que los pacientes susceptibles experimentan mutaciones que afectan al gen *RyR1* del receptor de la rianodina del retículo sarcoplásmico. La presencia del agente desencadenante hace que el canal de calcio asociado a dicho receptor provoque una liberación masiva de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Esta acumulación de calcio mioplásmico eleva exageradamente el metabolismo aerobio y anaerobio, aumenta la producción de calor, provoca intensa contractura muscular y, en última instancia, rabdomiólisis.

El tratamiento fundamental, aparte las medidas sintomáticas, es la administración de *dantroleno,* cuyas acciones se describen en el capítulo 30. Actúa directamente en el propio músculo, por lo que se debe administrar cuando todavía es adecuada la infusión muscular. Su acción es tanto supresora como preventiva. La dosis eficaz es de 1-2 mg/kg por vía intravenosa, que puede repetirse cada 5-10 min hasta una dosis total de 10 mg/kg. Conviene mantener la medicación durante 12-24 h después del episodio agudo y reinstaurarla si se aprecian signos de aumento del metabolismo o acidosis. En caso de sospecha existen algunas pruebas diagnósticas de susceptibilidad, entre las que destaca, por su mayor, aunque no absoluta fiabilidad, la respuesta *in vitro* de una biopsia de músculo a la acción contráctil de cafeína y halotano. Si la biopsia muscular desarrolla contractura con dichos agentes, el paciente puede ser diagnosticado como susceptible. Las dosis profilácticas de dantroleno son, por vía oral, 4-7 mg/kg/día en varias tomas, durante las 24 h preoperatorias.

BIBLIOGRAFÍA

Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. Drugs. 1995;50:513-59.

Byhahn C, Wilke HJ, Westpphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. CNS Drugs. 2001;15:197-215.

Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 1995;29:80-94.

Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. Br J Pharmacol. 2006;147:S72-81.

Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. Drugs. 1995;50:636-57.

Gentz BA, Malan TP Jr. Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? Drugs. 2001;61:2155-62.

http://www.anesthesianow.com

Ishizawa Y. Mechanisms of anesthetic actions and the brain. J Anesth. 2007;21:187-99.

Miller DR, editor. Miller Anestesia. 6.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2005.

O'Keeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. Pharmacol Ther. 1999;84:223-48.

Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. Drugs. 1995;50:742-67.

Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat Rev Neurosci. 2004;5:709-20.

Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. Clin Pharmacokinet. 1996;31:75-292.

Wappler F. Malignant hyperthermia. Eur J Anaesthesiol. 2001;18:632-52.

Yamamura T, Bertaccini E, Trudell JR, Harris RA. Anesthetics and ion channels: molecular models and sites of action. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:23-51.

29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos

J.A. Armijo y J.L. Herranz

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Epilepsias

La *epilepsia* es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La *crisis epiléptica* se produce por una descarga paroxística, hipersíncrona, excesiva e incontrolada de gran número de neuronas. En las epilepsias parciales la descarga se inicia en un foco o grupo de neuronas de características anómalas, y en las generalizadas, de forma dispersa. Esta descarga se propaga después a estructuras normales adyacentes cuya selección sincronizada produce las alteraciones electroencefalográficas (EEG) intercríticas. Las alteraciones EEG críticas y las manifestaciones clínicas requieren la propagación de la descarga a áreas intracerebrales más lejanas.

Se considera que una persona presenta epilepsia cuando ha experimentado dos o más crisis epilépticas separadas entre sí más de 24 h, y epilepsia activa cuando ha tenido una o más crisis en los últimos 5 años. Las epilepsias son un conjunto de entidades nosológicas heterogéneas, secundarias en su mayor parte a causas genéticas o adquiridas. En el 30% de los pacientes la epilepsia se autolimita; otro 30% responde bien al tratamiento en monoterapia y puede suprimirse éste tras 2 a 5 años sin crisis; otro 20% responde al tratamiento, pero puede precisar politerapia y tiene tendencia a recidivar cuando se suspende la medicación, y en el 20% restante no es posible suprimir las crisis o se consigue a costa de efectos secundarios inaceptables. Los *síndromes epilépticos* se caracterizan por un conjunto de signos y síntomas que incluyen el tipo de crisis, la localización anatómica, los factores desencadenantes, la edad de comienzo, la gravedad, la cronicidad, su carácter diurno o nocturno, y algunas veces su pronóstico, pero que no tienen necesariamente una etiología común. El tipo de crisis y la relevancia de los elementos que intervienen en su génesis y propagación es también diversa. Cada tipo de crisis se caracteriza por unas manifestaciones clínicas sobre el estado de la conciencia, la actividad motora o la actividad sensorial, y por un patrón EEG. En la tabla 29-1 se resume la clasificación de las epilepsias y de las crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia.

Tabla 29-1. Clasificación de las epilepsias y de las crisis epilépticas

Epilepsias	Crisis epilépticas
1. Relacionados con la localización: focales, locales o parciales Idiopáticas Criptogénicas Sintomáticas	1. Parciales Simples Complejas Secundariamente generalizadas
2. De carácter generalizado Idiopáticas Criptogénicas Sintomáticas	2. Generalizadas Ausencias típicas y atípicas Mioclónicas Tónicas Clónicas Tonicoclónicas Atónicas Espasmos infantiles
3. De carácter indeterminado en cuanto a focales o generalizadas	
4. Síndromes especiales	

2. Etiología de las epilepsias

2.1. Epilepsias genéticas

Las epilepsias primarias o idiopáticas, tanto generalizadas como focales, pueden deberse a canalopatías, a alteraciones del metabolismo neuronal o a displasias, es decir, a alteraciones de la migración neuronal. Las *canalopatías* son alteraciones de los canales iónicos dependientes de voltaje o ligados a receptores de neurotransmisores, que pueden tener un *sustrato genético* monogénico o poligénico.

Los *canales iónicos dependientes de voltaje* implicados han sido el canal de sodio (mutaciones en los genes *SCN1A, SCN2A* y *SCN1B* asociadas con las epilepsias generalizadas con convulsiones febriles plus), el canal de calcio (mutaciones en los genes *CACNA1H* y *CACNB4* asociadas con la epilepsia ausencia infantil y la epilepsia mioclónica juvenil), el canal de potasio (mutaciones en los genes *KCNQ2* y *KCNQ3* asociadas con las convulsiones neonatales familiares benignas) y al canal de cloro (mutaciones en el gen *CLCN2* asociadas con la epilepsia ausencia infantil y la epilepsia mioclónica juvenil).

Los *canales iónicos ligados a receptores de neurotransmisores* implicados han sido el canal de cloro del receptor GABA-A (mutaciones de los genes *GABRA1* y *GABRG2* asociados con diversas epilepsias generalizadas) y el canal catiónico del receptor nicotínico (mutaciones en los genes *CHRNA4* y *CHRNB2* asociados con la epilepsia familiar frontal nocturna).

Aunque estas anomalías se han descrito en un número muy limitado de pacientes, se considera que pueden ser un sustrato y de-

sempeñar un papel importante en la mayor parte de las epilepsias generalizadas idiopáticas, en algunas epilepsias focales idiopáticas e incluso en algunas epilepsias adquiridas. Numerosos antiepilépticos actúan sobre estos canales contrarrestando la anomalía, pero su efecto es relativamente inespecífico. Sólo recientemente se han investigado nuevos antiepilépticos que actúen de forma específica sobre los canales mutantes anómalos.

2.2. Epilepsias adquiridas

Las epilepsias adquiridas se producen por lesiones mayores del sistema nervioso central (SNC), como las lesiones prenatales graves, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones del SNC, las alteraciones cerebrovasculares, los tumores y las enfermedades degenerativas, por sí solas o favorecidas por un sustrato genético.

Algunas de estas lesiones pueden provocar convulsiones en la fase aguda, pero en muchos casos la epilepsia aparece al cabo de meses o incluso de años. La *epileptogénesis* es el proceso por el que una estructura nerviosa normal se vuelve hiperexcitable hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas. En otros casos aparecen focos secundarios que pueden mantener la epilepsia incluso cuando se elimina la lesión inicial. Hay estímulos, como las convulsiones febriles prolongadas y el estado epiléptico, que pueden provocar epilepsia temporal.

Independientemente de la causa, la epileptogénesis tiene tres elementos comunes: *a)* la capacidad de determinadas neuronas de experimentar cambios paroxísticos de despolarización (*Paroxismal Depolarization Shifts* [PDS]); *b)* una disminución del tono inhibidor gabaérgico que produce una desinhibición, y *c)* un aumento del tono excitador glutamatérgico y de la actividad de circuitos amplificadores. Durante la epileptogénesis se producen cambios funcionales y estructurales del cerebro que dan lugar a una situación inestable de hiperexcitabilidad que produce la epilepsia.

2.3. Génesis y propagación de una crisis

En la mayor parte de las epilepsias, las crisis epilépticas se originan por una situación de hiperexcitabilidad local o generalizada que hace que algunas neuronas presenten PDS. Estos PDS, cuando se sincronizan con los de otras neuronas del foco, producen las manifestaciones EEG intercictales. En determinadas circunstancias que amplifican estas descargas, sea por disminución del freno que supone la inhibición gabaérgica o por la amplificación que supone la excitación glutamatérgica, se propagan a otras estructuras del SNC, dando lugar a una crisis epiléptica.

a) Inicio de la actividad epiléptica. Los PDS se inician con una despolarización de la neurona que responde con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización sostenida que mantiene la descarga, a la que sigue una repolarización e incluso una hiperpolarización de la neurona (fig. 29-1).

b) Sincronización de la descarga. Para producir una punta intercrítica que pueda propagarse se necesita seleccionar un elevado número de neuronas normales vecinas que descarguen simultáneamente

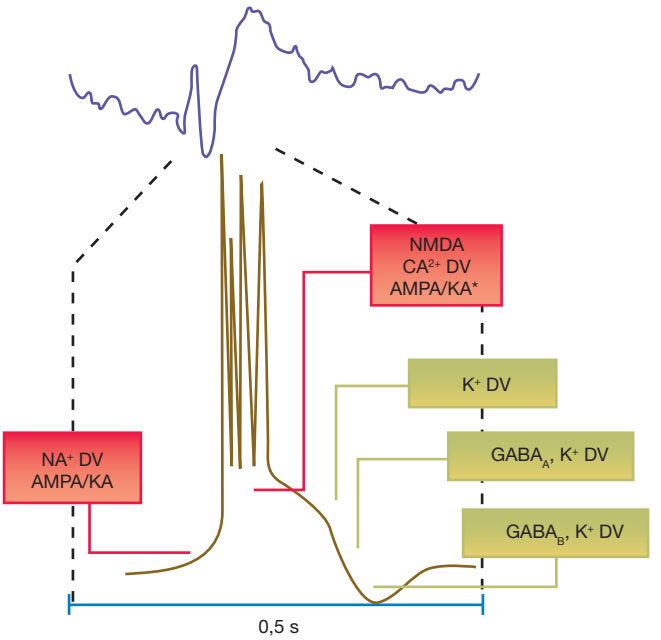


Figura 29-1. Cambios paroxísticos de despolarización *(abajo)* y puntas intericales *(arriba).* Canales iónicos dependientes de voltaje (DV) y unidos a receptores que pueden intervenir en los mismos: el potencial se inicia por la apertura de canales de sodio DV o ligados a receptores glutamatérgicos AMPA/KA que dejan entrar sodio provocando el potencial de acción. La despolarización sostenida acompañada de la descarga de potenciales de acción puede generarse por la activación de receptores glutamatérgicos NMDA (o receptores AMPA/KA anómalos*) y de corrientes de calcio DV. La repolarización se debe en gran parte a corrientes de potasio DV. La hiperpolarización que sigue al PDS se produce por la activación de canales de cloro del receptor $GABA_A$, corrientes de potasio asociadas al receptor $GABA_B$ y corrientes de potasio DV. (De Armijo et al., 2005.)

de forma sincronizada. Esta sincronización requiere una amplificación glutamatérgica anormalmente intensa y/o un fracaso de la inhibición gabaérgica que reduzca la hiperpolarización que sigue al PDS. Por lo tanto, aun asumiendo que una lesión focal puede ser suficientemente intensa como para provocar crisis epilépticas por sí misma, debe aceptarse que en muchos casos se requiere un sustrato epiléptico genético o adquirido en otras estructuras aparentemente normales que permita la sincronización y la propagación de la descarga. En las *crisis focales* la descarga suele iniciarse en el neocórtex o el hipocampo, pero la fuerte inhibición gabaérgica de las células «en candelabro» sobre los axones de las células piramidales impide la amplificación y la propagación de la descarga; si el estímulo es excesivo, el tono gabaérgico está reducido o hay una lesión de las células «en candelabro», se propagará a otras áreas corticales del mismo y del otro hemisferio, así como a otros núcleos subcorticales como el tálamo. En las *ausencias* no existe un foco como tal. Se trata de crisis generalizadas que se producen por una alteración de los circuitos entre neuronas piramidales de la corteza y las neuronas reticulares y tálamo-corticales del tálamo. Las anomalías que provocan las ausencias no están claras, pero pueden ser una sobreexpresión de canales T de calcio o una hiperfunción $GABA_B$. Las ausencias empeoran con los fármacos que aumentan la concentración de GABA y mejoran con los bloqueadores de los canales de calcio T.

c) Propagación de la descarga. La propagación a otras estructuras normales del SNC (que provocan las alteraciones EEG críticas y las manifestaciones clínicas de las crisis) se producen cuando las descargas repetidas aumentan la eficacia de los circuitos glutamatérgicos excitadores y frenan los circuitos gabaérgicos inhibidores, permitiendo que escape a los frenos fisiológicos. En las crisis focales, el impulso iniciado en el neocórtex se propaga a otras áreas corticales de éste y del otro hemisferio, así como a los núcleos subcorticales (tálamo y ganglios basales), al bulbo y a la médula. En las crisis hipocámpicas, la descarga se propaga al subtálamo, al tálamo y a los ganglios basales. El tálamo desempeña un papel importante tanto en las crisis parciales como en las ausencias. En la amplificación y generalización de la descarga intervienen también circuitos desinhibidores. La descarga procedente de la corteza se proyecta al cuerpo estriado, que activa el tálamo mediante una doble inhibición gabaérgica; la sustancia negra facilita la generalización de las descargas paroxísticas de cualquier origen por inhibición de la vía que, partiendo del colículo superior, inhibe la corteza. Las aferencias gabaérgicas que llegan a la sustancia negra inhiben esta influencia activadora, por lo que la inhibición de la sustancia negra con fármacos gabaérgicos impide esta generalización de las descargas.

3. Mecanismos generales de acción de los antiepilépticos

Los antiepilépticos pueden clasificarse en (fig. 29-2):

a) Antiepilépticos de primera generación: **ácido valproico, carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital** y **primidona.**

b) Antiepilépticos de segunda generación: **fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato** y **zonisamida.**

c) Antiepilépticos de segunda generación de uso restringido: **felbamato** y **vigabatrina.**

d) Otros antiepilépticos: **ACTH** y **corticoides.**

Los antiepilépticos producen una gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios que hacen difícil identificar a los responsables de su acción antiepiléptica. La mayor parte de los antiepilépticos se ha descubierto por ca-

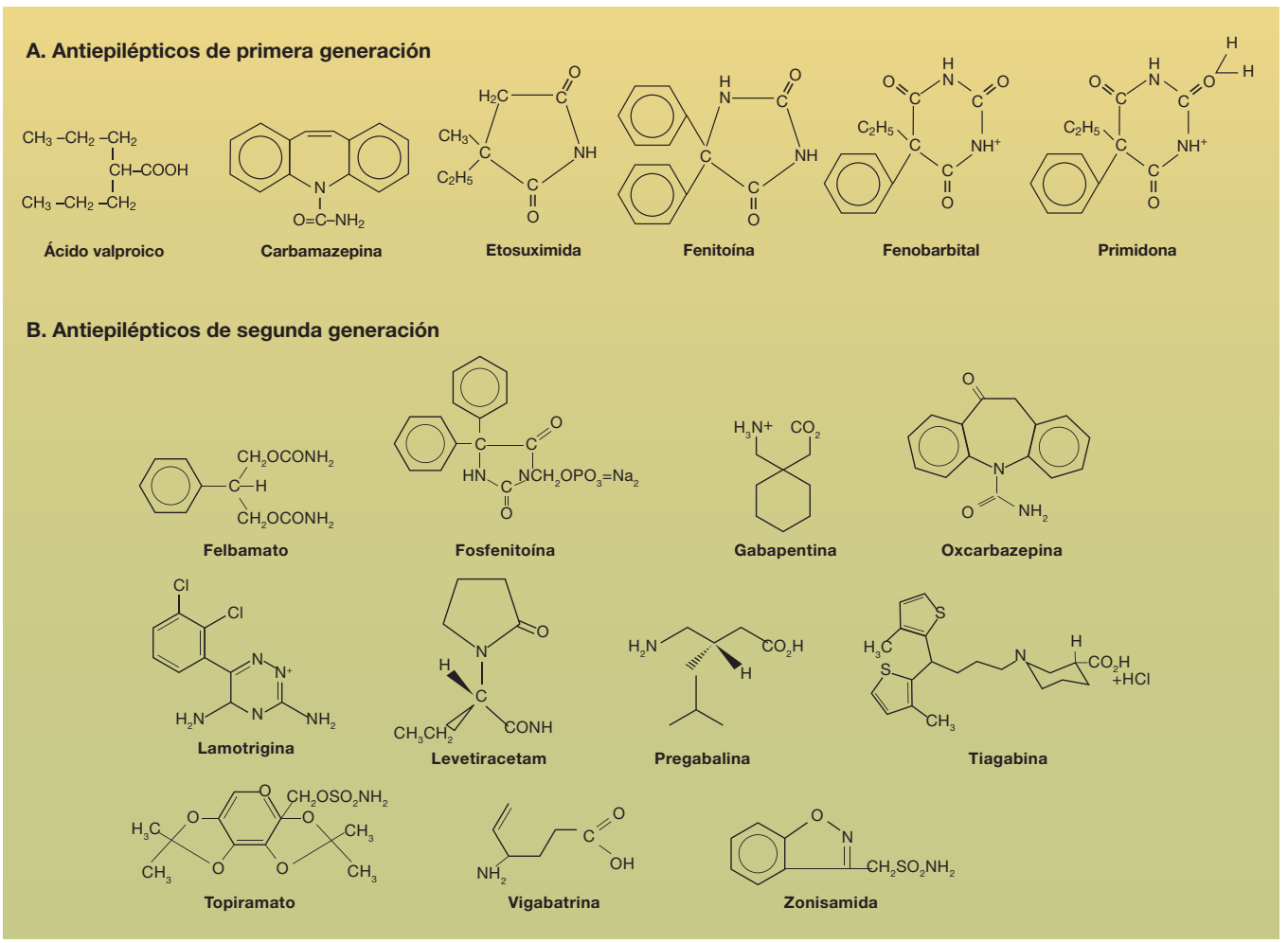


Figura 29-2. Fórmulas químicas de los principales antiepilépticos.

sualidad (fenobarbital, valproato) o por una evaluación sistemática de nuevas sustancias frente a convulsiones por electrochoque máximo y pentilentetrazol. Sólo recientemente se han empezado a investigar antiepilépticos que actúen por mecanismos de acción específicos que se van adaptando a los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de las epilepsias.

La mayoría de los antiepilépticos clásicos tiene un efecto estabilizador de la membrana, por inhibición de canales de sodio. La demostración de que un exceso glutamatérgico y/o una deficiencia gabaérgica está implicada en la génesis y en la propagación de las descargas impulsó el desarrollo de fármacos gabaérgicos y antiglutamatérgicos. Además de esos tres mecanismos principales, los antiepilépticos pueden actuar inhibiendo los canales de calcio, activando canales de potasio, inhibiendo receptores $GABA_B$ o antagonizando receptores AMPA/KA (fig. 29-3). La acción de los antiepilépticos actuales es bastante inespecífica, ya que su efecto estabilizador de la membrana y modificador del tono neurotransmisor tienen poco efecto sobre el foco epiléptico y, en realidad, protegen frente a las crisis impidiendo la propagación de la descarga a estructuras normales adyacentes. El descubrimiento de que algunas epilepsias se deben a mutaciones en canales iónicos ha abierto nuevas perspectivas de tratamiento más específico sobre estos canales anómalos.

Se ha propuesto clasificar a los antiepilépticos de primera y segunda generación en función de sus principales mecanismos de acción en los siguientes grupos:

- Antiepilépticos que actúan principalmente sobre canales iónicos: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, etosuximida y zonisamida.
- Antiepilépticos que actúan principalmente potenciando el tono gabaérgico: benzodiazepinas, fenobarbital, tiagabina y vigabatrina.

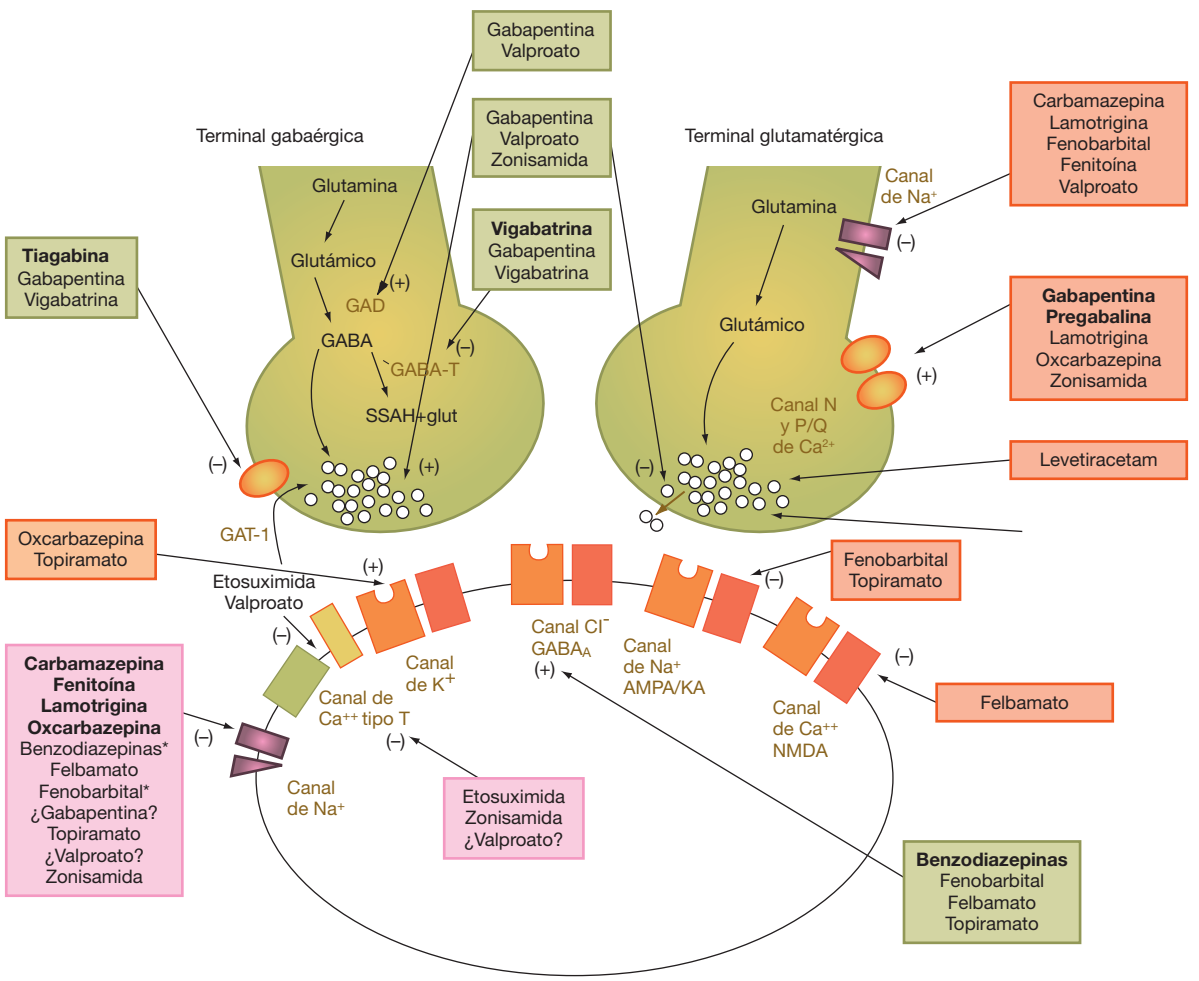


Figura 29-3. Esquema de los principales mecanismos de acción de los antiepilépticos donde se indica la acción activadora (+) o inhibidora (–) de los antiepilépticos sobre las terminaciones gabaérgica y glutamatérgica, así como sobre el receptor $GABA_A$, los receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA/KA, y los canales de sodio, calcio y potasio dependientes de voltaje. *A concentraciones elevadas.

- Antiepilépticos que actúan por múltiples mecanismos de acción: felbamato, gabapentina, topiramato, valproato.
- Antiepilépticos que actúan por otos mecanismos: levetiracetam.

Sin embargo, esta clasificación es poco útil porque muchos antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos (tabla 29-2) y, en ocasiones, no se sabe con seguridad cuál de ellos es el más relevante en su acción anticonvulsiva. Además, unos

Tabla 29-2. Mecanismo de acción y espectro de los antiepilépticos

	Primera generación						Segunda generación								
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
A. Mecanismo de acción															
Inhibición de canales de sodio	+*	++	±?	+*	++	+?	±?		++	++			+		+
Inhibición de canales de calcio L		+											+		
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	+*			+*	+?		++	±?	+	+	++				+
Inhibición de canales de calcio T talámicos			++			±?									++
Activación de canales de potasio		±?	±?							+			+		
Inhibición de corrientes I_h							+		+						
Facilitación gabérgica															
Aumento de la síntesis						+	+								
Aumento de la liberación						+*	+								+?
Inhibición de la recaptación							+					++		+	
Inhibición de la GABA-transaminasa						+	+							++	
Agonismo receptor $GABA_A$	++			++	+?			±					+		
Agonismo receptor $GABA_B$							+							+?	
Inhibición glutamatérgica															
Inhibición de la liberación		+		+	+?	+	+		+	+	+			+	+?
Antagonismo receptor NMDA								±?							
Antagonismo receptores AMPA				+											
Antagonismo receptores KA													+		
Inhibición de la liberación de aspártico						+									
Fijación a SV2A								++							
Inhibición de la anhidrasa carbónica													±		±
B. Eficacia por tipo de crisis															
Generalizadas															
Ausencias	+?	–	+	0	–	+	–?	+?	+	–	–?	–	+?	–	+
Atónicas	+?	–	0	+?	–	+	0	+?	+	–		0	+	0	+?
Mioclónicas	+?	–	+?	+?	–	+	–	+?	±	–	–?	–	+?	–	+?
Tónicas	+?	–		+?	+?	+		+?	+	–			+?		+?
Espasmos infantiles	+?	0	0	0	0	+	0	¿?	+?	0		¿?	+?	+	+?
Tonicoclónicas	+?	+	0	+	+	+	+?	+	+	+	¿?	–	+	±	+
Focales															
Simple y compleja	+?	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Secundariamente generalizada	+?	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
C. Eficacia por tipo de epilepsia															
Generalizada															
Idiopática	+?	–	+		–	+	–	+?	+	–	–	–	+?	–	
Ausencias			C			C			C						
En niño	+?	–			–	+	–	+?	±	–	–	–	+	–	+?
Mioclónica	+?	+		+	+	+		+?	+	+?		–	+	–	+?
Tonicoclónica		C		C	C	C							C		
En niños		C		C	C	C			C	C			C		
En adultos															
Secundaria	+?	–			–	+	–		+	0			+	+?	+?
Síndrome de Lennox	+?					+				0				+	
Síndrome de West													+?		
Mioclónica progresiva	+?	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Focal															
Niños		C		C	C	C				A			C		
Adultos		A		C	A	B	C		C	C			C	C	
Ancianos		C					A		A						

++: efecto principal; +: efecto secundario; ±: efecto ligero; ?: efecto dudoso; *: a altas concentraciones; +: eficacia demostrada; +?: probable eficacia; ±: eficacia variable; 0: no es eficaz; –: empeora. A, B y C: nivel alto, medio y bajo de evidencia sobre su eficacia. De Armijo y Herranz, 2007.

efectos pueden repercutir sobre otros; por ejemplo, un inhibidor de canales de sodio o de calcio puede reducir el tono glutamatérgico al reducir la liberación de ácido glutámico.

a) Inhibición de los canales de sodio. Este canal es el lugar de acción de la mayoría de los antiepilépticos de primera y segunda generación (tabla 29-2). Se considera el principal mecanismo de acción de carbamazepina, fenitoína, lamotrigina y oxcarbazepina, y puede ser un mecanismo importante de felbamato, topiramato y zonisamida y, a altas concentraciones, de benzodiazepinas y fenobarbital, estando en duda su papel en el efecto del valproato. La carbamazepina, fenitoína y lamotrigina se fijan a concentraciones terapéuticas al mismo lugar que la batracotoxina, en el segmento 6 de los dominios III y IV del canal de sodio dependiente de voltaje (v. cap. 3). Se fijan especialmente a la forma inactiva, lo que requiere que se haya activado previamente el canal; cuantos más canales se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su lugar de acción y lo bloquee; por lo tanto, se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada. Este bloqueo dependiente de voltaje es también dependiente del uso (ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia. El bloqueo de los canales de sodio postsinápticos (fig. 29-3) retrasa la activación del canal y, por tanto, la posibilidad de un nuevo potencial de acción, inhibiendo las descargas de frecuencia rápida. El bloqueo de los canales de sodio es más lento y prolongado que el producido por los anestésicos locales, lo que permite que no se afecte la transmisión normal, pero sí los estímulos que prolongan la despolarización de la neurona, como sucede en una crisis parcial. La inhibición de canales de sodio produce alteraciones neurológicas, por lo que se intenta desarrollar antiepilépticos más específicos que actúen de forma selectiva sobre los canales anómalos que producen la epilepsia para conseguir un efecto anticonvulsivo sin neurotoxicidad. Por otra parte, los inhibidores de los canales de sodio presinápticos, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina o ácido valproico reducen la liberación de neurotransmisores como el ácido glutámico (fig. 29-3).

b) Potenciación de la inhibición gabaérgica. El GABA activa el canal de cloro del receptor $GABA_A$ dejando entrar el cloro e hiperpolarizando la membrana (v. cap. 3). Su efecto puede potenciarse aumentando la concentración de GABA o facilitando su acción sobre el receptor. La concentración de GABA puede aumentarse estimulando la glutamildecarboxilasa que cataliza su síntesis, aumentando la liberación, inhibiendo la recaptación mediante el GAT-1 (tiagabina) o inhibiendo la GABA-transaminasa que cataboliza el GABA (vigabatrina) (tabla 29-2 y fig. 29-3). Los fármacos que aumentan la concentración de GABA incrementan el tono $GABA_A$, lo que produce efectos anticonvulsivos en las crisis focales y tonicoclónicas generalizadas, pero también aumentan el tono $GABA_B$, lo que hace que empeoren las ausencias y mioclonías. Más selectiva es la acción de los fármacos que actúan sobre el receptor $GABA_A$ (tabla 29-2). Las benzodiazepinas facilitan la unión del GABA al receptor $GABA_A$ y aumentan la frecuencia con que se abre el canal de cloro (v. cap. 27), mientras que el fenobarbital actúa directamente sobre el canal de cloro prolongando el tiempo que permanece abierto. El felbamato y el topiramato facilitan la acción del GABA por acción en otras zonas del receptor. Estos fármacos no empeoran las ausencias e incluso pueden mejorarlas. Por ejemplo, las benzodiazepinas las mejoran por una acción selectiva sobre los receptores con subunidades α_3 que hace que inhiban las neuronas reticulares impidiendo la hipersincronización de las tálamo-corticales. Los fármacos gabaérgicos suelen producir sedación por fijación a la subunidad α_1, por lo que se intentan desarrollar fármacos que no se fijen a esta subunidad.

La estimulación de los receptores $GABA_B$ presinápticos inhibe la entrada de calcio y reduce la liberación de ácido glutámico con efectos anticonvulsivantes en las crisis parciales (gabapentina, vigabatrina). El problema es que la activación de estos receptores postsinápticos aumenta la entrada de potasio e hipersincroniza las células talamocorticales, lo que puede empeorar las ausencias.

c) Inhibición de la excitación glutamatérgica. Puede conseguirse reduciendo su liberación y antagonizando su efecto sobre receptores NMDA y AMPA/KA cuya naturaleza y funciones se han descrito en los capítulos 3 y 25. La liberación es reducida por antiepilépticos que inhiben los canales de sodio y los canales de calcio N y P/Q (tabla 29-2). También puede reducirse mediante la activación de receptores $GABA_B$ presinápticos y por la dinorfina, y se ha sugerido que puede ser un mecanismo de los antiepilépticos que actúan sobre las proteínas de las vesículas sinápticas SV2A (p. ej., levetiracetam). El ácido valproico reduce la liberación de aspártico, otro neurotransmisor excitador.

El receptor NMDA suele estar inactivado por iones de magnesio y sólo se activa si existe despolarización de la membrana que desplace al magnesio, permitiendo la entrada no sólo de sodio, sino también de calcio; por ello se considera un receptor «amplificador» que reexcita neuronas que ya habían sido despolarizadas. El tono glutamatérgico puede inhibirse antagonizando la acción del ácido glutámico sobre el receptor, en el sitio glicina y en el canal (p. ej., felbamato) (tabla 29-2).

Los canales de sodio de los receptores AMPA y KA participan en la transmisión normal del estímulo excitador, pero se han descrito mutaciones que cambian las subunidades del canal y permiten entrar calcio, transformándolos en receptores paroxísticos similares al NMDA. El fenobarbital antagoniza el receptor AMPA y el topiramato el KA.

d) Inhibición de los canales de calcio. Como se describe en el capítulo 37, hay más de cinco canales de calcio que se diferencian en sus características bioeléctricas. Los canales N y P/Q presinápticos participan en la liberación de monoaminas, de ácido glutámico y de GABA, mientras que los canales T postsinápticos del núcleo intralaminar del tálamo se han relacionado con la actividad marcapasos que provoca los ritmos de 3 ciclos/s que se observan en el EEG de los pacientes con ausencias. Los inhibidores de los canales de calcio N y P/Q presinápticos reducen la entrada de calcio y la liberación de ácido glutámico. Pueden actuar sobre la subunidad α_1 (lamotrigina, oxcarbazepina, zonisamida) o sobre la subunidad α_2/δ reguladora (gabapentina y pregabalina). La etosuximida y la zonisamida, inhiben los canales de calcio T postsinápticos en las neuronas tálamo-corticales, lo que parece ser su principal mecanismo antiausencias (tabla 29-2).

e) Activación de canales de potasio. Los canales de potasio KCNQ2 y KCNQ3 actúan sinérgicamente para formar corrientes M que se activan cuando la neurona está despolarizada, repolarizando la membrana y frenando el tren rápido de descargas. La fenitoína puede reducir la corriente de potasio, lo que puede justificar algunos de sus efectos proconvulsivos a dosis altas. Por el contrario, la oxcarbazepina y el topiramato activan estos canales, lo que puede contribuir a su efecto anticonvulsivo.

f) Relación mecanismo-actividad. La mayoría de los antiepilépticos que inhiben canales de sodio se han descubierto de forma empírica por su eficacia frente al modelo de convulsiones provocadas por un electrochoque de intensidad máxima, que se corresponde con la eficacia clínica en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales. Otros como la etosuximida, que inhiben canales T de calcio, se desarrollaron porque protegían frente a las convulsiones provocadas por pentilentetrazol, que se corresponden clínicamente con la eficacia en ausencias y en mioclonías, aunque en la actualidad se considera más específica de la acción antiausencia la eficacia fren-

te a las crisis del ratón lethargic. La correspondencia entre facilitación gabaérgica o inhibición glutamatérgica y eficacia clínica es menos clara; por ejemplo, el espectro de tiagabina y vigabatrina es similar al de los fármacos inhibidores de los canales de sodio, como carbamazepina y fenitoína, mientras que el espectro de las benzodiazepinas es más amplio. El amplio espectro de algunos antiepilépticos, como ácido valproico, felbamato, lamotrigina y topiramato, puede explicarse porque actúan por múltiples mecanismos (tabla 29-2).

g) Posibles asociaciones de antiepilépticos. Las asociaciones de antiepilépticos pueden ser beneficiosas (si aumentan la eficacia más que la toxicidad), neutras (si las aumentan por igual) y perjudiciales (si aumentan la toxicidad más que la eficacia). La asociación de dos inhibidores de canales de sodio aumenta la eficacia, pero también la neurotoxicidad. La asociación de dos fármacos gabaérgicos aumenta la eficacia pero también los efectos sedantes. Por ello se ha sugerido la conveniencia de asociar en casos resistentes dos antiepilépticos con mecanismos de acción diferentes. Por ejemplo, es mejor asociar un inhibidor de canales de sodio (como carbamazepina, fenitoína, lamotrigina u oxcarbazepina) con antiepilépticos de múltiples mecanismos de acción (como ácido valproico, gabapentina o topiramato) o con un fármaco gabaérgico (como fenobarbital o tiagabina), que asociar dos fármacos gabaérgicos y esta asociación, a su vez, es mejor que la asociación de dos inhibidores de los canales de sodio.

II. ANTIEPILÉPTICOS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN

Entre los antiepilépticos de primera generación, la carbamazepina y el valproato han ido sustituyendo a los antiepilépticos clásicos, como el fenobarbital, la fenitoína y la etosuximida debido a que tienen una eficacia similar, mejor tolerabilidad y mejor perfil farmacocinético. En cuanto a las benzodiazepinas, su uso crónico está limitado por los efectos secundarios y por el desarrollo de tolerancia, por lo que se utilizan principalmente de forma aguda o en tratamientos cortos. Los antiepilépticos de segunda generación tienen una eficacia similar a los de primera generación en las epilepsias parciales, y algunos son eficaces en epilepsias difíciles de tratar, como el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de West o la epilepsia mioclónica grave de la infancia; tienen una buena tolerabilidad (aunque algunos dan lugar a reacciones idiosincrásicas indeseables) y menos interacciones entre sí y con otros fármacos que los de primera generación. Se utilizan principalmente como fármacos coadyuvantes de los antiepilépticos de primera generación en los casos resistentes, pero algunos, como gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y topiramato pueden utilizarse en monoterapia e incluso como primera opción de tratamiento en pacientes en los que la tolerabilidad y/o la falta de interacciones sean prioritarias (v. apartado sobre uso de los antiepilépticos).

1. Ácido valproico

El ácido valproico o dipropilacético está relacionado estructuralmente con el GABA (fig. 29-2). Se utiliza habitualmente como sal sódica (valproato sódico) que es soluble en agua, pero puede utilizarse también como ácido (ácido valproico). Su pK_a es de 5,0.

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El valproato tiene un amplio espectro antiepiléptico, y resulta eficaz en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, en las ausencias y en las mioclonías. Se utiliza en el tratamiento del estado de mal convulsivo y no convulsivo. También es eficaz en el tratamiento de la migraña, el dolor neuropático y el trastorno bipolar.

Su amplio espectro antiepiléptico puede atribuirse a sus múltiples mecanismos de acción. Se considera que el principal es el aumento de la concentración cerebral de GABA por aumento de su síntesis (por estímulo de la ácido glutámico decarboxilasa), disminución de su degradación (por inhibición de la ácido succínico deshidrogenasa y de la GABA transaminasa) y aumento de su liberación. Sin embargo, no empeora las ausencias y mioclonías, lo que se atribuye a que aumenta la concentración de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis; también bloquea la vía caudado-tálamo-cortical que facilita la generalización de las descargas, tanto de baja como de alta frecuencia. El valproato reduce también la liberación de ácido aspártico (pero no de ácido glutámico), lo que se corresponde con su efecto anticonvulsivante (especialmente antimioclónico) mejor que el aumento del tono gabaérgico. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, pero no en el hipocampo. Inhibe los canales de calcio T, pero no en el tálamo, por lo que no está claro si justifica su efecto antiausencias. El ácido valproico tiene efectos inmediatos que se manifiestan en el tratamiento del estado de mal epiléptico, pero tiene también efectos diferidos cuyo máximo puede tardar 1 mes en alcanzarse y puede desaparecer 1 mes después de que sus concentraciones plasmáticas sean indetectables.

1.2. Características farmacocinéticas

Su absorción oral es rápida y completa (tabla 29-3); en los preparados con cubierta entérica, el comienzo de la absorción se retrasa 2 h cuando se administra en ayunas y entre 4 y 8 h cuando se administra con alimentos. Los preparados de liberación sostenida se pueden administrar en dos e incluso en una toma al día, lo que puede mejorar el cumplimiento. Su volumen de distribución es de unos 0,25 L/kg, por lo que se debe administrar una dosis inicial de 20 mg/kg para alcanzar una concentración inicial de unos 80 mg/L. Se une de forma importante a la albúmina, pero esta unión es saturable (disminuye del 95% a concentraciones de 50 mg/L al 85% a concentraciones de 100 mg/L), lo que provoca una cinética dependiente de la dosis de tipo decreciente (fig. 29-4). Su concentración en cerebro, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la leche es más baja que en el plasma, mientras que en el cordón umbilical es más elevada. Se elimina con rapidez ($t_{1/2}$

Tabla 29-3. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos

	Primera generación								Segunda generación							
	CBZ	**CLB**	**CZP**	**ESM**	**PB**	**PHT**	**PRM**	**VPA**	**GBP**	**LEV**	**LTG**	**OXC**	**PGB**	**TGB**	**TPM**	**ZSM**
Tipo de cinética	TD	L	L	L	L	DDC	L	DDD	DDD	L	L	L	L	L	L	L
Vías de administración	O	O	O, iv, r	O	O, iv, im	O, iv	O	O, iv, r	O	O, iv	O	O	O	O	O	O
Absorción																
f (%)	75-85	> 90	> 90	> 90	> 90	> 95	85	> 95	35-60	> 90	> 90	95 (OXC)	> 90	> 95	80-95	> 95
$t_{máx}$ (h)	4-12	1-4	1-4	1-4	1-4	3-12	2-6	1-8	2-3	1-2	1-3	3-5 (H)	1	1-2	1-4	4-7
Distribución																
Vd (L/kg)	0,9-1,4	0,7-2,2	1,5-4,4	0,7	0,6-1	0,6-1	0,6-1	0,1-0,3	0,7-1	0,6	1,1	0,8 (H)	0,6	1,0	0,6-,10	1,2-1,8
Unión a proteínas (%)	75	85	80-90	< 5	50	90	< 20	70-95	0	< 10	55	40 (H)	0	96	< 15	30-60
Feto/madre	1,0			1,0	1,0	1,0		1,2-3,0	1,7-2,1	1,0	1,0	1,0 (H)			1,0	0,9
Leche/plasma	0,1-0,3			0,8-1,0	0,3-0,5	0,1-0,6		0,01-0,1	0,7-1,3	0,8-3,1	0,4-0,8	0,5 (H)			0,7-1,1	0,9
Eliminación																
Mecanismo principal	Oxidación	Oxidación	Reducción	Oxidación	Oxidación + renal	Oxidación	Renal + oxidación	Oxid + glucuronidación	Renal	Renal	Glucuronidación	Red. (OXC) Gluc (H)	Renal	Oxidación	Renal +oxidación	Acetil + oxid + glucur
Renal inalterado	< 1			20	25	< 5	40	< 5	100	66	10	40	100	< 2	60	30
Metabolismo por CYP (%)	65			65	30	90		10	No	No	¿?	> 95% (OXC)	No	> 30	> 14	50
Metabolitos UGT (%)	15			No	No	No		50	No	No	70	50	No	No	¿?	Sí
Otros metabolismos	Poco			Poco	20 (glucosid)	Poco		40 (β-oxid)	No	Hidrólisis	Poco	¿?	No	¿?	¿?	20 (acetil)
Metabolitos activos	Sí (epoxi CBZ)	Sí (desmetil CLB)	No	No	No	No	Sí (PB)	No	No	No	No	Sí (H)	No	No	No	No
Metabolitos tóxicos						Arenóxidos		2-en-VPA y 4-en VPA								
Semivida (h)	10-40	10-30	20-40	30-60	50-120	15-120	9-22	6-18	5-9	6-8	15-60	8-15 (H)	6	2-8	12-30	25-70
Tss (días)	20-30		6	7	15-20	15-20		3	2	2	3-10	2 (H)	2	1-2	3-5	15
N.º de tomas/día	2-3	2	2-3	2	1-2	2	2-3	2-3	3-4	2	1-2	2	2	3	2	2
Interacciones farmacocinéticas																
Influye																
Es influida	Sí	—	—	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No (H)	No	No	¿No?	No
Intervalo óptimo (mg/L)	Sí	—	—	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí (H)	No	Sí	Sí	Sí
	4-8	—	0,02-0,1	40-80	15-25	5-20	5-10	50-100	5-10?	8-26?	5-10?	10-25 ? (H)	3-8?	20-100?	3-5?	10-30?

Tipo de cinética: L: lineal; DDC: dosis dependiente creciente; DDD: dosis dependiente decreciente; TD: tiempo dependiente; f: fracción biodisponible; $t_{máx}$: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; la f de CBZ, ESM, PRM y TPM es difícil de valorar por la falta de preparados intravenosos; la f de la GBP disminuye con la dosis y con antiácidos; el $t_{máx}$ de CBZ y PHT se alarga notablemente a dosis altas y el del VPA es mayor en los preparados con cubierta entérica; distribución, la fracción libre del VPA aumenta con la dosis; eliminación, la semivida de la CBZ disminuye tras dosis múltiples por autoinducción; la semivida de la CBZ, VPA, FBM, LTG, HCBZ, TGB y ZSM se reduce en presencia de inductores y la de LTG se alarga en presencia de inhibidores; la semivida de la PHT aumenta con el nivel sérico; la eliminación renal de GBP, PGB y TPM está reducida en el anciano y en el enfermo renal. H: hidroxicarbazepina.

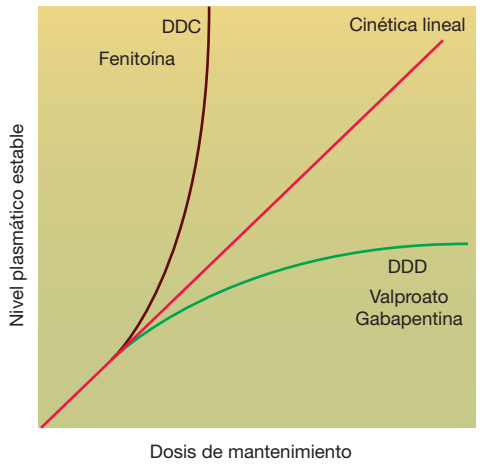


Figura 29-4. Relación entre la dosis de mantenimiento y el nivel estable para los antiepilépticos con cinética lineal, como el clonazepam, con cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo creciente (DDC), como la fenitoína, y con cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo decreciente (DDD), como la gabapentina y el valproato.

= 6 a 18 h) principalmente por metabolismo (> 95%), por glucuronidación mediante la UGT2B7 y β-oxidación hepáticas y menos por oxidación mediante el CYP2C9, CYP2C19 y CYP2A6. Algunos de sus metabolitos se han relacionado con los efectos antiepilépticos (2-en-valproico) o con los efectos hepatotóxico y teratógeno (4-en-valproico).

1.3. Reacciones adversas

En general es bien tolerado. Al comienzo del tratamiento puede producir alteraciones gastrointestinales, por lo que es conveniente instaurarlo de forma gradual. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos digestivos (dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento), aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación. El temblor puede acentuarse al asociarlo con lamotrigina. La sedación es más acusada cuando se asocia con fármacos depresores del SNC, como benzodiazepinas y fenobarbital.

Puede producir hiperamoniemia y elevación de las transaminasas (que suelen ser asintomáticas), trombocitopenia y disminución del factor VIII. En mujeres puede producir hiperandrogenismo, con obesidad, alopecia, trastornos menstruales y quistes de ovario. De forma excepcional puede producir hepatitis grave, que es más frecuente en los niños menores de 2 años, con trastornos mentales asociados y cuando se utiliza en politerapia (1:500), que en los adultos y en monoterapia (< 1:100.000); también se han descrito algunos casos de encefalopatía (sobre todo en asociación con fenobarbital) y de pancreatitis. Las reacciones cutáneas y de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. La intoxicación no suele ser mortal, ni siquiera con valores de 2.000 mg/L; se elimina pobremente mediante la hemodiálsis.

1.4. Interacciones

El valproato inhibe el CYP2C9, la glucuronidación y la epóxido-hidroxilación. Aumenta las concentraciones de fenobarbital y lamotrigina. Desplaza a la fenitoína y a la carbamazepina de su unión a la albúmina del plasma aumentando su concentración libre. Puede potenciar la acción de depresores como el alcohol, las benzodiazepinas o los barbitúricos, alterando la capacidad de conducir o de manejar maquinaria. A su vez, la fenitoína, el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina reducen las concentraciones de ácido valproico, y con frecuencia se requiere el aumento de su dosis (tabla 29-4). Los salicilatos reducen la concentración total de ácido valproico sin alterar la concentración libre. El valproato no tiene los efectos inductores de carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, por lo que no reduce la eficacia de otros fármacos, como los anticonceptivos orales, los antineoplásicos, la ciclospo-

Tabla 29-4. Interacciones farmacocinéticas entre antiepilépticos

	Efecto sobre el nivel estable del antiepiléptico basal												
Antiepiléptico añadido	**CBZ**	**ESM**	**PB**	**PHT**	**VPA**	**GBP**	**LEV**	**LTG**	**OXC[a]**	**PGB**	**TGB**	**TPM**	**ZNS**
Carbamazepina	—	↓↓	Ø	↑↑, ↓	↓↓	Ø	Ø	↓↓	↓	Ø	↓↓	↓↓	↓↓
Etosuximida	Ø	—	Ø	Ø	↓	Ø	Ø	Ø	Ø	?	?	?	?
Fenobarbital	↓↓	↓↓	—	↑, ↓↓	↓↓	Ø	Ø	↓↓	↓	Ø	↓↓	↓↓	↓↓
Fenitoína	↓↓	↓↓	↑	—	↓↓	Ø	Ø	↓↓	↓	Ø	↓↓	↓↓	↓↓
Ácido valproico	Ø,↑E	↓,↑	↑↑	Ø,#	—	Ø	Ø	↑↑	Ø	Ø	Ø,#	↓?	↓,#
Gabapentina	Ø	Ø	Ø	↑?	Ø	—	Ø	?	Ø	?	?	Ø	?
Levotiracetam	Ø	Ø	Ø	↑?	Ø	Ø	—	Ø	Ø	?	?	?	?
Lamotrigina	Ø,↑E?	Ø	Ø	Ø	↓	Ø	Ø	—	Ø	?	?	Ø	Ø
Oxcarbazepina	↓,↑E	Ø	↑	↑↑	Ø	?	↓	↓	—	?	?	↓	?
Pregabalina	Ø	¿?	Ø	Ø	Ø					—	?	?	?
Tiagabina	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø,↓	?	?	?	?	?	—	?	?
Topiramato	Ø	¿?	Ø	↑	Ø,↓	?	Ø	Ø,↓?	Ø	?	?	—	?
Zonisamida	Ø,↓	¿?	Ø	Ø	Ø	?	?	Ø	?	?	?	?	—

Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas cambios importantes que requieren ajuste de la dosis y/o monitorización de los niveles séricos; Ø: sin cambios; ↑E: aumenta la 10,11-epoxi-CBZ; #: aumenta la PHT y la TGB libre; ?: no hay datos o no son concluyentes. De Armijo y Herranz, 2007. [a] En valores de hidroxicarbazepina.

rina o los corticoides, pero puede inhibir el metabolismo y aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos antineoplásicos.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Está autorizado en niños y adultos para el tratamiento de la epilepsia en monoterapia y en asociación con otros antiepilépticos. Por su eficacia y amplio espectro es de elección en el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia y en los síndromes de Lennox-Gastaut y de West. Su eficacia es similar a la del fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, es tan eficaz como la etosuximida en las ausencias y es el más eficaz de los antiepilépticos de primera generación en las mioclonías.

También puede utilizarse en el tratamiento agudo de la manía y en la prevención crónica de los accesos maníacos de la afectación bipolar, así como en el tratamiento de la migraña y del dolor neuropático, como una opción o asociado a carbamazepina.

En adultos suele empezarse el tratamiento con 500 mg/día de un preparado con cubierta entérica, y se va aumentando la dosis de forma gradual hasta que se observa eficacia o toxicidad (habitualmente de 1.000 a 2.000 mg/día repartidos en dos tomas); en casos de resistencia y en politerapia con inductores pueden ser necesarias dosis de 3.000 mg/día en tres tomas al día o en dos tomas de un preparado de liberación sostenida. En el niño se empieza con dosis de 200 mg/día y se aumenta la dosis hasta 20-40 mg/kg, aunque en el tratamiento del síndrome de West se utilizan dosis de más de 100 mg/kg.

El intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas es de 50 a 100 mg/L; en las epilepsias generalizadas idiopáticas suelen ser eficaces valores de 50 mg/L, mientras que en las epilepsias parciales pueden necesitarse valores por encima de 75 mg/L, que no suelen alcanzarse cuando se asocia el valproato a fármacos inductores; en pacientes con resistencia pueden necesitarse valores de hasta 150 mg/L, pero concentraciones superiores a 100 mg/L pueden producir efectos tóxicos, como temblor y somnolencia.

El valproato por vía intravenosa puede utilizarse en el tratamiento del estado de mal epiléptico convulsivo y no convulsivo. Su efecto es rápido, no afecta al sensorio y puede administrase con mayor rapidez que la fenitoína. Se administra una dosis inicial de 20 mg/kg por vía intravenosa seguida de 20 mg/kg/día en infusión continua o intermitente.

1.6. Utilización en circunstancias especiales

El niño necesita dosis por kilo mayores que el adulto para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas. En el anciano puede estar reducida la unión a proteínas y la eliminación, pero no suele ser necesario reducir la dosis. Al final del embarazo está aumentada la fracción libre del valproato. El valproato puede producir un síndrome fetal similar al de la fenitoína con alteraciones craneofaciales y digitales, sobre todo cuando se utiliza en politerapia, que se ha atribuido al 4-en-valproico y a inhibición de la epóxido hidrolasa que cataboliza los metabolitos reactivos; además, produce alteraciones del tubo neural (1-2%). La lactancia no está contraindicada. En el paciente renal y hepático puede estar aumentada la fracción libre de valproato, lo que incrementa su influencia sobre la unión a proteínas de otros fármacos, como fenitoína y carbamazepina.

2. Benzodiazepinas

Su farmacología fundamental se ha explicado en el capítulo 27. Aunque hay más de 50 benzodiazepinas, en epilepsia suelen utilizarse diazepam, lorazepam, clonazepam y clobazam. En el estado de mal epiléptico el más utilizado es el *diazepam*. En otros países se utiliza el *lorazepam*, ya que actúa con tanta rapidez como aquél, pero con una acción mucho más prolongada, pero en España no está comercializada la forma parenteral del lorazepam. Como antiepilépticos, los más utilizados son el *clonazepam* y el *clobazam*.

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Su espectro antiepiléptico es amplio, ya que son eficaces en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, así como en las ausencias y mioclonías, aunque pueden inducir crisis tónicas en los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Son eficaces en el estado de mal convulsivo y no convulsivo. Su eficacia como antiepiléptico a largo plazo está limitada por el desarrollo de tolerancia.

Su principal mecanismo de acción es facilitar la acción del GABA sobre el receptor $GABA_A$ fijándose al sitio benzodiazepina en las subunidades α y aumentando la frecuencia con la que se abre el canal sin afectar a la duración de apertura ni a la conductancia. Las benzodiazepinas mejoran las ausencias, a diferencia de otros fármacos gabaérgicos como la tiagabina o la vigabatrina, que las empeoran, o del fenobarbital que ni las mejora ni las empeora.

El efecto antiausencias se debe al aumento del tono $GABA_A$ en las neuronas reticulares (lo que disminuye su efecto sobre las tálamocorticales y, por lo tanto, su sincronización), pero no en el resto del tálamo como el fenobarbital. Este efecto selectivo sobre el núcleo reticular podría deberse a su acción sobre las subunidades α_3 que se expresan de forma selectiva en dicho núcleo. A las concentraciones elevadas que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal las benzodiazepinas pueden inhibir canales de sodio y canales de calcio N y P/Q dependientes de voltaje que reducen la liberación de neurotransmisores.

2.2. Características farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de las benzodiazepinas en general se resumen en la tabla 26-2 y sus vías metabólicas en la figura 26-7. Las características farmacocinéticas del clonazepam y del clobazam se resumen en la tabla 29-3. El diazepam en inyección intravenosa lenta tiene una acción rápida pero muy breve, ya que la concentración desciende muy deprisa por paso del cerebro a otros tejidos; para conseguir un efecto más prolongado deben administrarse dosis múltiples o una infusión continua. Tras dosis múltiples se produce una acumulación de diazepam que hace que la duración de su efecto dependa de la eliminación en lugar de la distribución, lo que explica el notable alargamiento de la duración del efecto. Cuanto mayor es el volumen de distribu-

ción más rápidamente descienden las concentraciones cerebrales y antes terminan los efectos; por eso, el lorazepam, con un volumen de distribución menor, tiene una acción más prolongada.

El diazepam se metaboliza a nordiazepam, cuyos efectos son similares a los del diazepam y se suman a los de éste. El clonazepam se metaboliza a metilclonazepam, que es inactivo. El clobazam se metaboliza a desmetilclobazam, que es activo y alcanza concentraciones ocho veces mayores que las de clobazam, por lo que los efectos dependen principalmente de este metabolito. La semivida de eliminación del clonazepam es de 20 a 40 h y la del clobazam de 10 a 30 h, lo que permite administrarlos en dos tomas al día.

El diazepam y el clonazepam pueden administrarse también por vía rectal en la prevención de las convulsiones febriles y en el tratamiento agudo de crisis convulsivas.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

El diazepam por vía intravenosa no suele producir depresión respiratoria, salvo cuando se inyecta muy rápidamente o se ha administrado previamente fenobarbital u otros depresores del SNC. Los efectos secundarios más frecuentes de las benzodiazepinas son somnolencia, letargia y cansancio, que se evitan utilizando dosis bajas; también puede observarse incoordinación muscular, hipotonía, ataxia y disartria y, en niños, hipersalivación y broncorrea; a dosis altas pueden provocar mioclonías. Las benzodiazepinas producen también alteraciones cognitivas que, en los niños, afectan al desarrollo psicomotor y al rendimiento escolar.

Las benzodiazepinas no tienen interacciones farmacocinéticas importantes sobre otros fármacos, pero la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital pueden reducir sus niveles. Las benzodiazepinas potencian los efectos sedantes de otros fármacos, como el fenobarbital y el valproato.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

La principal indicación de las benzodiazepinas es el tratamiento agudo de un estado de mal epiléptico, crisis prolongadas, epilepsia alcohólica, convulsiones neonatales y prevención de las convulsiones febriles. En el tratamiento crónico de la epilepsia, el clonazepam se utiliza como coadyuvante de otros fármacos (con frecuencia, el valproato) en el tratamiento de algunos pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas con mioclonías y ausencias, con síndrome de West o con síndrome de Lennox-Gastaut, aunque en este último pueden inducir un estado de mal tónico; el clonazepam y sobre todo el clobazam también pueden utilizarse como coadyuvantes de otros antiepilépticos en el tratamiento de fases de descompensación de las epilepsias parciales. En cualquier caso, debe recordarse que suele desarrollarse tolerancia a su efecto antiepiléptico en la mayoría de los pacientes a partir de los 3 meses de tratamiento, aunque en algunos casos se puede mantener la eficacia durante 1 año.

Para yugular una crisis pueden administrarse por vía intravenosa de 5 a 10 mg en niños pequeños y de 10 a 20 mg en niños mayores y en adultos de diazepam, o de 0,5 a 1 mg de clonazepam, pero su acción es corta (30 a 60 min); cuando se precisa una acción más prolongada pueden utilizarse dosis múltiples de diazepam o de clonazepam, una infusión continua de diazepam y, en otros países, recurrir al lorazepam (a dosis de 4 a 10 mg), cuyo efecto se prolonga durante 12 h.

En el tratamiento crónico, la dosis de clonazepam es de 0,5 a 1 mg/día en recién nacidos, de 1,5 a 3 mg/día en niños pequeños, de 3 a 6 mg/día en niños escolares y de 4 a 8 mg/día en el adulto, repartida en dos o tres tomas. El intervalo óptimo del clonazepam es de 30 a 60 ng/mL, aunque hay pacientes que responden a 10 ng/mL y otros que requieren 150 ng/mL; los efectos secundarios son más frecuentes con niveles por encima de 100 ng/mL, y por encima de 200 ng/mL puede producir mioclonías. La dosis de clobazam es de 5 a 20 mg/día en niños y de hasta 30-40 mg/día en adultos, repartidos en dos tomas.

3. Carbamazepina y oxcarbazepina

La *carbamazepina* es un iminoestilbeno relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina. La *oxcarbazepina* es un cetoanálogo de la carbamazepina que puede considerarse un profármaco, ya que se metaboliza rápidamente a un mono-hidroxi-derivado (hidroxicarbazepina o licarbazepina), que es el metabolito activo al que debe su actividad.

3.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La carbamazepina es un antiepiléptico de espectro reducido que es eficaz en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, pero puede empeorar las ausencias típicas y atípicas, así como las mioclonías. También es eficaz en la neuralgia del trigémino y otros dolores neuropáticos, así como en el tratamiento de la manía y en la profilaxis del trastorno bipolar. La oxcarbazepina tiene efectos similares a los de la carbamazepina.

El mecanismo principal de acción de la carbamazepina y de su metabolito activo, la 10,11-epoxi-carbamazepina, es la inhibición de la entrada de sodio bloqueando de forma selectiva las descargas de alta frecuencia. Es más eficaz en las convulsiones que se inician en el sistema límbico que en la corteza. Afecta más las neuronas normales que propagan la descarga que las del foco epiléptico y, a su vez, inhibe más las descargas paroxísticas que la transmisión fisiológica, por lo que interfiere poco con las funciones cognitivas y no tiene acción sedante. A dosis altas, la inhibición de canales de sodio presináptica reduce la entrada de calcio e inhibe la liberación de neurotransmisores.

Además, la carbamazepina puede aumentar o reducir corrientes de potasio, aumenta los efectos de la serotonina y dopamina y antagoniza los receptores A1 y A2 de la adenosina. La carbamazepina, a diferencia de la fenitoína, no inhibe los canales de calcio N y P/Q, pero inhibe canales de calcio L postsinápticos, lo que puede explicar su efecto proausencias. El principal mecanismo de acción de la hidroxicarbazepina es

también la inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje. Además, reduce la liberación de ácido glutámico, pero en este caso es probable que se deba a inhibición de canales de calcio N y P presinápticos. La oxcarbazepina activa los canales de potasio dependientes de voltaje y también aumenta el tono dopaminérgico.

3.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral de la carbamazepina es lenta e incompleta, en especial a dosis altas, por lo que debe aumentarse el número de tomas o utilizar preparados de liberación sostenida. Se une en un 75% a la albúmina; su concentración cerebral es similar a la plasmática, más baja en el cordón umbilical y en la leche y aún más en el LCR y la saliva. Se metaboliza en más de un 95%, principalmente por metabolización microsómica hepática mediante el CYP3A4 y, en menor proporción, por el CYP2C8, CYP1A2 y CYP2C19. Provoca autoinducción enzimática que reduce su semivida de eliminación de 30 h tras una dosis a 15 h a las 2 semanas de tratamiento (tabla 29-3). Se metaboliza a 10,11-epoxi-carbamazepina, que tiene efectos terapéuticos y tóxicos similares a los de la carbamazepina; la concentración sérica de este metabolito es el 30% de la de la carbamazepina, pero puede llegar al 80% cuando se asocia con antiepilépticos inductores como la fenitoína.

La absorción oral de la oxcarbazepina es rápida y completa (tabla 29-3). Se metaboliza rápidamente a hidroxicarbazepina, que tiene un volumen de distribución de 0,3 L/kg, se une a las proteínas del plasma en un 40%, se elimina por glucuronidación y excreción renal en forma inalterada, lo que hace que no tenga influencia sobre el metabolismo de otros fármacos, pero su metabolismo puede ser inducido por carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. Su semivida de eliminación de 14 a 26 h se reduce a 8 h cuando se asocia con antiepilépticos inductores.

3.3. Reacciones adversas

La carbamazepina puede producir algunas molestias (náuseas, cefaleas, mareo, somnolencia, diplopía e incoordinación), que son menos frecuentes cuando se instaura el tratamiento de forma gradual y suelen desaparecer con el tiempo. Las reacciones adversas que suelen observarse con niveles altos son vértigo, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos, astenia, secreción inadecuada de ADH e hiponatremia.

En el 5-15% de los pacientes pueden observarse exantemas que, en la mitad de los casos, responden a los corticoides y no requieren la suspensión de la carbamazepina; en el 10% puede observarse leucopenia asintomática y en un porcentaje más alto de pacientes alteraciones de las transaminasas hepáticas que no requieren la supresión de la medicación. De forma excepcional se ha observado anemia aplásica (1:200.000), hepatitis (que suele tener un componente colestásico y que con frecuencia está asociada a un cuadro alérgico) y reacciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson (1:10.000), que requieren la supresión de la medicación. En caso de intoxicación no suele haber riesgo de muerte, pero pueden observarse rubor facial, temblor, ataxia, hipotonía, midriasis, coma y convulsiones con valores por encima de 20-30 mg/L; el carbón activado por vía oral y en hemoperfusión acelera la eliminación de la carbamazepina y de su epóxido; la hemodiálisis no elimina la carbamazepina, pero acelera la eliminación del epóxido; las convulsiones pueden tratarse con diazepam.

La oxcarbazepina produce menos reacciones adversas que la carbamazepina sobre el SNC y también parece producir menos reacciones de hipersensibilidad; las más frecuentes son somnolencia, cefalea, diplopía, ataxia y nistagmo; la hipersensibilidad por oxcarbazepina sólo es cruzada con carbamazepina en el 25% de los pacientes; pero produce más efecto hiponatrémico que la carbamazepina.

3.4. Interacciones

La carbamazepina induce el CYP3A4, la glucuronidación y la epóxido-hidroxilación, e induce o inhibe el CYP2C. Como consecuencia, induce el metabolismo de otros fármacos y viceversa, su metabolismo puede ser inducido (tablas 29-3 y 29-4).

Disminuye las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, tiagabina, topiramato y ácido valproico, y puede aumentar o reducir las de fenitoína. A su vez, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona pueden reducir a la mitad las concentraciones de carbamazepina y aumentar las de 10,11-epoxi-carbamazepina, con riesgo de efectos tóxicos. El valproato y la lamotrigina aumentan las concentraciones plasmáticas del epóxido sin alterar las de carbamazepina. En cuanto a las interacciones con otros fármacos, los antagonistas del calcio, la cimetidina, la isoniazida y los macrólidos aumentan el nivel de carbamazepina, mientras que la carbamazepina reduce los valores de anticonceptivos orales, antineoplásicos, ciclosporina, corticoides y los psicofármacos, lo que puede causar su ineficacia. La supresión de la carbamazepina en un paciente con anticoagulantes puede provocar hemorragia.

La oxcarbazepina induce discretamente el CYP3A4 y la glucuronidación e inhibe el CYP2C19, por lo que puede aumentar las concentraciones de fenitoína. No influye de forma tan importante como la carbamazepina sobre las concentraciones plasmáticas de otros fármacos, pero reduce las de los anticonceptivos orales. A su vez, las concentraciones de hidroxicarbazepina son reducidas discretamente por la fenitoína y el fenobarbital.

3.5. Aplicaciones terapéuticas

La carbamazepina está autorizada en niños y adultos para el tratamiento de la epilepsia en monoterapia y en asociación con otros antiepilépticos. Es igual de eficaz que el fenobarbital, la fenitoína y el valproato en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales (tabla 29-2). Se considera de elección en el tratamiento de la epilepsia parcial, pero puede empeorar la epilepsia parcial benigna de la infancia. También es igual de eficaz que el valproato en las

epilepsias idiopáticas con convulsiones tonicoclónicas generalizadas, pero puede empeorar las ausencias y mioclonías (tabla 29-5).

La carbamazepina se utiliza también en el tratamiento agudo de la manía y en la prevención de las fases depresivas de la afectación bipolar. Como analgésico se utiliza en el tratamiento crónico de la neuralgia del trigémino y de otras neuropatías.

Cuando se utiliza en monoterapia en el adulto puede comenzarse con 200 mg/día, aumentando la dosis de forma gradual hasta conseguir una buena eficacia, alcanzar niveles terapéuticos o hasta que aparezca toxicidad (la dosis habitual es de 600 a 800 mg/día en dos tomas); en casos de resistencia y en politerapia con inductores pueden requerirse hasta 1.200 mg/día en dos o tres tomas. En el niño puede empezarse con una dosis de 50-100 mg/día, aumentando gradualmente la dosis hasta 20 mg/kg/día en dos tomas al día o en tres tomas si se observan efectos secundarios transitorios tras la toma.

Las concentraciones plasmáticas óptimas son de 4 a 8 mg/L en muestras extraídas antes de la primera dosis de la mañana, pero cuando la carbamazepina se utiliza como primera opción de tratamiento pueden ser suficientes valores de 2 mg/L, mientras que hay pacientes resistentes que pueden requerir concentraciones de 8 a 12 mg/L en monoterapia (en politerapia son difíciles de alcanzar y no suelen tolerarse valores por encima de 8 mg/L).

Mejora las alteraciones de la conducta y los cambios de humor de los pacientes con crisis psicomotoras o crisis parciales complejas, con aumento de la actividad y sensación de menos cansancio. Este efecto es más acusado cuando la carbamazepina sustituye a otros antiepilépticos, como fenobarbital y fenitoína, que pueden producir depresión.

En el tratamiento agudo de la manía y en la prevención de las fases depresivas de la afectación bipolar suelen emplearse dosis y pautas similares a las de la epilepsia, pero cuando se asocia con litio pueden

Tabla 29-5. Selección de antiepilépticos por tipo de epilepsia en función de su eficacia y toxicidad

Tipo de epilepsia	Primera elección	Segunda elección	Contraindicados
A. Epilepsias generalizadas			
Idiopáticas			
Epilepsia ausencia	Etosuximida Lamotrigina Valproato	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramato Zonisamida	Carbamazepina Fenitoína Gabapentina? Oxcarbazepina Pregabalina? Tiagabina Vigabatrina
Epilepsia mioclónica juvenil	Lamotrigina Valproato	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramato Zonisamida	Carbamazepina Fenitoína Gabapentina Oxcarbazepina Pregabalina? Tiagabina Vigabatrina
Epilepsias con sólo convulsiones tonicoclónicas generalizadas	Carbamazepina Lamotrigina Topiramato Valproato	Fenitoína Fenobarbital Levetiracetam Oxcarbazepina	Tiagabina Vigabatrina
Secundarias			
Síndrome de West	Corticoides Vigabatrina	Valproato Topiramato Zonisamida Clobazam Clonazepam	Carbamazepina Oxcarbazepina
Síndrome de Lennox-Gastaut	Lamotrigina Topiramato Valproato	Levetiracetam Zonisamida Clobazam Clonazepam	Carbamazepina Oxcarbazepina
Epilepsias mioclónicas progresivas	Valproato	Zonisamida Levetiracetam	
B. Epilepsias parciales	Carbamazepina Lamotrigina Oxcarbazepina Valproato	Fenitoína Gabapentina Levetiracetam Pregabalina Tiagabina Topiramato Zonisamida	

Modificada de la guía de NICE. Disponible en: http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG020NICEguideline.

necesitarse dosis menores, ya que el litio aumenta la eficacia y la toxicidad de la carbamazepina. En el tratamiento crónico de la neuralgia del trigémino y de otras neuropatías, en las que pueden necesitarse concentraciones plasmáticas de 12 mg/L, se requieren más de 1.200 mg/día repartidos en tres e incluso en cuatro tomas, intentando reducir la dosis cuando se consigue una buena eficacia.

La oxcarbazepina está autorizada en niños mayores de 6 años y adultos para el tratamiento de la epilepsia tanto en monoterapia como en asociación con otros antiepilépticos. En la epilepsia parcial es igual de eficaz y se tolera mejor que la carbamazepina y la fenitoína, y es igual de eficaz y tolerada que el valproato. Es una buena alternativa a la carbamazepina en el tratamiento de las epilepsias parciales cuando se estén administrando o se puedan utilizar fármacos cuyo efecto pueda ser reducido por la acción inductora de la carbamazepina.

En el adulto se recomienda empezar con una dosis de 300 mg/día y aumentarla de forma gradual hasta 600-1.200 mg/día en monoterapia, y con una dosis de 900-3.000 mg/día en politerapia con inductores, repartida en dos tomas. En niños se recomienda empezar con 10 mg/kg/día y aumentar la dosis de forma gradual hasta 30 mg/kg/día en dos tomas.

3.6. Utilización en circunstancias especiales

El niño necesita dosis por kilogramo de peso mayores que el adulto para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas de carbamazepina. En el embarazo suelen disminuir los valores de carbamazepina por incumplimiento (debido al temor a los efectos teratógenos) y por el aumento del metabolismo (que se acentúa en el tercer trimestre); en los casos en que sea necesario aumentar la dosis en el tercer trimestre, deberá reducirse en el puerperio. Puede producir un síndrome fetal por antiepilépticos similar al de la fenitoína (con alteraciones craneofaciales y digitales), que se ha atribuido al epóxido; también puede producir alteraciones del tubo neural en el 1% de los niños expuestos, que supone un riesgo 14 veces mayor que en la población de referencia. La lactancia no está contraindicada. En el anciano puede estar reducida la unión a las proteínas, el metabolismo de la carbamazepina y la excreción renal de la hidroxicarbazepina, y está aumentada la sensibilidad a la hiponatremia de la carbamazepina y oxcarbazepina y a la acción cardiovascular de la carbamazepina. La fiebre puede reducir la concentración de carbamazepina y en el enfermo renal deben controlarse los efectos antidiuréticos.

4. Etosuximida

Es una succinimida, al igual que la *mesuximida* y la *fensuximida*. Su espectro antiepiléptico se reduce a las ausencias típicas (en atípicas es mucho menor) y algunas mioclonías. Ha sido desplazado por el ácido valproico e incluso por la lamotrigina como primera opción de tratamiento. Sin embargo, puede ser útil en los casos resistentes al valproato asociado a éste.

Su absorción oral es rápida y completa (tabla 29-3). No se une a proteínas y su concentración en el cerebro, el LCR, la saliva y la leche es similar a la del plasma. Se elimina lentamente ($t_{1/2}$ = 60 h), principalmente por metabolismo a través del CYP3A4.

Al comienzo del tratamiento pueden observarse alteraciones digestivas y somnolencia, por lo que es conveniente instaurarlo de forma gradual. Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia con valores elevados son las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos e hipo) y la somnolencia; también se han descrito lupus y eritema multiforme, y de forma ocasional depresión de la médula ósea. En caso de intoxicación se observa somnolencia, estupor, incoordinación, confusión y cefaleas.

La etosuximida no influye en las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos, pero el nivel plasmático de etosuximida puede ser reducido de forma sustancial por la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital; el valproato puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etosuximida y el alcohol puede aumentar sus efectos sedantes.

La etosuximida es igual de eficaz que el valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada idiopática con ausencias, pero puede desencadenar convulsiones tonicoclónicas generalizadas en algunos pacientes, por lo que suele preferirse el valproato por su amplio espectro. Además de usarse en asociación con valproato en pacientes con ausencias típicas resistentes a éste, puede emplearse en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut con mioclonías resistentes. También puede utilizarse la asociación de etosuximida y valproato en la afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) y en el estado eléctrico durante el sueño. El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja (ya que dosis más altas suelen ser mal toleradas) que se aumenta de forma gradual en función de la respuesta clínica hasta 15-30 mg/kg/día en adultos y 20-40 mg/kg/día en el niño. El intervalo óptimo es de 40 a 80 mg/L, pero hay pacientes que pueden responder a concentraciones plasmáticas de 20 mg/L y otros que requieren 150 mg/L; los efectos secundarios son frecuentes con valores por encima de 100 mg/L.

5. Fenitoína y fosfenitoína

La estructura de la *fenitoína* es similar a la del fenobarbital (fig. 29-2). La fosfenitoína es la 3-fosforiloximetilfenitoína disódica, un profármaco de la fenitoína que pasa rápidamente a fenitoína; más hidrosoluble que ésta, se puede utilizar en su lugar en el tratamiento del estado de mal convulsivo.

5.1. Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

Su espectro antiepiléptico es reducido, similar al de la carbamazepina y más limitado que el del valproato: es eficaz en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, pero puede empeorar las ausencias y mioclonías (tabla 29-2). También es eficaz en el tratamiento del estado de mal convulsivo. De hecho, está siendo desplazada en el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y de las epilepsias parciales por la carbamazepina y el valproato, pero sigue utilizándose en el tratamiento del estado de mal convulsivo como fenitoína o como fosfenitoína.

Su mecanismo de acción principal es la inhibición de los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Afecta más a las neuronas normales que pro-

pagan las descargas que a las del foco epiléptico, y a las que descargan anormalmente más que a la transmisión normal, careciendo de acción sedante. Además, reduce la liberación de ácido glutámico, lo que puede deberse a la inhibición de canales de sodio presinápticos o al bloqueo de canales de calcio N y P/Q que inhiben la liberación de neurotransmisores. Actúa más en la corteza cerebral que en el diencéfalo. La fenitoína puede producir convulsiones tonicoclónicas a dosis altas, atribuidas a inhibición de los canales de sodio en interneuronas inhibidoras (que aumenta la excitabilidad) y a disminución de la corriente de potasio (v. mecanismos generales de acción).

5.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral de la fenitoína es completa pero lenta ($t_{máx}$ = 3-12 h), por lo que en situaciones urgentes se debe administrar por vía intravenosa. Los alimentos aumentan su absorción, mientras que la nutrición enteral (cuando se administra por sonda nasogástrica) suele reducirla. Por vía intravenosa puede precipitar (especialmente cuando se administra en suero glucosado) y producir irritación local e hipotensión atribuida al propilenglicol que se utiliza como solvente. La fosfenitoína es hidrosoluble y no plantea los problemas de precipitación y de irritación local, produciendo hipotensión con una frecuencia cuatro veces inferior a la de la fenitoína, por lo que es más adecuada que la fenitoína para administración parenteral, pero no está comercializada en España.

El volumen de distribución de la fenitoína es de 1,0 L/kg, por lo que hace falta una dosis inicial de unos 20 mg/kg para alcanzar un nivel inicial de 20 mg/L. La fenitoína se une de forma muy importante a la albúmina (90%); su concentración en el LCR y la saliva se corresponde con la concentración libre (10%), pero la concentración cerebral es similar a la plasmática debido a acumulación; la concentración en la leche es el 25-50% de la plasmática. Se elimina casi totalmente por hidroxilación en el microsoma hepático a través del CYP2C9 y, en menor proporción, del CYP2C19 y CYP2C8. Su metabolismo se satura con concentraciones por encima de 10 mg/L, dando lugar a una cinética dependiente de la dosis, creciente, de tipo Michaelis-Menten (fig. 29-4). Como consecuencia, cuando se utilizan dosis de mantenimiento elevadas se alcanzan concentraciones plasmáticas estables mayores de las esperadas con riesgo de toxicidad. Además, se alarga la semivida de eliminación (desde 15 h a dosis bajas a 120 h a dosis altas), por lo que tarda más tiempo en alcanzarse el nivel estable y tarda más tiempo en eliminarse en caso de intoxicación. No tiene metabolitos activos, pero sus efectos teratógenos se han atribuido a la formación de arene-óxidos reactivos.

5.3. Reacciones adversas

Aunque mejor tolerada al comienzo del tratamiento que la carbamazepina o el valproato, es más frecuente que produzca efectos secundarios en tratamientos crónicos, sobre todo en niños, mujeres y ancianos. Las reacciones adversas dependientes de la dosis suelen observarse con valores por encima de 20 mg/L y son, de menor a mayor intensidad: nistagmo sin diplopía, disartria y alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de deambulación, encefalopatía con alteraciones cerebelosas y troncoencefálicas que implican la conducta y la conciencia, coma y convulsiones. También pueden observarse otros efectos no tan bien relacionados con la dosis, como son movimientos anormales, neuropatía subclínica, hipertricosis, hiperplasia gingival, trastornos del tejido conjuntivo, hipocalcemia y depleción de ácido fólico.

Con cierta frecuencia puede producir exantema y elevación de las transaminasas y, de forma ocasional, reacciones idiosincrásicas graves, como hepatitis (frecuentemente asociada a un cuadro de hipersensibilidad), dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, reacciones tipo lupus y anemia megaloblástica. La intoxicación por fenitoína rara vez es mortal, y se manifiesta con nistagmo, ataxia, disartria, estupor, coma, depresión respiratoria, insuficiencia cardíaca, alucinaciones, convulsiones y arritmias cardíacas; la hemodiálisis y la hemoperfusión son de poca utilidad para acelerar la eliminación de la fenitoína en estos pacientes.

5.4. Interacciones

La fenitoína induce el CYP2C y el CYP3A, la glucuronidación y la epóxido hidroxilación, e inhibe el CYP2C9, produciendo numerosas interacciones clínicamente relevantes que pueden reducir la eficacia de otros antiepilépticos y de otros fármacos.

Reduce de forma importante las concentracines plasmáticas de otros antiepilépticos, como carbamazepina, etosuximida, valproato, lamotrigina, tiagabina, topiramato y zonisamida, por lo que se necesitan dosis más altas de estos antiepilépticos; por el contrario, suele aumentar las concentraciones de fenobarbital. A su vez, los valores de fenitoína aumentan con el topiramato; la carbamazepina puede aumentar o reducir los valores de fenitoína, y el fenobarbital puede aumentarlos inicialmente, pero suele reducirlos en el tratamiento crónico (tabla 29-4). Con respecto a las interacciones con otros fármacos, la fenitoína (igual que la carbamazepina) induce el metabolismo de numerosos fármacos, lo que reduce sus niveles y puede producir ineficacia de los anticonceptivos orales, ciclosporina, antineoplásicos, corticoides o anticoagulantes orales; de hecho, la supresión de la fenitoína en un paciente con anticoagulantes orales puede provocar una hemorragia. A su vez, las concentraciones de fenitoína son reducidas por la rifampicina y el ácido fólico, y aumentadas por numerosos fármacos, como amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida u omeprazol. El alcohol de forma aguda puede aumentar el nivel de fenitoína, pero su ingesta crónica lo reduce.

5.5. Aplicaciones terapéuticas

La fenitoína sigue utilizándose ampliamente en el tratamiento del estado de mal convulsivo. También se utiliza en adultos con epilepsias parciales, pero está siendo sustituida

como primera opción de tratamiento por la carbamazepina y por el valproato, especialmente en niños y en mujeres, debido a sus efectos secundarios y a la dificultad en ajustar su dosis. Es eficaz en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, pero puede empeorar las ausencias y las mioclonías. En pacientes con traumatismo craneoencefálico, neuroquirúrgicos o con accidentes cerebrovasculares se puede administrar los primeros días para evitar las convulsiones que puedan aparecer de forma aguda; sin embargo, la fenitoína no evita la epileptogénesis, por lo que no evita el desarrollo posterior de epilepsia. Otras indicaciones de la fenitoína son el tratamiento de algunas arritmias, migraña, neuralgia del trigémino y miotonías.

Puede empezarse el tratamiento con la dosis estándar de 300 mg/día o 5 mg/kg/día en adultos y con 5-10 mg/kg/día en el niño, repartidos en dos tomas al día, sin necesidad de aumentar la dosis de forma gradual; sin embargo, la gran variabilidad individual en su metabolismo y la existencia de una cinética no lineal saturable hacen muy difícil ajustar la dosis, por lo que debe recurrirse a la monitorización de las concentraciones plasmáticas y a la utilización de nomogramas especiales (fig. 29-5).

El intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas es de 10 a 20 mg/L, pero hay muchos pacientes que responden a valores de 5 a 10 mg/L cuando la fenitoína se utiliza como primera opción de tratamiento; por el contrario, hay pacientes resistentes en los que se necesitan valores de hasta 25 mg/L, pero valores por encima de 20 mg/L suelen producir efectos tóxicos inaceptables. En los pacientes con alteraciones renales o hepáticas o si existen otros fármacos, como salicilatos o ácido valproico que reducen su unión a la albúmina, la concentración total puede ser baja en relación con la libre, por lo que es conveniente medir las concentraciones séricas libres de fenitoína.

En el estado de mal convulsivo se administra una dosis inicial de 15 a 20 mg/kg (la mitad si el paciente estaba tomando previamente fenitoína) por vía intravenosa en un microgotero con suero salino (no glucosado) a pasar en 20-30 min a una velocidad inferior a 50 mg/min para evitar el riesgo de flebitis, hipotensión y alteraciones del ritmo; su efecto es rápido y duradero (más de 12 h) y no interfiere con la valoración del estado neurológico del paciente. La fenitoína no debe administrarse por vía intramuscular por su lenta y poco predecible absorción y el riesgo de abscesos estériles.

La fosfenitoína, más hidrosoluble y mejor tolerada, puede administrarse por vía intravenosa a una velocidad tres veces mayor que la fenitoína (< 150 mg/min), pero el retraso que supone la transformación de la fosfenitoína en fenitoína hace que el tiempo en que se consigue el efecto sea similar al de la fenitoína. La fosfenitoína puede administrarse también por vía intramuscular con una tolerabilidad similar a la del placebo. Las concentraciones eficaces de fenitoína derivada de la fosfenitoína se alcanzan a los 10 min de la administración de 150 mg/min de fosfenitoína por vía intravenosa y a los 30 min de la administración de 50 mg/min por vía intravenosa o de la administración intramuscular. Su principal utilidad es sustituir a la fenitoína en la administración parenteral.

5.6. Utilización en circunstancias especiales

El recién nacido necesita dosis por kilogramo de peso menores que el adulto si no ha recibido fenitoína durante el embarazo, y similares si la ha recibido; la absorción oral de la fenitoína en el recién nacido es mala y no puede administrarse por vía intramuscular ni rectal. El niño de 1 a 9 años necesita dosis por kilogramo mayores que el adulto. En la pubertad pueden producirse cambios hormonales que reducen la eliminación de la fenitoína, especialmente en niñas; por el contrario, durante la menstruación puede disminuir el nivel de fenitoína y facilitar la aparición de crisis catameniales. En el embarazo disminuyen las concentraciones de fenitoína por incumplimiento, por disminución de su unión a las proteínas del plasma y por aumento de su metabolismo, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis en el tercer trimestre y volver a reducirla después del parto.

Los efectos teratógenos se caracterizan por labio leporino, paladar hendido, cardiopatía, hipertelorismo, uñas hipoplásicas y retraso mental; este síndrome, llamado inicialmente *síndrome fetal* por fenitoína, se ha observado también con la mayoría de los antiepilépticos, por lo que ahora se le denomina síndrome fetal por antiepilépticos. El riesgo teratógeno de la fenitoína se ha atribuido a los arene-óxidos, que son metabolitos tóxicos, y parece que aumenta cuando se utilizan dosis altas y en politerapia; inicialmente se consideró que el riesgo de la fenitoína era mayor que el de otros antiepilépticos, pero es probable que se debiera al gran porcentaje de pacientes tratadas con fenitoína

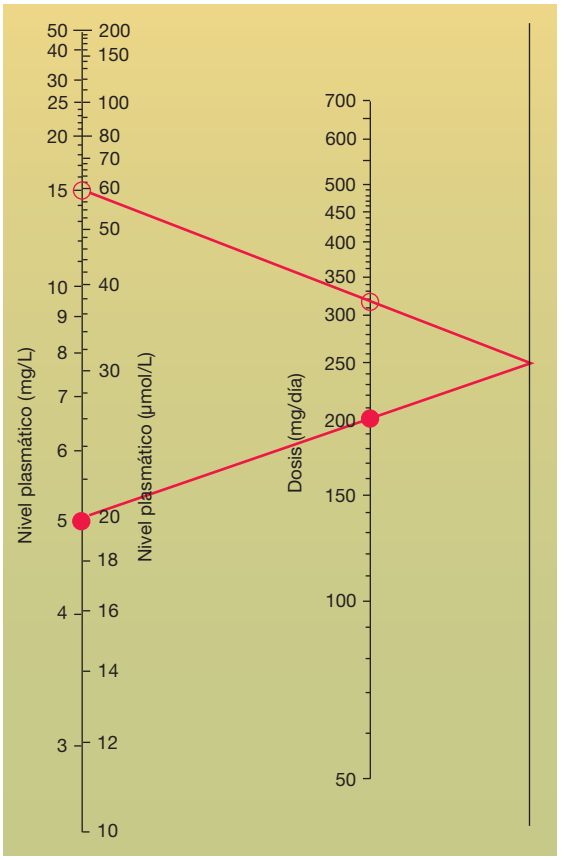


Figura 29-5. Nomograma de Rambeck para el cálculo de la dosis de fenitoína en función de un único nivel estable: si con una dosis de 200 mg/día se alcanza un nivel estable de 5 mg/L, se prolonga la línea que une ambos puntos hasta la línea de la izquierda y se une ese punto con el nivel de 15 mg/L que se quiere alcanzar leyendo la dosis de mantenimiento de 325 mg/día. Obsérvese que un aumento de la dosis que no llega al doble representa un aumento del nivel al triple.

a dosis altas y en politerapia; en la actualidad se considera que el riesgo de la fenitoína en monoterapia y con niveles dentro del intervalo óptimo es similar al de otros antiepilépticos e inferior al del ácido valproico.

La fenitoína aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido; para evitarlo debe administrarse vitamina K a la madre en las dos últimas semanas del embarazo y al recién nacido en el momento del parto. Aunque la lactancia no está formalmente contraindicada, debería evitarse por el riesgo de intoxicación, ya que la eliminación de la fenitoína está reducida en el neonato, su cinética es saturable y hay dificultad para detectar la toxicidad. En el anciano es más frecuente que la fenitoína produzca ideas delirantes y demencia, hay una mayor sensibilidad a su acción cardiovascular y puede estar reducida su eliminación, aunque no suele ser preciso reducir la dosis, salvo cuando hay trastornos hepáticos que aumentan el riesgo de intoxicación. En la enfermedad renal y hepática aumenta la fracción libre, lo que habitualmente produce una disminución de la concentración total sin que cambie la concentración libre, por lo que no se precisa cambiar la dosis total manejada, excepto cuando está reducida la eliminación como sucede en el anciano y en asociación con ácido valproico. La fiebre reduce las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

6. Fenobarbital y primidona

El *fenobarbital* es un barbitúrico de acción prolongada utilizado en la actualidad de forma casi exclusiva por su actividad anticonvulsiva. Aunque se sigue utilizando para el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas y parciales, su uso se ha restringido de forma importante por sus efectos cognitivos, sobre todo en los niños, y ha sido desplazado por la carbamazepina y el valproato. La *primidona* se diferencia del fenobarbital en el O del C_2 del anillo (fig. 29-2), por lo que pierde su carácter barbitúrico, pero la primidona se hidroxila en el organismo pasando a fenobarbital (al que debe la mayor parte de su efecto antiepiléptico) y a feniletilmalonamida (PEMA). Tanto la primidona como el PEMA tienen actividad antiepiléptica propia.

6.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Como barbitúrico, el fenobarbital tiene actividad sedante, hipnótica y anestésica, pero su actividad antiepiléptica se acompaña de un grado clínicamente tolerable de sedación o de sueño. El fenobarbital tiene un espectro antiepiléptico reducido: es eficaz en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, así como en algunos casos de mioclonías, pero no es eficaz en ausencias típicas, crisis tónicas, crisis atónicas ni espasmos infantiles. También es eficaz en el estado de mal convulsivo. El espectro de la primidona es muy similar al del fenobarbital, aunque de forma ocasional puede ser eficaz en algunos pacientes resistentes al fenobarbital y tiene mayor eficacia que éste en el tratamiento del temblor esencial.

El principal mecanismo de acción del fenobarbital a concentraciones terapéuticas es facilitar la acción del GABA, uniéndose al canal de cloro del receptor $GABA_A$ y prolongando el tiempo durante el que se encuentra abierto, sin afectar la frecuencia de apertura ni la conductancia. Además, puede activar directamente el receptor $GABA_A$ sin la presencia del GABA, a lo que se ha atribuido su acción sedante. Reduce la liberación de ácido glutámico (lo que se ha atribuido a que inhibe los canales de calcio N y P/Q a nivel presináptico) y bloquea el canal de los receptores AMPA. A concentraciones más altas (que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal epiléptico) inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje y la propagación de descargas paroxísticas. Además de impedir la propagación de las descargas, es capaz de deprimir la actividad de algunos focos epilépticos, lo que indica que actúa sobre neuronas anormalmente activas. Su acción es menos selectiva que la de la carbamazepina o la fenitoína, con una acción sedante e interferencia con las funciones cognitivas. Es frecuente que se desarrolle tolerancia a su acción sedante (y en menor proporción a su eficacia), y que aparezca síndrome de abstinencia cuando se suprime de forma brusca, lo que puede provocar la reaparición de crisis.

6.2. Farmacocinética

Las características farmacocinéticas del fenobarbital y la primidona se resumen en la tabla 29-3. La absorción oral del fenobarbital es buena. También hay preparados intramusculares de fenobarbital, pero la lentitud de la absorción IM (2-3 h) hace que no sean adecuados para casos urgentes. Se une al 50% a la albúmina del plasma, por lo que su concentración en el LCR, la saliva y la leche es menor que la sérica; su paso al cerebro es más lento que el de las benzodiazepinas o la fenitoína, pero llega a alcanzar concentraciones similares a las séricas por acumulación. Su paso a la saliva depende críticamente del pH plasmático y salival. Se elimina muy lentamente ($t_{1/2}$ = 50-170 h), en parte por oxidación microsomal hepática a través del CYP2C9 y, en menor proporción, del CYP2C19 y CYP2E1 y en parte por la orina, en forma inalterada; la eliminación renal aumenta con la diuresis y con el pH de la orina, y disminuye cuando hay oliguria, orina ácida e insuficiencia renal. La semivida de la primidona es de 9-22 h, por lo que alcanza el nivel estable antes que su metabolito fenobarbital, pero éste sigue acumulándose y llega a alcanzar niveles dos veces mayores que los de la primidona en monoterapia y cuatro veces mayores en asociación con inductores.

6.3. Reacciones adversas

Cuando se instaura bruscamente el tratamiento, puede aparecer somnolencia, que desaparece con el tiempo y se puede evitar introduciendo el tratamiento de forma gradual. A dosis altas afecta al SNC y produce torpeza, sedación, somnolencia, incapacidad para concentrarse o para atender que, en el caso de los niños, induce mal rendimiento escolar y en el adulto puede repercutir en su vida profesional; en el niño puede producir excitación y en el anciano confusión;

también puede producir depresión; dosis muy altas ocasionan sedación intensa y ataxia. Crónicamente se tolera aparentemente bien, pero produce numerosos efectos secundarios, como alteración cognitiva, que suele pasar inadvertida, sobre todo cuando no se acompaña de somnolencia.

Otras reacciones adversas son hipocalcemia, depleción de ácido fólico, trastornos del tejido conjuntivo, hombro doloroso y contractura de Dupuytren; también puede producir exantemas y, de forma ocasional, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell; rara vez se han descrito casos de hepatitis y de anemia aplásica.

Por vía intravenosa puede producir depresión respiratoria, especialmente si se han administrado previamente benzodiazepinas. La intoxicación por fenobarbital puede producir sedación, estupor, coma y muerte por paro cardiorrespiratorio; el aumento de la diuresis, la alcalinización de la orina, la diálisis, el carbón activado por vía oral y la hemoperfusión aceleran su eliminación.

La primidona suele ser mal tolerada al comienzo del tratamiento, produciendo alteraciones gastrointestinales, vértigo y sedación, que hacen recomendable instaurar el tratamiento de forma gradual. Sus efectos secundarios crónicos son similares a los del fenobarbital. En una intoxicación aguda, gran parte de la sintomatología se debe a la propia primidona, ya que el fenobarbital tarda en acumularse; valores de 100 mg/L de primidona producen ataxia, disartria, vértigo, náuseas y estupor; aunque puede ser mortal, la lenta acumulación de fenobarbital la vuelve menos peligrosa; la diálisis acelera su eliminación.

6.4. Interacciones

El fenobarbital, igual que la carbamazepina y la fenitoína, tiene gran capacidad de inducir el metabolismo, lo que produce múltiples interacciones clínicamente relevantes con disminución de la eficacia de otros antiepilépticos y de otros fármacos.

El fenobarbital induce el CYP2C y el CYP3A, la glucuronidación y la epóxido hidroxilación, reduciendo los niveles de carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina, topiramato y zonisamida; a su vez, la fenitoína, el valproato y el felbamato aumentan los niveles de fenobarbital (tabla 29-4). El riesgo de depresión respiratoria del fenobarbital es potenciado por el alcohol y las benzodiazepinas. Con respecto a otros fármacos, el fenobarbital reduce los niveles de numerosos fármacos, como anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides y anticoagulantes orales; la supresión del fenobarbital en un paciente con anticoagulantes puede provocar una hemorragia. A su vez, los niveles de fenobarbital son reducidos por el ácido fólico y su efecto sedante potenciado por el alcohol y otros fármacos depresores del SNC. Las interacciones de la primidona son muy similares a las del fenobarbital. La fenitoína y la carbamazepina aumentan el paso de primidona a fenobarbital, reduciendo las concentraciones de primidona y aumentando las de fenobarbital.

6.5. Aplicaciones terapéuticas

En la actualidad se utiliza en el tratamiento de las convulsiones neonatales y como una opción de tratamiento en las epilepsias generalizadas idiopáticas con convulsiones tonicoclónicas generalizadas, en las epilepsias parciales resistentes a otros antiepilépticos, en las convulsiones por síndrome de abstinencia alcohólica y en el estado de mal convulsivo resistente a otros tratamientos (tabla 29-5). La primidona se utiliza en el tratamiento del temblor esencial y como una opción al fenobarbital en algunos pacientes epilépticos.

En adultos puede comenzarse el tratamiento con 50 mg/día de fenobarbital y aumentar la dosis de forma gradual hasta 100-200 mg/día en una o dos tomas al día; en niños la dosis puede ser de 5 a 7 mg/kg en una o en dos tomas al día. El tratamiento con primidona se inicia en el adulto con 250 mg/día, aumentando la dosis de forma escalonada hasta 500-1.000 mg/día en dos tomas al día, pero en politerapia con fenitoína o carbamazepina pueden ser necesarias tres tomas al día para reducir las fluctuaciones, especialmente cuando se observan efectos secundarios tras las tomas. En niños, la primidona se introduce de forma gradual hasta una dosis diaria de 20 mg/kg en dos tomas.

El intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas es de 15 a 30 mg/L, pero hay pacientes que responden a 10 mg/L y casos resistentes que requieren 35 mg/L; al comienzo del tratamiento puede observarse somnolencia con 25 mg/L, sobre todo si se ha instaurado bruscamente, mientras que en tratamiento crónico se toleran valores de 40-50 mg/L sin aparentes efectos secundarios; concentraciones de 100 mg/L pueden producir coma y depresión respiratoria en pacientes que no tomaban fenobarbital y tolerarse en pacientes en tratamiento crónico con este antiepiléptico. El tratamiento con primidona suele controlarse monitorizando los valores de fenobarbital, aunque la determinación de ambos niveles puede ayudar a valorar el cumplimiento.

En el tratamiento del estado de mal convulsivo resistente a otros tratamientos, como benzodiazepinas, fenitoína y valproato, se administra una dosis inicial de 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa a una velocidad inferior a 100 mg/min para alcanzar concentraciones de 20 a 30 mg/L, extremando las precauciones para evitar su precipitación, ya que el único preparado existente es para la administración intramuscular; en casos menos urgentes puede administrarse la dosis inicial por vía oral repartida en tres o cuatro tomas, cada 2-8 h, pero es frecuente que ocasione somnolencia. La supresión del fenobarbital debe hacerse de forma muy lenta para evitar que el síndrome de abstinencia a que da lugar provoque convulsiones e incluso un estado de mal convulsivo cuando las concentraciones séricas descienden por debajo de los 15 mg/L.

6.6. Utilización en circunstancias especiales

De forma ocasional, el fenobarbital se utiliza para inducir la glucuronil transferasa en caso de hiperbilirrubinemia en el recién nacido, cuya dosis de mantenimiento depende de los grados de madurez y de inducción del metabolismo; en un recién nacido a término que no haya estado expuesto a fenobarbital ni a primidona, la dosis suele ser de 3,5 mg/kg/día; cuando es prematuro o tiene oliguria, la dosis puede ser inferior a 2 mg/kg/día, mientras que si es a término y ha estado expuesto al fenobarbital durante el embarazo, o lleva más de 7 días de tratamiento, la dosis puede ser mayor de 5 mg/kg/día; en situaciones no urgentes puede administrarse por vía intramuscular, ya que la absorción oral es deficiente; en cualquier caso, es muy recomendable controlar las concentraciones de fenobarbital en el neonato. El niño necesita dosis por kilo mayores que el adulto y es frecuente que se observe excitación paradójica. En el embarazo disminuyen las concentraciones de fenobarbital por incumplimiento y por aumento de su excreción renal, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis y reducirla de nuevo después del parto. El fenobarbital puede producir un

síndrome fetal similar al descrito para la fenitoína, aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido y puede provocar en éste un síndrome de abstinencia. La lactancia está contraindicada si el recién nacido no ha recibido fenobarbital durante el embarazo, por el riesgo de depresión respiratoria; si ha recibido fenobarbital durante el embarazo este riesgo es menor y puede mejorar el síndrome de abstinencia, por lo que la lactancia no está formalmente contraindicada, pero no puede descartarse que una lactancia prolongada pueda afectar al desarrollo psicomotor. En el anciano es conveniente evitar el fenobarbital por el mayor riesgo de confusión, agitación, ideas delirantes y demencia. Ni el fenobarbital ni la primidona deben utilizarse en pacientes con porfiria aguda intermitente (puede desencadenar una crisis), en los pacientes hepáticos (riesgo de encefalopatía) y cuando la acción sedante sea contraproducente (conductores de vehículos, casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] e interferencia con la evaluación neurológica del paciente), y debe vigilarse de forma estricta su uso en el niño y en el anciano.

7. Gabapentina y pregabalina

La gabapentina es un análogo estructural del GABA que, a diferencia de éste, atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, aunque aumenta el tono gabaérgico, ni se convierte en GABA ni tiene efectos directos sobre el receptor $GABA_A$. La *pregabalina* es igualmente un análogo estructural del GABA que atraviesa la BHE, pero no se transforma en GABA ni estimula los receptores $GABA_A$ e incluso carece de los efectos gabaérgicos de la gabapentina.

7.1. Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

El espectro antiepiléptico de la gabapentina y de la pregabalina se reduce a crisis parciales sin o con generalización secundaria y pueden empeorar las ausencias y mioclonías (tabla 29-2). También son eficaces en el dolor neuropático.

La gabapentina actúa por varios mecanismos de acción; los principales son la fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje y la facilitación gabaérgica. La pregabalina parece actuar solamente a través de su fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$, pero no tiene efectos gabaérgicos. La fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$-1 de los canales de calcio N y P/Q presinápticos reduce la liberación de ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P y se ha asociado con el efecto anticonvulsivo, analgésico y ansiolítico. En cuanto al efecto gabaérgico, la gabapentina aumenta la concentración de GABA por incrementar su síntesis, aumentar su liberación y reducir su metabolismo (tabla 29-2). Además, puede reducir la liberación de ácido glutámico por interacción entre la subunidad $\alpha_2\delta$ y las proteínas de las vesículas sinápticas o por agonismo con los receptores $GABA_B$ presinápticos, en especial los $GABA_{B1a}$ que se localizan en las terminaciones glutamatérgicas.

La gabapentina y la pregabalina reducen el transporte y la concentración de L-aminoácidos, provocando una disminución intracelular de L-leucina, L-valina y L-fenilalanina, pero este efecto tiene más relevancia farmacocinética (en la absorción de la gabapentina) que en su efecto anticonvulsivo. Además, es posible que la gabapentina inhiba los canales de sodio, ya que reduce las descargas de frecuencia rápida.

7.2. Características farmacocinéticas

La gabapentina se absorbe rápidamente por vía oral mediante el sistema de transporte de los L-aminoácidos, que puede saturarse cuando se utilizan dosis elevadas, dando lugar a una cinética dependiente de la dosis de tipo decreciente (fig. 29-4); su fracción de absorción disminuye desde el 60% con dosis de 900 a 1.800 mg/día hasta el 27% con dosis de 4.800 mg/día. Los antiácidos reducen en el 25% su fracción de absorción. Con la pregabalina no se observa esta cinética dependiente de la dosis en la absorción. Ambas pasan con rapidez al SNC utilizando de nuevo el sistema de transporte de los L-aminoácidos, lo que puede provocar una deficiencia de leucina, isoleucina y valina. No se unen a las proteínas del plasma y no se metabolizan, y se excretan por la orina de forma inalterada. La insuficiencia renal reduce su eliminación, lo que requiere reducir la dosis. Su semivida es corta (unas 6 h). La gabapentina se administra en 3-4 tomas al día, mientras que la pregabalina suele administrarse en dos tomas al día (tabla 29-3).

7.3. Reacciones adversas e interacciones

La gabapentina en monoterapia es bien tolerada, aunque puede ocasionar somnolencia, vértigo y fatiga. Como tratamiento añadido produce vértigo, fatiga y somnolencia en adultos e hiperactividad en niños; otros efectos dependientes de la dosis afectan al SNC (ataxia, nistagmo, cefalea, temblor, diplopía e irritabilidad) y al aparato gastrointestinal (náuseas y vómitos, dispepsia y aumento de peso). No se han descrito reacciones idiosincrásicas. Las causas principales de abandono del tratamiento con pregabalina como coadyuvante son mareos, somnolencia, ataxia y astenia. También produce aumento de peso y diplopía.

Una de las principales ventajas de la gabapentina y la pregabalina es que no influyen sobre el metabolismo de otros fármacos ni su eliminación resulta influida por otros antiepilépticos (tabla 29-4). La eliminación de la gabapentina es reducida por la cimetidina.

7.4. Aplicaciones terapéuticas

La gabapentina está autorizada para el tratamiento de la epilepsia parcial en monoterapia en niños mayores de 12 años y adultos y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 3 años y adultos; la pregabalina está autorizada como tratamiento coadyuvante en adultos. La gabapentina es igual de eficaz y se tolera mejor que la carbamazepina en la epilepsia parcial. la gabapentina y la pregabalina pueden ser especialmente útiles en los pacientes polimedicados en los que se quiera evitar la acción inductora de otros antiepilépticos. Además, la gabapentina está autorizada para

el tratamiento del dolor neuropático y se utiliza en el tratamiento del temblor esencial, el síndrome de la pierna inquieta y el trastorno bipolar. La pregabalina está autorizada para el dolor neuropático y el trastorno de ansiedad generalizada y puede ser útil en la fibromialgia.

Las dosis de gabapentina que se manejan en la actualidad son de 1.200 a 2.400 mg/día, pero en casos de resistencia pueden aumentarse hasta 3.600 mg/día repartidas en tres tomas al día. Debido a que al comienzo del tratamiento se tolera mejor que otros antiepilépticos, puede empezarse con 900 mg/día e incluso con 2.400 mg/día. En los enfermos renales y en los ancianos deben administrarse dosis menores (600-1.800 mg con aclaramientos de creatinina de 50-80 mL/min, 300-900 mg con aclaramientos de 30-50 mL/min y 150-600 mg con aclaramientos de 15-30 ml/min). En los pacientes hemodializados debe administrarse una dosis posdiálisis de 300 mg. Su eficacia y toxicidad aumentan con la dosis y, aunque no se ha descrito un intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas, se ha propuesto un intervalo tentativo de 4 a 10 mg/L, aunque hay pacientes que pueden responder a valores de 2 mg/L y otros que con 20 mg/L no presentan toxicidad. El tratamiento con pregabalina se inicia con 150 mg/día y se aumenta hasta una dosis máxima de 600 mg/dia. En el enfermo renal estas dosis son de 75 y 300 mg/día con aclaramiento de creatinina de 30-60 mL/min, de 50 y 150 mg/día con 15-30 mL/min y de 25 y 75 mg/día con menos de 15 mL/min. Debe reducirse al 50% en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min.

8. Lamotrigina

Es una feniltriazina derivada de los antimetabolitos del ácido fólico que se desarrolló por la supuesta asociación entre el efecto antifólico y anticonvulsivo, pero su débil efecto antifólico no justifica su efecto anticonvulsivo.

8.1. Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

Su espectro antiepiléptico es amplio, ya que es eficaz en las crisis tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias típicas y atípicas, mioclonías y crisis atónicas (tabla 29-2), aunque puede empeorar la epilepsia mioclónica grave de la infancia. También es eficaz en el trastorno bipolar. Su principal mecanismo de acción es similar al de la carbamazepina y la fenitoína. Inhibe los canales de sodio y las descargas de alta frecuencia; tiene cierta selectividad por algunas subunidades de los canales de sodio, que hace que tenga un efecto especial sobre los canales de sodio presinápticos en neuronas que liberan ácido glutámico y aspártico. También inhibe los canales de calcio N y P/Q presinápticos reduciendo la liberación de ácido glutámico más que la de GABA. La lamotrigina no inhibe la corriente de calcio T, pero aumenta la corriente I_h en el tálamo, y se ha sugerido que este efecto podría ser responsable de su acción antiausencias. También inhibe la liberación de óxido nítrico y la recaptación de serotonina.

8.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral (tabla 29-3), se une a las proteínas en un 55% y se elimina principalmente por glucuronidación hepática a través de la UGT1A4 que puede ser inducida e inhibida por otros antiepilépticos. Su semivida de eliminación es prolongada (unas 24 h en monoterapia), pero disminuye a 15 h si existen inductores como la fenitoína, y aumenta a 60 h si hay inhibidores como el valproato, siendo de 24 h cuando se asocia a un inductor más valproato.

8.3. Reacciones adversas e interacciones

En monoterapia suele ser bien tolerada, aunque puede producir abandonos por alteraciones neurológicas, como vértigo, somnolencia, insomnio, cefaleas, náuseas y astenia. Como coadyuvante produce ataxia, diplopía, vértigo, cefaleas y somnolencia con más frecuencia que el placebo; otros efectos dependientes de la dosis afectan al SNC (visión borrosa, nistagmo, temblor, apatía y alteraciones del sueño) y al sistema gastrointestinal (anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos), pero algunos de estos efectos secundarios pueden deberse a interacciones farmacodinámicas con los otros antiepilépticos. Puede producir exantemas que disminuyen al instaurar más lentamente el tratamiento (en 8 semanas); también se han descrito de forma puntual reacciones de hipersensibilidad y alteraciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson (0,2-1%), que suelen producirse en las primeras 8 semanas y se consideran raras a partir de los 6 meses de tratamiento. Se han descrito casos aislados de insuficiencia hepática y de alteraciones hematológicas (< 1:10.000). La sobredosis autolítica o accidental no suele ser mortal; la eliminación del fármaco puede aumentarse con carbón activado.

La lamotrigina no influye en el metabolismo de otros antiepilépticos, pero sus concentraciones plasmáticas son reducidas a más de la mitad por fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona, y son aumentadas a más del doble por el valproato (tabla 29-4). La lamotrigina puede aumentar la concentración plasmática de clozapina y, a su vez, la olanzapina, la fluoxetina y los anticonceptivos orales reducen las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.

8.4. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza en monoterapia en niños mayores de 12 años y adultos y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 2 años y adultos. Es igual de eficaz y mejor tolerada que la carbamazepina y la fenitoína en la epilepsia parcial, en la que se considera una primera opción de tratamiento en pacientes polimedicados en los que se quiera evitar la acción inductora de otros antiepilépticos. Igual que la carbamazepina, puede empeorar la epilepsia parcial benigna de la infancia. También puede ser una primera opción en el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas y en el síndrome de Lennox-Gastaut, aunque habitualmente se utiliza asociada

a valproato en los casos de resistencia a éste. Sin embargo, la lamotrigina puede empeorar la epilepsia mioclónica grave de la infancia. La lamotrigina tiene un efecto psicotropo con mejoría del estado de ánimo y la calidad de vida del paciente epiléptico, aunque este efecto estimulante se puede acompañar en algunos pacientes de insomnio. También está autorizada para la prevención de la depresión en el trastorno bipolar.

El tratamiento debe instaurarse siempre de forma gradual durante 8 semanas y las dosis dependen del tratamiento asociado: en adultos y en monoterapia se empieza con 25 mg/día que se aumenta paulatinamente hasta 200-300 mg/día en dos tomas, ya que se ha detectado una reducción de los abandonos por reacciones cutáneas del 39% cuando se empieza con 200 mg/día la primera semana al 3% con 25 mg/día la primera semana. Cuando se asocia a carbamazepina, fenitoína o fenobarbital se procede de igual forma, pero puede requerirse una dosis de 400-800 mg/día; cuando se asocia con valproato, la dosis debe aumentarse de forma gradual hasta 100-200 mg/día. En los enfermos hepáticos deben utilizarse dosis menores. La eficacia y la toxicidad de la lamotrigina pueden aumentar con la dosis; se ha sugerido un intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas de 5 a 10 mg/L, que podría aumentarse hasta 15 mg/L en casos de resistencia. En los niños y ancianos parece bien tolerada. En los pacientes hepáticos deben utilizarse dosis menores. En el embarazo es el antiepiléptico de segunda generación del que más datos se dispone, con un riesgo teratógeno relativamente bajo similar al de fenitoína o la carbamazepina en monoterapia, aunque puede ser menor a dosis bajas y mayor a dosis elevadas.

9. Levetiracetam

Es un etil análogo del piracetam (un nootropo con efecto antimioclónico), pero no es útil como nootropo. Su espectro antiepiléptico parece amplio, ya que es eficaz en la epilepsia parcial y en las epilepsias generalizadas idiopáticas. También es eficaz en el tratamiento del estado de mal epiléptico. Su principal mecanismo de acción parece relacionado con su capacidad para fijarse a las proteínas de las vesículas sinápticas SV2A, ya que esta fijación se correlaciona con su efecto anticonvulsivo, pero se desconoce el mecanismo exacto por el que la fijación a esta proteína produce el efecto anticonvulsivo.

No parece influir en la formación de las vesículas ni en su morfología, pero reduce el número de vesículas fácilmente disponibles en la zona activa de la terminación presináptica. La SV2A no parece tener una función transportadora, pero interactúa con la sinaptotagmina que interviene en el inicio del proceso de exocitosis, por ello es posible que de forma similar a los inhibidores de canales de sodio y a los inhibidores de canales de calcio, pueda reducir la liberación de ácido glutámico, pero este efecto no se ha demostrado. No inhibe los canales de sodio ni modifica el tono gabaérgico, pero reduce la síntesis y aumenta la degradación del GABA en el estriado, lo que a su vez inhibiría la sustancia negra. El levetiracetam también tiene efectos neuroprotectores.

Su absorción es rápida y completa (tabla 29-3) y no resulta afectada por los alimentos. No se une a las proteínas del plasma y se elimina por el riñón en forma inalterada (66%) y de forma rápida ($t_{1/2}$ = 6-8 h). Su eliminación está reducida en el anciano y en el paciente renal (en el que hay que ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina, y la hemodiálisis lo elimina. Al igual que la gabapentina, no interactúa con otros antiepilépticos ni con otros fármacos, por lo que puede ser particularmente útil en pacientes polimedicados en los que se quiera evitar la acción inductora de otros antiepilépticos.

En general es bien tolerado, por lo que puede introducirse la dosis total del fármaco en pocos días, pero su tolerabilidad aumenta con una introducción más lenta. Sus principales efectos secundarios son somnolencia, astenia, vértigo y cefaleas, que suelen desaparecer tras 2-4 semanas de tratamiento. Otros efectos secundarios son las alteraciones del comportamiento, depresión y psicosis. No se han observado reacciones idiosincrásicas. Es embriotóxico en animales. En caso de intoxicación se suelen tolerar dosis de hasta 5 g/kg, pero en caso necesario se pueden utilizar lavado gástrico y hemodiálisis.

Está aprobado en monoterapia para el tratamiento de la epilepsia parcial en adultos mayores de 16 años en la que es igual de eficaz que la carbamazepina y mejor tolerada. Como tratamiento añadido está autorizada para el tratamiento de la epilepsia parcial en mayores de 4 años y en la epilepsia mioclónica juvenil y de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas en mayores de 12 años. El levetiracetam es eficaz en las epilepsias fotosensibles y en el tratamiento del estado de mal epiléptico.

La dosis diaria habitual es de 1.000 a 2.000 mg/día, repartida en dos tomas, aunque en pacientes resistentes puede aumentarse hasta 3.000 e incluso 4.000 mg/día. En la insuficiencia renal debe reducirse la dosis (500-1000 mg/12 h con aclaramientos de creatinina de 50-79 mL/min, 250-750 /12 h con 30-49 mL/min y 250-500 mg/12 h con < 30 mL/min.

10. Tiagabina

Es un derivado del ácido nipecótico, un inhibidor de la recaptación de GABA, con un radical lipofílico que facilita su paso por la BHE. Su espectro antiepiléptico se reduce a crisis parciales (sin o con generalización secundaria) y empeora las ausencias y mioclonías. Aumenta la concentración cerebral de GABA en la sinapsis inhibiendo de forma intensa y específica el transportador GAT-1, con el que se recapta el GABA a la terminación sináptica.

En la tabla 29-3 se indican las características farmacocinéticas. Se elimina por metabolismo hepático (> 95%), principalmente mediante el CYP3A4, que es inducido por otros antiepilépticos, y presenta circulación enterohepática. La semivida de 7-9 h desciende a 4-6 h cuando se asocia con antiepilépticos inductores y se alarga a 12-16 h en el enfermo hepático.

Puede producir vértigo, temblor, alteraciones del pensamiento, nerviosismo y dolor abdominal en mayor proporción que el placebo y puede inducir un estado de mal no convulsivo. Otros efectos dependientes de la dosis son somnolencia, astenia y cefaleas; también se han descrito labilidad emocional y psicosis. Los efectos secundarios son más frecuentes al comienzo del tratamiento, cuando se introduce rápidamente este antiepiléptico y cuando se administra en dos tomas al día. No parece afectar a la función cognitiva ni se han descrito reacciones idiosincrásicas.

La tiagabina no influye en las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos ni de otros fármacos. Sus concentraciones plasmáticas son reducidas por inductores como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. La tiagabina es desplazada de su unión a proteínas por el na-

proxeno, los salicilatos y el ácido valproico, pero ella no parece desplazar a la carbamazepina, la fenitoína o el ácido valproico.

Se utiliza como coadyuvante en pacientes con epilepsias parciales resistentes a otros antiepilépticos. Se empieza con una dosis de 5 mg/día en niños y de 15 mg/día en adultos y se aumenta semanalmente la dosis hasta 0,4-1,2 mg/kg/día en niños y de 30 a 60 mg/día en adultos, repartidos en tres tomas. Estas dosis deben alcanzarse en 8 semanas para facilitar la tolerabilidad del fármaco. En presencia de inductores puede ser necesario aumentar la dosis al doble. En el paciente hepático debe reducirse la dosis diaria y aumentar el intervalo entre las tomas.

11. Topiramato

Es un derivado de la D-fructosa desarrollado inicialmente como antidiabético que es estructuralmente distinto de otros antiepilépticos. Su espectro antiepiléptico es amplio, ya que es eficaz en las crisis tonicoclónicas generalizadas y crisis parciales, ausencias atípicas, crisis atónicas, espasmos infantiles y mioclonías (tabla 29-2).

Su mecanismo de acción es múltiple y se considera que sus mecanismos principales son la inhibición de canales de sodio, el antagonismo de receptores KA y el agonismo de receptores $GABA_A$. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, de forma similar a la fenitoína y la carbamazepina, es decir, retrasando la recuperación de su forma inactivada. Bloquea los receptores glutamatérgicos KA (y en menor proporción AMPA) y facilita la acción del GABA sobre el receptor $GABA_A$. También aumenta la concentración de GABA, activa canales de potasio, lo que se atribuye a un efecto inhibidor de los canales de calcio L y es un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Su absorción oral es buena (tabla 29-3). Los alimentos reducen su velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida. Se une poco a las proteínas y se elimina en parte por excreción renal en forma inalterada (66%) y en parte por metabolismo (20%, que aumenta hasta el 50% en presencia de inductores), pero no tiene metabolitos activos. Su semivida de eliminación es de 20 a 30 h, por lo que se administra en dos tomas al día, pero se reduce a 12-15 h cuando se asocia con inductores y se alarga hasta 60 h en el enfermo renal, por lo que el nivel estable puede tardar en alcanzarse de 10 a 15 días en lugar de los 4 a 8 días habituales. El topiramato se elimina más deprisa en los niños, por lo que requieren mayores dosis por kilogramo para alcanzar el mismo nivel estable, y más despacio en el paciente hepático.

Puede producir fatiga, somnolencia, náuseas, anorexia, pérdida de peso, parestesias, alteraciones de la capacidad de concentración, confusión y cefaleas. Se observan con más frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento, sobre todo si se instaura de forma brusca. Otros efectos dependientes de la dosis afectan al SNC (ataxia, nerviosismo, alteraciones cognitivas, trastornos del habla); también se han descrito alteraciones de la conducta y psicosis, nefrolitiasis e hipohidrosis. Los efectos adversos aumentan de forma importante en politerapia y con dosis altas. El riesgo de litiasis (1,5%) se observa especialmente en los pacientes con antecedentes personales o historia familiar de nefrolitiasis o hipercalciuria; esta frecuencia es ligeramente inferior a la de la acetazolamida (2,4%). Parestesias, nefrolitiasis e hipohidrosis se deben a su efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica. Las alteraciones cognitivas y psiquiátricas y la litiasis son la causa más frecuente de la supresión del topiramato. La disminución de peso puede ser una ventaja en pacientes obesos y en pacientes con otros antiepilépticos que aumentan el peso como valproato y gabapentina.

Induce el CYP3A4 y la β-oxidación, e inhibe el CYP2C19. No influye en las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o fenobarbital, pero aumenta las de fenitoína en un 25% y reduce las de ácido valproico en un 13%. La carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital reducen sus niveles más del 50% (tabla 29-4). Reduce las concentraciones de los anticonceptivos orales y, de forma discreta, las de digoxina (12%).

El topiramato se utiliza en monoterapia en niños mayores de 11 años y adultos, y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 2 años y adultos. Se considera la primera opción de tratamiento en las epilepsias idiopáticas con sólo convulsiones tonicoclónicas generalizadas. En las epilepsias parciales es igual de eficaz que la carbamazepina y el valproato y es mejor tolerada que carbamazepina. También se puede utilizar como segunda opción en ausencias y mioclonías, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en síndrome de West. Puede ser útil también en el dolor neuropático, la migraña, las dependencias o el trastorno bipolar.

En adultos se recomienda instaurar el tratamiento lentamente, durante 8 semanas, empezando con 25 mg/día y aumentando 25 mg semanales hasta 200 a 600 mg/día en dos tomas. En niños puede empezarse con 1 mg/kg y aumentar 1 mg/kg/día semanalmente hasta 5 a 9 mg/kg/día, también en dos tomas. La dosis debe reducirse a la mitad en los enfermos renales y los pacientes hemodializados pueden requerir dosis posdiálisis de aproximadamente la mitad de la dosis diaria.

12. Zonisamida

Es un derivado sulfonamídico cuyo patrón de actividad es similar al del ácido valproico. Tiene amplio espectro antiepiléptico y resulta eficaz frente a las convulsiones tonicoclónicas, crisis parciales, ausencias, mioclonías y crisis atónicas. La zonisamida puede ser útil en las epilepsias mioclónicas progresivas que son especialmente resistentes al tratamiento antiepiléptico. Actúa por múltiples mecanismos de acción y se considera que los principales son la inhibición de canales de sodio y de calcio T. Su efecto sobre los canales de sodio es similar al de carbamazepina, fenitoína y lamotrigina. La inhibición de los canales de calcio T en las neuronas tálamo-corticales, similar a la de la etosuximida, produce su efecto antiausencias. Además, inhibe canales de calcio N y P y, a través de ellos, reduce la liberación de ácido glutámico. También inhibe la liberación y el metabolismo de algunas monoaminas. La zomisamida inhibe la anhidrasa carbónica de forma similar a la acetazolamida y el topiramato, pero este débil efecto contribuye poco a su efecto anticonvulsivo y produce algunos de sus efectos adversos.

Se absorbe bien, se elimina en parte por metabolismo (CYP3A4) y en parte por el riñón en forma inalterada (30%). Su semivida es de 60 h que se reduce a 30 h en presencia de inductores.

Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, mareos y anorexia. También son frecuentes agitación, irritabilidad, estado de

confusión, depresión, ataxia, trastornos de la memoria. Otras reacciones adversas son alteraciones cognitivas y de la conducta, psicosis, molestias abdominales, perdida de peso, nefrolitiasis (2%) e hipohidrosis. La tolerabilidad puede aumentarse instaurando el tratamiento lentamente. Produce exantemas y reacciones de hipersensibilidad. De forma ocasional también se han descrito alteraciones hematológicas. Aumenta las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.

La zonisamida está autorizada como coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia parcial en adultos. Además, puede ser útil como un antiepiléptico de segunda elección en casos de epilepsia mioclónica, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en epilepsias parciales resistentes a otros antiepilépticos.

III. OTROS ANTIEPILÉPTICOS

1. ACTH y corticoides

Se comentan en el capítulo 52. Su mecanismo de acción es desconocido, pero pueden aportar un beneficio a pacientes con epilepsias resistentes como el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut. La ACTH se administra a una dosis de 150 U/m^2/día por vía intramuscular dividida en dos tomas, durante 1 semana; la siguiente semana se reduce a 75 U/m^2/día y la siguiente se administra la misma dosis a días alternos, retirándose de forma gradual en otras 9 semanas. Aunque la ACTH es más eficaz que la prednisona, puede preferirse ésta por la posibilidad de administrarla por vía oral y porque puede ser mejor tolerada; se administra a una dosis de 3 mg/kg/día, dividida en cuatro tomas durante 2 semanas seguida de supresión gradual durante las 10 semanas siguientes. Tanto la ACTH como los corticoides producen numerosos efectos secundarios, por lo que sólo debe recurrirse a ellos tras el fracaso de otras alternativas y en tratamientos de corta duración. Las reacciones adversas más características son síndrome de Cushing, irritabilidad e hipertensión, pero también pueden observarse sepsis, glucosuria, alteraciones electrolíticas e insuficiencia cardíaca. Se han utilizado principalmente para el tratamiento del síndrome de West, pero han sido sustituidos por la vigabatrina y el valproato a altas dosis.

2. Vigabatrina

Se trata del γ-vinil-GABA, un aminoácido sintético derivado del GABA que se administra como mezcla racémica, aunque sólo el enantiómero S(+) es activo. Es eficaz en las crisis parciales (simples, complejas y secundariamente generalizadas) y en los espasmos infantiles, pero empeora las ausencias y las mioclonías (tabla 29-2). Su uso está restringido por el riesgo de producir alteraciones visuales. La vigabatrina aumenta el GABA cerebral por inhibición irreversible y «suicida» de la GABA transaminasa que lo cataboliza. El hecho de que no produzca la somnolencia característica de otros fármacos gabaérgicos y de que tenga un espectro reducido prácticamente a las crisis parciales se ha atribuido a que actúe sobre los receptores $GABA_B$ presinápticos reduciendo la liberación de ácido glutámico. La vigabatrina puede bloquear la recaptación de GABA por la glía.

Se elimina principalmente por excreción urinaria en forma inalterada (> 80%), que está reducida en el anciano y en el paciente renal. Su semivida de eliminación es pequeña (5-8 h), pero debido a su mecanismo de acción irreversible puede administrarse en dos tomas al día (tabla 29-3).

Los efectos dependientes de la dosis más frecuentes afectan al SNC (somnolencia, agitación e insomnio, astenia, mareo, ataxia y depresión); también puede producir aumento de peso. Se observan especialmente en politerapia y al comienzo del tratamiento. En el niño puede haber signos de agitación con insomnio y cambios de la conducta. Inicialmente se observaron alteraciones de la conducta con agresividad y psicosis, cuya frecuencia ha disminuido al evitar su uso en pacientes con alteraciones psíquicas, instaurar el tratamiento gradualmente y suprimirlo igualmente de forma gradual. Se han descrito tres casos de encefalopatía en pacientes con alteraciones renales. Por el momento no se han descrito reacciones idiosincrásicas, pero la vigabatrina puede reducir el campo visual de forma periférica, bilateral y simétrica. Este efecto puede producirse en el 10-20% de los adultos y en el 5-10% de los niños expuestos; aunque habitualmente es asintomático, produce alteraciones sintomáticas en el 1,5 por 1.000 de los pacientes. Las alteraciones visuales aparecen lentamente (después de 1 mes hasta varios años de tratamiento) y pueden ser irreversibles, por lo que se recomienda evitar la vigabatrina en pacientes en situación de riesgo, aconsejar al paciente que comunique cualquier anomalía y controlarlo cada 6 meses en los pacientes con una edad cognitiva mayor de 9 años.

Debido a la excreción renal de la vigabatrina, no tiene interacciones sobre el metabolismo de otros fármacos y otros fármacos no afectan su eliminación. Sin embargo, la vigabatrina reduce un 25% las concentraciones de fenitoína sin que se conozca el mecanismo (tabla 29-4).

El uso de la vigabatrina está restringido debido a las alteraciones visuales, y se limita a casos de niños con síndrome de West, en los que se considera de elección, sobre todo en el producido por la esclerosis tuberosa, ya que su eficacia y tolerabilidad son mayores que las de otras opciones terapéuticas, como el valproato a dosis altas y la ACTH o corticoides (tabla 29-5). En las epilepsias parciales y el síndrome de Lennox se reserva como última opción en los casos de resistencia a otros tratamientos. La dosis diaria en el adulto es de 2 a 3 g en dos tomas al día, que puede aumentarse hasta 4 g en casos de resistencia, pero el aumento de la dosis no siempre se acompaña de un mayor efecto antiepiléptico. En el niño se empieza con 50 mg/kg/día, que pueden aumentarse hasta 100 mg/kg/día en casos de resistencia.

En el síndrome de West pueden necesitarse dosis de 150 a 200 mg/kg/día. Si la respuesta a la vigabatrina es buena, deberá valorarse la relación entre beneficio y riesgo. Si no lo es, debe suprimirse para evitar las alteraciones visuales. La dosis debe reducirse en el anciano y en el paciente renal, y en los pacientes hemodializados puede ser necesario administrar dosis posdiálisis.

3. Felbamato

El felbamato es un derivado del meprobamato con un espectro relativamente amplio, ya que es eficaz en las crisis tonicoclónicas generalizadas y crisis parciales, ausencias típicas y atípicas, mioclonías y crisis atónicas, pero su uso se restringió por el riesgo de producir anemia aplásica y hepatotoxicidad y no está comercializado en España. Actúa por múltiples mecanismos; los principales son el antagonismo de los receptores NMDA, el agonismo de receptores $GABA_A$ y la inhibición de canales de sodio. El antagonismo del receptor NMDA por fijación a su sitio glicina es selectivo, con mayor capacidad de antagonizar los receptores con subunidades NR2B que podría explicar un mayor índice terapéutico respecto a otros antagonistas NMDA e incluso su eficacia en el síndrome de Lennox-Gastaut. Reduce la liberación de ácido glutámico, lo que se ha atribuido a su efecto inhibidor de canales de sodio presinápticos.

Se absorbe por vía oral rápida y completamente (tabla 29-3). El 25% se une a las proteínas del plasma; un 5% se elimina por meta-

bolismo (hidroxilación y conjugación) y el otro 50% por la orina de forma inalterada. Su semivida de eliminación es de unas 20 h, pero los inductores pueden reducirla a 13 h. Los niños lo eliminan más deprisa y pueden necesitar mayores dosis por kilo.

Las reacciones adversas dependientes de la dosis más características son diplopía, insomnio, visión borrosa, cefalea, vértigo y ataxia, así como anorexia, náuseas y vómitos que se observan sobre todo al comienzo del tratamiento, por lo que debe instaurarse de forma gradual; las náuseas son consecuencia más de su acción excitadora sobre el SNC que de una acción irritativa directa; las reacciones adversas son más frecuentes en politerapia que en monoterapia y pueden mejorar reduciendo la dosis de los otros antiepilépticos. Durante el tratamiento crónico, las reacciones adversas más frecuentes son el insomnio y la pérdida de peso, así como una mayor incidencia de infecciones del sistema respiratorio. El felbamato produce reacciones idiosincrásicas graves como anemia aplásica (0,2-2 por 10.000 pacientes expuestos, es decir, unas 20 veces mayor que la carbamazepina, que parece menos frecuente en niños) y hepatotoxicidad (con una frecuencia similar al valproato). Esta toxicidad se atribuye a la formación del metabolito tóxico atropaldehído.

Induce el CYP3A4 e inhibe el CYP2C19 y la β-oxidación. Tiene numerosas interacciones con otros antiepilépticos: aumenta las concentraciones de fenobarbital, fenitoína y valproato y, más discretamente, las de lamotrigina y vigabatrina; por otra parte, reduce el nivel de carbamazepina, pero aumenta el de 10,11-epoxi-carbamazepina e induce el metabolismo de los anticonceptivos orales. A su vez, el nivel de felbamato es reducido por la carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (requiriendo dosis mayores de felbamato) y es ligeramente reducido por la gabapentina.

Su uso está restringido a coadyuvante de otros antiepilépticos en niños mayores de 4 años o adultos con síndrome de Lennox-Gastaut resistentes a los otros antiepilépticos (tabla 29-5), con pruebas hematológicas y de función hepáticas normales y en los que pueda realizarse un control clínico, del hemograma y de la función hepática cada 15 días, aunque no está clara la utilidad de esta analítica. Debe evitarse en pacientes con alteraciones hematológicas o hepáticas, discrasias sanguíneas o enfermedades autoinmunes. En otros países está permitido en pacientes con epilepsias parciales resistentes a los otros antiepilépticos. La dosificación es compleja, ya que debe tenerse en cuenta la influencia de otros antiepilépticos sobre el felbamato y de éste sobre los otros antiepilépticos. Si es ineficaz, debe retirarse lentamente, ya que su retirada rápida puede aumentar las crisis.

IV. SELECCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

La elección de un antiepiléptico (tabla 29-5) se basa principalmente en el espectro y en la eficacia (tabla 29-2), pero cuando la eficacia es similar, la elección del fármaco debe valorar la posibilidad de reacciones adversas e interacciones, la comodidad de administración y las peculiaridades de su utilización en circunstancias especiales, así como el coste del tratamiento. La experiencia demuestra que una vez instaurado un tratamiento antiepiléptico, es difícil y a veces arriesgado cambiarlo, incluso cuando se considera que no es el más adecuado, por lo que la elección inicial y cualquier cambio que se realice deben valorarse de forma cuidadosa.

1. Monoterapia o politerapia

Un 70% de los pacientes (50 a 80% dependiendo del tipo de crisis) responden bien al tratamiento inicial con un sólo fármaco a dosis terapéuticas y en dos tomas al día, y pueden llevar una vida totalmente normal, sin crisis y sin efectos secundarios. La monoterapia reduce el riesgo de toxicidad dependiente de la dosis e idiosincrásica, de interacciones y de incumplimiento terapéutico, por lo que debe utilizarse siempre que sea posible. No obstante, queda el 30% de pacientes en los que la monoterapia no consigue suprimir por completo las crisis o lo hace a costa de efectos secundarios inaceptables, en los que suele recurrirse a la politerapia, que puede mejorar al 20-50% de los pacientes pero sólo suprime las crisis en el 10% de los pacientes a los que se administra. Los pacientes que no responden a un antiepiléptico pueden responder a otro, por lo que deberían probarse todos los posibles, pero la probabilidad de que los pacientes que no han respondido a tres antiepilépticos en monoterapia respondan a otros es escasa. Cuando se asocian varios antiepilépticos es importante suprimir los antiepilépticos ineficaces que aumenten la toxicidad sin aportar un claro beneficio.

2. Selección del antiepiléptico

a) Eficacia. La eficacia de un antiepiléptico depende del tipo de epilepsia, del tipo de crisis y de la gravedad de éstas. Por *tipo de crisis,* en las focales se puede utilizar cualquier antiepiléptico excepto la etosuximida, pero en las parciales idiopáticas deberían evitarse la carbamazepina y la oxcarbazepina; en las ausencias se prefieren el valproato y la lamotrigina, en las mioclonías el valproato y el levetiracetam y en las tonicoclónicas el valproato, la lamotrigina, el topiramato y el levetiracetam. Cuando hay diversos tipos de crisis se prefieren antiepilépticos de amplio espectro, como valproato, lamotrigina, topiramato, levetiracetam y zonisamida, que son eficaces frente a la mayoría de crisis. Otras crisis, como las atónicas o los espasmos infantiles, son más resistentes al tratamiento. En las tónicas y atónicas se prefieren el valproato y la lamotrigina y en los espasmos infantiles, la vigabatrina y el valproato.

Por *tipo de epilepsia,* las epilepsias generalizadas idiopáticas responden muy bien al tratamiento, y se consigue suprimir las crisis en el 70-90% de los pacientes con dosis relativamente moderadas, en los que son de elección el valproato y la lamotrigina. En las epilepsias generalizadas secundarias como el síndrome de Lennox son de elección el valproato y la lamotrigina, pero la respuesta es peor, con un alto porcentaje de pacientes en los que no se pueden suprimir las crisis ni recurriendo a politerapia a dosis elevadas. En las epilepsias parciales idiopáticas, como la epilepsia centrotemporal o rolándica, el pronóstico es bueno, por lo que puede optarse por no instaurar tratamiento y, si se inicia, deben evitarse fármacos o dosis que den lugar a reacciones adversas. En las epilepsias parciales criptogénicas y sintomáticas se consigue suprimir las crisis en el 80% de los pacientes (50% con el primer antiepiléptico en monoterapia y el 30% restante con otro antiepiléptico en monoterapia); en el 20% restante se recurre a la biterapia, que puede suprimir las crisis en el 10% de estos pacientes resistentes; es frecuente que las convulsiones generalizadas respondan a niveles menores que las parciales. En la biterapia es importante aumentar la eficacia sin sumar toxicidad y evitar las interacciones que reduzcan las concentraciones plasmáticas. En los pacientes con epilepsia parcial resistente a tres antiepilépticos en monoterapia y dos asociaciones debe valorarse la posibilidad de cirugía.

En cuanto a la *gravedad,* los casos leves suelen responder a niveles menores que los graves por lo que el nivel diana puede ser el límite inferior o medio del intervalo óptimo. La eficacia de la mayoría de los antiepilépticos aumenta con la dosis (excepto la de la vigabatrina), por lo que en los casos más graves o en aquellos pacientes que no han respondido a niveles bajos se puede utilizar como nivel diana el límite superior del intervalo óptimo.

b) Tolerabilidad. Los antiepilépticos suelen ser bien tolerados cuando se utilizan en monoterapia a dosis moderadas, pero las reacciones adversas pueden obligar a cambiar de antiepiléptico en el 5-10% de los pacientes. Se considera que tienen una elevada incidencia de reacciones adversas los antiepilépticos sedantes (benzodiazepinas, fenobarbital y primidona) y la fenitoína en los niños y en las mujeres adultas; intermedia la carbamazepina, la fenitoína en varones adultos, el topiramato, el valproato y la zonisamida, y baja la gabapentina, la lamotrigina, el levetiracetam, la oxcarbazepina, la pregabalina y la tiagabina. La vigabatrina y el felbamato son de uso restringido por el riesgo de alteraciones visuales y anemia aplásica, respectivamente.

Toxicidad aguda. La mayoría de las reacciones adversas producidas por los antiepilépticos son de tipo A, dependientes de la dosis y predecibles. Esta toxicidad puede evitarse en gran parte utilizando monoterapia a dosis bajas y monitorizando los niveles plasmáticos. Con frecuencia se debe a un uso inadecuado de los antiepilépticos, sea por un comienzo demasiado brusco del tratamiento, por el uso de dosis inadecuadas, por ajuste incorrecto de la dosis o por interacciones insospechadas; en otros casos se deben a sobredosis voluntaria o accidental. Los más frecuentes, como las alteraciones neuropsicológicas y gastrointestinales, son comunes para la mayoría de los antiepilépticos, por lo que se suman en politerapia y puede ser difícil saber cuál es el agente causal. Debe evitarse la asociación de antiepilépticos sedantes (benzodiazepinas y fenobarbital) o que produzcan incoordinación (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina).

Toxicidad crónica. Se observa cuando se prolonga el tratamiento con dosis altas (p. ej., en pacientes resistentes). Suele confundirse con otras enfermedades y pasan inadvertidas si no se piensa en ellas. Deben evitarse especialmente las alteraciones cognitivas, ya que afectan al desarrollo psicomotor del niño, así como a la actividad profesional y social del adulto.

Reacciones adversas graves idiosincrásicas. Aunque la frecuencia global de reacciones idiosincrásicas es del 6% (de las que el 80% son exantemas), éstas suelen ser de carácter leve y por ello no se requiere modificar el tratamiento. Sin embargo, de forma ocasional, todos los antiepilépticos pueden producir reacciones idiosincrásicas graves (una de cada 40.000 pacientes expuestos) que obligan a suspender el tratamiento y requieren atención inmediata. Las más características son las alteraciones cutáneas (dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell, que producen la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, la lamotrigina y la zonisamida), discrasias sanguíneas (leucopenia, trombopenia, anemia megaloblástica, anemia aplásica como la producida por el felbamato) y hepatitis (como la producida por la fenitoína, la carbamazepina y el valproato). Las reacciones idiosincrásicas suelen aparecer en los primeros 3 meses, y pueden ser de origen alérgico, autoinmunológico o debidas a patrones metabólicos anómalos que provocan la acumulación de metabolitos tóxicos. No guardan una clara relación con la dosis o la concentración plasmática, por lo que son difíciles de predecir y de evitar. Es importante instruir adecuadamente al paciente para facilitar su detección temprana. Los pacientes con exantema deben ser examinados por su médico para descartar una reacción cutánea grave (hipertermia, lesiones de las mucosas, eritema confluyente, etc.). La gabapentina, el levetiracetam, la pregabalina, la tiagabina y el topiramato no se han asociado con reacciones idisosincráticas graves.

c) Efectos teratógenos. El riesgo de malformaciones en hijos de mujeres epilépticas tratadas con antiepilépticos es dos o tres veces mayor que en la población general. No está claro cuánto depende de la epilepsia (o de la causa que la provoca) y cuánto de la medicación, pero su frecuencia es menor en pacientes con crisis que no toman antiepilépticos y similar en las pacientes sin epilepsia tratadas con antiepilépticos para otras indicaciones. Los efectos teratógenos más característicos son el síndrome fetal por antiepilépticos que producen casi todos y es más frecuente con valproato, a dosis elevadas y en politerapia. Las alteraciones del tubo neural son poco frecuentes pero pueden ser más graves y se han descrito especialmente con valproato y carbamazepina. En las mujeres en edad fértil debe utilizarse monoterapia a las menores dosis que sigan siendo eficaces. Para evitar las alteraciones del tubo neural se recomienda administrar ácido fólico en torno al momento de la concepción y controlar el embarazo mediante ecografía y determinación de α_1-fetoproteína en líquido amniótico en pacientes tratadas con valproato y carbamazepina.

d) Interacciones. Las interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos son frecuentes y clínicamente relevantes y se han comentado ampliamente en los apartados de fármacos correspondientes.

e) Características del paciente. En niños y ancianos deben evitarse el fenobarbital, las benzodiazepinas y la fenitoína, en mujeres y sobre todo en el embarazo debe evitarse el valproato. En los pacientes obesos debe evitarse el valproato, que aumenta el peso, y preferirse el topiramato que lo reduce. En los pacientes con retraso mental deben evitarse los antiepilépticos con efectos cognitivos depresores, como fenobarbital, benzodiazepinas, fenitoína, topiramato y zonisamida. Para mejorar el cumplimiento deben evitarse los que se utilizan en tres tomas, como la gabapentina o la tiagabina. En los pacientes polimedicados deben evitarse los inductores como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona.

3. Vía y pauta de administración

a) Administración oral. Conviene llegar a la dosis definitiva de forma gradual y separar los aumentos posteriores lo suficiente como para alcanzar el nuevo nivel estable y valorar los efectos terapéuticos y tóxicos. El *número de tomas al día* depende del mecanismo de acción, de la velocidad de eliminación y de las reacciones adversas relacionadas con la toma. La mayoría de los antiepilépticos se administran en dos tomas al día (tabla 29-3). El fenobarbital, el valproato de absorción sostenida y la lamotrigina se pueden administrar en una toma al día para mejorar el cumplimiento. La carbamazepina, el clonazepam, la primidona y, en algunas ocasiones, el valproato pueden requerir tres tomas para reducir los efectos secundarios relacionados con la toma. La gabapentina y la tiagabina se administran en tres tomas al día. Los preparados de *absorción mantenida* de carbamazepina y de valproato disminuyen las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas y pueden reducir los efectos secundarios relacionados con la toma. En los niños pueden ser útiles las soluciones orales de levetiracetam, oxcarbazepina y valproato.

b) Administración intravenosa. Se utiliza para administrar benzodiazepinas, fenitoína, fenobarbital, levetiracetam o valproato en el tratamiento agudo de una convulsión prolongada o un estado de mal epiléptico. El diazepam debe administrarse lentamente (2-5 mg/min) para evitar el riesgo de depresión respiratoria, sobre todo si el paciente ha tomado previamente fenobarbital. Para prolongar la breve acción del diazepam pueden administrarse inyecciones repetidas o una infusión continua en suero glucosado en lugar de salino para evitar su precipitación. La fenitoína también se administra lentamente (< 50 mg/min)

para evitar el riesgo de alteraciones cardiovasculares relacionadas con ella y con el propilenglicol que se utiliza como disolvente; la precipitación de la fenitoína puede producir niveles más bajos por vía intravenosa que por vía oral; para evitarla debe utilizarse suero salino en lugar de glucosado, mantenerse el recipiente cerrado y utilizar la fenitoína antes de 2 h desde su preparación, no mezclándola con sustancias acidificantes. La fosfenitoína facilita la administración parenteral. El fenobarbital también puede precipitar, debe ser fenobarbital sódico, diluirse 1:10, evitar una dilución excesiva y no mezclarlo con acidificantes, administrándolo a menos de 100 mg/min para reducir el riesgo de depresión respiratoria, especialmente si ha recibido previamente benzodiazepinas. El único preparado de fenobarbital parenteral comercializado en España es para administración intramuscular, siendo urgente disponer de un preparado para administración intravenosa. La vía intravenosa puede utilizarse como opción a la oral para administrar fenitoína, fenobarbital, levetiracetam y valproato en pacientes quirúrgicos, en coma o con vómitos.

c) Administración rectal e intramuscular. La vía rectal se utiliza para administrar benzodiazepinas en la prevención y el tratamiento de las convulsiones febriles o de convulsiones agudas. También se puede utilizar para administrar valproato (solución oral diluida con igual o doble volumen de agua) y fenobarbital (solución parenteral) en casos en los que no se pueda utilizar la vía oral, pero su lenta absorción no la hace adecuada para situaciones urgentes. La vía intramuscular puede utilizarse para administrar la fosfenitoína; también puede utilizarse para administrar el fenobarbital en neonatos menores de 6 semanas (en los que la absorción oral está muy reducida) y en pacientes quirúrgicos, pero la absorción es lenta (> 2 h), por lo que no es adecuada para situaciones urgentes.

4. Instauración y cambio de tratamiento

El tratamiento, con la mayoría de los antiepilépticos, debe iniciarse a una dosis baja (de la cuarta parte a la mitad de la dosis total prevista), aumentándola de forma gradual cada 3-15 días (en función de la tolerabilidad) hasta conseguir un control de las crisis o alcanzar la dosis total prevista al inicio. La instauración del tratamiento se hace en 2-3 semanas con la mayor parte de los antiepilépticos, pero debe ser especialmente lenta (8 semanas) con la lamotrigina, tiagabina, topiramato y zonisamida. Si aparecen efectos secundarios, puede reducirse la dosis y aumentarla de nuevo de forma más lenta. El efecto terapéutico y tóxico de la dosis total prevista debe evaluarse una vez alcanzada una situación estable, habitualmente al mes de tratamiento con la dosis total. Si esta dosis total prevista al inicio no es eficaz o se sospecha toxicidad, deben controlarse las concentraciones plasmáticas para ajustarla. Una vez ajustada la dosis (también de forma gradual), debe evaluarse de nuevo la respuesta tras 1 mes de tratamiento.

Para sustituir un antiepiléptico por otro debe asociarse el segundo antiepiléptico a dosis bajas, aumentando la dosis de forma progresiva de acuerdo a la tolerabilidad del segundo antiepiléptico, y si es más eficaz que el primero, se intentará retirar el anterior para dejar monoterapia con el nuevo antiepiléptico y reducir el riesgo de reacciones idiosincrásicas, interacciones y efectos teratógenos. Puesto que no puede descartarse que la eficacia se deba a la suma de ambos antiepilépticos, la retirada del primero debe hacerse de forma gradual y controlada, sobre todo del fenobarbital y de las benzodiazepinas por el riesgo de que el síndrome de abstinencia pueda provocar crisis. En algunos casos, en los que haya un alto riesgo de recidiva y/o el nuevo antiepiléptico no esté autorizado para uso en monoterapia, puede optarse por mantener la asociación.

5. Información que debe darse al paciente sobre el tratamiento

El paciente debe comprender la naturaleza de su enfermedad y el papel del tratamiento para conseguir su colaboración y un buen cumplimiento terapéutico. Como toda enfermedad crónica que requiere controles periódicos, y en ocasiones cambios frecuentes de tratamiento, es importante conseguir una buena relación entre médico y paciente. Es fundamental insistir en la importancia de que tomen correctamente la medicación, que eviten factores desencadenantes de las crisis y que no consuman alcohol.

6. Control del tratamiento antiepiléptico

a) Control de la eficacia y toxicidad del tratamiento farmacológico. Al principio del tratamiento los controles clínicos deben ser frecuentes. El primer control debe hacerse al mes de haber alcanzado la dosis total prevista para ajustar la dosis en caso de ineficacia, toxicidad o ambas, vigilar la aparición de reacciones adversas e insistir en la importancia del cumplimiento terapéutico; después, si la evolución es buena, los controles clínicos pueden realizarse cada 3-6 meses. El registro de las crisis en un calendario facilita la comparación de la eficacia de cada tratamiento y la eliminación de los que no aportan un claro beneficio.

Al comienzo del tratamiento conviene realizar un hemograma (carbamazepina, felbamato, valproato) y valorar las transaminasas hepáticas (valproato, felbamato). Después es poco útil el control sistemático de estos parámetros, salvo cuando lo aconsejen los datos anamnésicos y clínicos de alarma, como somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, fiebre o exantema, ya que muchos pacientes presentan una discreta neutropenia con carbamazepina o fenitoína, trombopenia con valproato o elevación de las transaminasas con fármacos inductores y valproato que no requieren cambios del tratamiento. Por el contrario, la aparición de signos de alarma acompañados de leucocitopenia inferior a 2.000/mL, de trombocitopenia inferior a 100.000/mL o de transaminasas tres veces superiores a lo normal aconsejan retirar el antiepiléptico.

b) Monitorización de las concentraciones plasmáticas. Cuando la dosis estándar es eficaz y bien tolerada no se necesita controlar las concentraciones plasmáticas. Es particularmente útil para ajustar la dosis al comienzo del tratamiento (sobre todo con la fenitoína, por su cinética saturable) y cuando se utiliza politerapia para valorar las interacciones. También se monitorizan las concentraciones cuando se sospecha incumplimiento (p. ej., tras un tiempo prolongado sin crisis o cuando se utilicen más de dos tomas al día), cuando el tratamiento no es eficaz a pesar de utilizar dosis terapéuticas y cuando se sospecha toxicidad (en especial para prevenir la toxicidad larvada de la fenitoína o del fenobarbital y, en politerapia, para conocer el agente causal). Debe tenerse en cuenta que hay pacientes en los que son eficaces valores por debajo del intervalo óptimo, otros que presentan toxicidad dentro del intervalo óptimo y otros que pueden requerir valores superiores sin presentar toxicidad.

Las determinaciones deben realizarse cuando el paciente lleve más de 1 mes de tratamiento, ya que aunque el valproato, la primidona, la carbamazepina y la fenitoína a niveles bajos alcanzan el nivel estable antes de 1 semana, es conveniente esperar 1 mes para observar los efectos diferidos del valproato, para que se alcance el nivel estable de fenobarbital derivado de la primidona, para que se estabilice la autoinducción de la carbamazepina y porque no sabemos si la fenitoína va a producir niveles altos o bajos (tabla 29-3). Cuando se sospeche incum-

plimiento, ineficacia o toxicidad debe realizarse la determinación antes de tomar medidas como una dosis de carga o la supresión de la medicación. La extracción debe realizarse antes de que tome la dosis de la mañana (unas 12 h después de la dosis de la noche), en especial en el caso del valproato, la primidona y la carbamazepina, en los que hay notables fluctuaciones debido a su rápida eliminación. La muestra debe acompañarse de una hoja de petición donde se recojan los datos sobre el paciente, la enfermedad, el tratamiento y la obtención de la muestra necesarios para interpretar el nivel y orientar el tratamiento.

7. Supresión del tratamiento

Algunos tipos de epilepsia, como la epilepsia de ausencia o la epilepsia rolándica benigna de la infancia, tienen buen pronóstico y desaparecen de forma espontánea. En otras puede intentarse suprimir la medicación tras 2-5 años sin crisis, con un porcentaje de recidivas del 30%. En pacientes con epilepsia mioclónica juvenil debe prolongarse el tratamiento crónico durante 10 años o más sin crisis, por el riesgo elevado de recidivas cuando se suprime el tratamiento. En los casos de resistencia, en los que no se ha conseguido suprimir las crisis, el tratamiento debe prolongarse toda la vida.

La decisión debe ser siempre individualizada, valorando el riesgo de las recidivas (el 25% sin factores de riesgo y el 50% con factores de riesgo) y sus consecuencias frente a la ventaja de sentirse curado, no depender de la medicación y reducir el riesgo de reacciones adversas, interacciones y efectos teratógenos.

La supresión debe hacerse de forma vigilada, sobre todo en los primeros 4 meses en los que se produce el 80% de las recidivas, de uno en uno y siempre de forma gradual (p. ej., el 25% cada 2 semanas de carbamazepina y el 25% cada semana de fenitoína y valproato), empezando por los más tóxicos, y dejando el tiempo suficiente para valorar la mínima dosis eficaz con la que debe reanudarse el tratamiento en el caso de que reaparezcan las crisis. Esta supresión debe ser particularmente lenta en el caso de fenobarbital, primidona y benzodiazepinas, en las que puede suprimirse el 25% cada mes para evitar el riesgo de convulsiones por síndrome de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA, Adin J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. Rev Neurol. 2006;43(Suppl 1):17-41.

Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. Rev Neurol (Barc). 2007;45:163-73.

Armijo JA, Adín-Ibarra J, Sánchez-Baglietto N, Vega-Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. Rev Neurol. 2002; 35(Supl 1):116-34.

Armijo JA, Adín J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. Barcelona: Exter; 2005.

Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, Cuadrado A, de las Cuevas I, Adín J. Ion channels and epilepsy. Current Pharmaceutical Design. 2005;11: 1975-2003.

Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients (I and II). Clin Pharmacokinet. 1995;29:257-86 y 341-69.

Bialer M, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the seventh Eilat conference (EILAT VII). Epilepsy Res. 2004;61:1-48.

Bourgeois BFD. Pharmacokinetic properties of current antiepileptic drugs. What improvements are needed? Neurology. 2000;55(Suppl 3):11-6.

Caviedes BE, Herranz JL. Uso de los fármacos antiepilépticos en trastornos no epilépticos. Rev Neurol (Barc). 2001;33:241-9.

Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. N Engl J Med. 2003;349:1257-66.

Cloyd CC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. Pharmacotherapy. 2000;20(Suppl):139-51.

Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet. 2006;367:1087-100.

Fischer JH. Drug interactions with antiepileptic agents. CNS News. 2004;6:85-95.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy. Epilepsia. 2004;45:401-9.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy. Epilepsia. 2004;45:410-23.

Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. Dev Med Child Neurol. 2006;48:394-8.

Glauser TA. Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. Epilepsia. 2000;41(Suppl 8):16-29.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006;47:1094-120.

Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. Expert Opin Drug Saf. 2005;4:571-81.

Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2000;41(Suppl 2):42-52.

Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006;367:499-524.

Herranz JL. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos. Neurol Supl. 2005;1:10-6.

Herranz JL. Epilepsias. An Pediatr Contin. 2006;4:1-11.

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. Epilepsy Behav. 2005;7(Suppl 1):1-64.

Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. Antiepileptic drugs. 5.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.

Loscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: innovative strategies. Epilepsy Res. 2006;69:183-272.

Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R. Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.

Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:193-8.

Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. Brain. 2006;129:18-35.

Rho JM, Sankar R, Cavazos JE. Epilepsy: scientific foundations of clinical practice. Marcel Dekker; 2004.

Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. Epilepsy Res. 2006;69:273-94.

Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol. 2005;33:227-34.

Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. The treatment of epilepsy. 2.ª ed. Oxford: Blackwell; 2004.

Sociedad Española de Neurología. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia 2004. Barcelona: Prous Science; 2004.

Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. Curr Opin Neurol. 2005;18:135-40.

Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, et al. Foetal malformations and seizures control: 52 months data of the Australian pregnancy registry. Eur J Neurol. 2006;13:645-54.

Wyllie E. The treatment of epilepsy: principles and practice. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. Neurology. 2005;64:961-5.

30 Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos

A. Pazos y J. Pascual

I. PRINCIPIOS GENERALES

Entre las diversas funciones que tienen los ganglios basales destaca su capacidad de controlar la actividad motora; por lo tanto, sus enfermedades se expresan por una pobreza de movimientos con rigidez muscular, *síndromes acinético-rígidos*, o bien por un exceso de movimientos involuntarios anormales, *síndromes discinéticos*. Entre los síndromes acinético-rígidos se encuentran la enfermedad de Parkinson y los diversos tipos de parkinsonismo (sintomático o iatrogénico), las atrofias multisistémicas, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Wilson y otras enfermedades degenerativas. Los síndromes discinéticos comprenden los temblores (no parkinsonianos), las coreas, las mioclonías, los tics y las distonías.

1. Morfología funcional de los ganglios basales

Dentro de la arquitectura de los ganglios basales, es el neoestriado (núcleo caudado y putamen) el que recibe la mayor parte de las aferencias que llegan desde diversas áreas y núcleos (fig. 30-1): fundamentalmente, de múltiples áreas de la corteza cerebral (prefrontales, motoras y somatosensoriales), de los núcleos talámicos intralaminares de la línea media y de la zona compacta de la sustancia negra; entre las restantes aferencias al estriado se encuentran las que provienen de los núcleos del rafe en el tronco del encéfalo. A su vez, el estriado emite su información mayoritariamente hacia los núcleos ventrales del tálamo y diversas regiones de la corteza cerebral. Esta información se canaliza a través de la parte interna del globo pálido y la zona reticular de la sustancia negra (ambas áreas similares en estructura y función), bien directamente o bien indirectamente realizando una conexión intermedia en el núcleo subtalámico. Además, la zona reticular de la sustancia negra proyecta al tubérculo cuadrigémino superior y a la formación reticular. De este modo, la información motórica que nace en áreas corticales es modulada a su paso por el complejo estriopalidal, merced a sus proyecciones hacia el tálamo y el tronco cerebral, y a las conexiones de estas estructuras con la corteza motora y con el aparato espinal.

Desde el punto de vista neuroquímico (fig. 30-1), las fibras corticoestriadas son de naturaleza glutamatérgica y excitadora, al igual que parte de las talamoestriadas. En cuanto a la importante aferencia nigroestriada, es de naturaleza dopaminérgica y se origina en las neuronas pigmentadas de la zona compacta. El estriado recibe, además, influencias de carácter serotoninérgico desde los núcleos del rafe.

Dada la enorme riqueza del estriado en ácido γ-aminobutírico (GABA), no es sorprendente que las vías eferentes del estriado al globo pálido y a la zona reticular de la sustancia negra sean fundamentalmente de carácter gabaérgico, inhibidor, aunque también se han identificado diversos neuropéptidos, como la sustancia P y los péptidos opioides. Las principales vías desde el globo pálido y la sustancia negra hacia el tálamo y el tronco del encéfalo son también de carácter gabaérgico. De esta forma, la eferencia directa da lugar a un circuito de dos vías inhibidoras consecutivas que resulta finalmente en una acción activadora cortical. En cambio, la vía indirecta genera una acción final inhibidora, debido al circuito intermedio del núcleo subtalámico, que es excitador. La existencia de estos dos circuitos de proyección, contrapuestos, permite una modulación diferencial de las neuronas de la sustancia negra compacta. Por su parte, las vías estrionígricas controlan las neuronas dopaminérgicas de la zona compacta, ejerciendo así un *feedback* de control nigro-estrío-nígrico.

El 1% de las neuronas del estriado son de naturaleza colinérgica. Las neuronas colinérgicas estriatales son interneuronas, esto es, no se proyectan. Una parte de estas neuronas al parecer están intercaladas entre la vía aferente dopaminérgica nigroestriada y la vía eferente gabaérgica del estriado. Se acepta la existencia en condiciones normales de una función contrapuesta y equilibrada entre la actividad dopaminérgica y la colinérgica, de manera que la disminución de una se acompaña de hiperactividad de la segunda. Pero hay situaciones patológicas en las que no ocurre así. La función que el sistema dopaminérgico cumple en el estriado es compleja y no unívoca. Una parte de ella se realiza sobre las neuronas colinérgicas intercalares, pero otra parte se realiza sobre las neuronas espinosas gabaérgicas.

2. Transmisión dopaminérgica

La neurona dopaminérgica de la sustancia negra tiene un especial protagonismo; su lesión provoca una de las alteraciones más características, como es la *enfermedad de Parkinson*. Actúa a dos niveles: en el estriado mediante la proyección nigroestriada y en la propia sustancia negra a través de colaterales que actúan sobre neuronas dopaminérgicas contiguas y otras neuronas de diverso tipo. En el capítulo 16 se describen las características de la transmisión dopaminérgica y los tipos de receptores sobre los que actúa.

En la vía nigroestriada humana, los receptores dopaminérgicos tienen una localización sobre todo *postsináptica,* como mediadores de las acciones del neurotransmisor, y, en menor grado, *presináptica* en el soma y las terminaciones de las propias neuronas dopaminérgicas, donde ejercen una función autorreguladora. La localización presináptica y postsináptica es independiente del subtipo de receptor. La acción de la dopamina sobre la actividad bioeléctrica de la neurona en el estriado puede ser variada; se han observado respuestas de estimulación —despolarización y descarga de potenciales—, de inhibición —hiperpolarización— y mixtas.

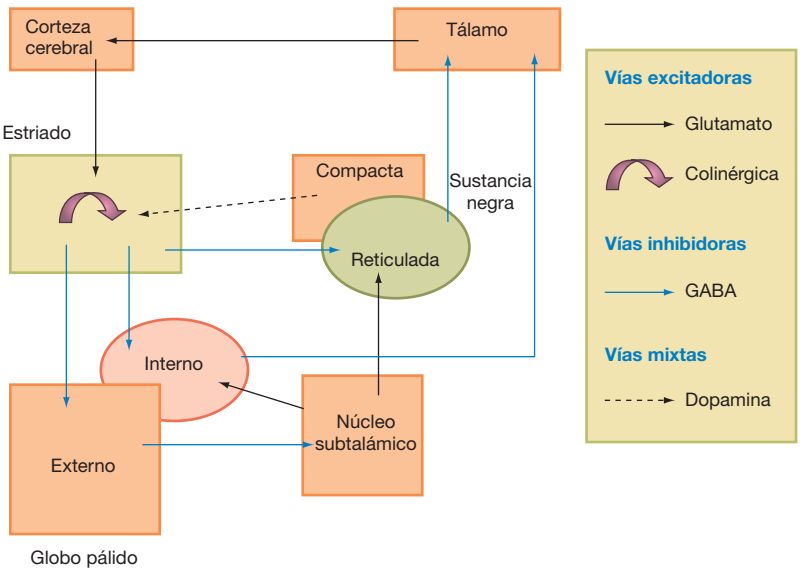


Figura 30-1. Conexiones neuroquímicas de los ganglios basales.

3. Patología del sistema dopaminérgico

Algunas de las enfermedades de los ganglios basales cursan con alteración morfológica o funcional de la vía dopaminérgica nigroestriada, pero esta alteración no es un elemento exclusivo. En la *enfermedad de Parkinson* existe una degeneración de los núcleos pigmentados del tronco; hay, por lo tanto, una lesión degenerativa de esta vía, con pérdida profunda de dopamina en la sustancia negra y el estriado. Gran parte de los síntomas parkinsonianos se deben a la pérdida de actividad dopaminérgica, si bien no aparecen hasta que la pérdida neuronal alcanza el 80%. Pero existen también lesiones de neuronas noradrenérgicas *(locus coeruleus)* y, en algunos casos, de neuronas colinérgicas en áreas como la sustancia innominada (núcleo basal de Meynert y núcleo de la banda diagonal de Broca) que proyectan a la corteza. Esto explica los síntomas de demencia que se desarrollan tardíamente en algunos pacientes parkinsonianos, por lo que su evolución está emparentada con la enfermedad de Alzheimer.

En la *corea de Huntington,* así como en otras enfermedades que cursan con discinesias, en cambio, una parte de la lesión degenerativa comprende a la vía eferente estrío-nígrica; como consecuencia disminuye el control del estriado sobre las neuronas dopaminérgicas y aparecen síntomas que son interpretados como expresión de la hiperactividad funcional dopaminérgica.

Los axones dopaminérgicos terminan en distintos tipos de células estriatales, actuando sobre los diversos receptores dopaminérgicos (v. cap. 16). La localización de éstos es tanto postsináptica como presináptica (autorreceptores) y su distribución anatómica dentro del estriado es diferente. Dada la variedad de respuestas que se originan como resultado de la interacción de la dopamina con sus receptores, y vista la dispersa y variada localización de éstos, es preferible pensar que la acción de la dopamina no es simple, sino el resultado de un equilibrio armónico de varios factores: *a)* el tipo de receptores activados, sean presinápticos o postsinápticos; *b)* el tipo de respuesta resultante de su activación; *c)* los mecanismos de autorregulación inmediata o tardía que se originan en la propia neurona dopaminérgica, y *d)* el estado funcional de los otros sistemas de neurotransmisión de carácter excitador o inhibidor, tanto los intrínsecos como los aferentes de otros núcleos y áreas.

Debido a la complejidad del mecanismo de interacción, no es extraño que su manipulación (por bloqueo o por estímulo) origine respuestas muy variadas. Así, la degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal provoca la enfermedad de Parkinson. El bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos con fármacos antagonistas o la depleción de dopamina con reserpina puede desencadenar movimientos anormales del tipo de las distonías, mientras que el bloqueo crónico es capaz de originar discinesias por un fenómeno de hipersensibilidad receptorial tardía. En todas estas situaciones, caracterizadas por la hipofunción de la vía dopaminérgica, existe un componente de hiperactividad colinérgica, que es parcialmente controlado por fármacos anticolinérgicos, y de otros sistemas aún no caracterizados. En contraposición, la hiperactividad dopaminérgica provoca alteraciones motóricas en forma, sobre todo, de discinesias que adoptan características muy variadas. Esta hiperactividad dopaminérgica puede deberse a la pérdida de la actividad inhibidora que ejerce la vía estrío-nígrica sobre la sustancia negra, como sucede en la corea de Huntington.

4. Patología de otros sistemas neuroquímicos

No se conocen todavía en detalle las peculiaridades neuroquímicas que acompañan al resto de las enfermedades de los ganglios basales, por otra parte, muy infrecuentes. Por ello, no se dispone de elementos para tan siquiera esbozar un enfoque terapéutico lógico, sino que continúa utilizándose el empirismo o un enfoque estrictamente sintomático.

5. Posibilidades terapéuticas

De acuerdo con lo expuesto, las principales posibilidades terapéuticas se centran en la manipulación del sistema dopaminérgico. En caso de hipofunción (parkinsonismo) se recurre a la potenciación directa o indirecta de la actividad dopaminérgica o a la administración de fármacos anticolinérgicos. En caso de hiperfunción (corea de Huntington) se dispone de antagonistas dopaminérgicos o de fármacos depleccionadores de los depósitos de dopamina. En lesiones tóxicas se recurre a neutralizar el tóxico (p. ej., D-penicilamina que quela el Cu en la enfermedad de Wilson). En las diferentes distonías, discinesias, temblores y diversos tipos de coreas, la terapia es, en parte, empírica y sintomática.

II. FARMACOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como ya se ha comentado, la lesión fundamental en la enfermedad de Parkinson consiste en una degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriada. La hipofunción dopaminérgica es responsable de los síntomas característicos de la enfermedad, que son el temblor, la rigidez, la acinesia y las alteraciones posturales. Los receptores dopaminérgicos estriatales, mayoritariamente postsinápticos, pueden estar aumentados en número como mecanismo de hipersensibilidad compensadora en los casos de enfermedad de Parkinson no tratados farmacológicamente, aunque en líneas generales puede afirmarse que se mantienen en concentraciones normales.

La causa última de la enfermedad de Parkinson no se conoce bien. En un porcentaje minoritario de casos (de alrededor del 10%) se ha identificado una etiología de carácter genético, y se han identificado mutaciones en al menos dos genes de carácter autosómico dominante (los correspondientes a α-sinucleína y la cinasa LRRK2) y cuatro recesivos, entre ellos el que codifica la proteína parkina. El estudio detallado de las funciones de estas proteínas debe permitir profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad. Por otra parte, se ha postulado la hipótesis de una alteración metabólica primaria en la enfermedad de Parkinson. En este sentido, es interesante reseñar la aparición de un cuadro neurológico similar en su clínica y anatomía patológica a la enfermedad de Parkinson en individuos drogodependientes que habían ingerido de forma accidental un derivado tetrahidropiridínico, el MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina). El descubrimiento de la capacidad tóxica del MPTP, además de plantear la posibilidad de una etiología ambiental para algunos casos de enfermedad de Parkinson, ha llevado a proponer que en la patogenia de esta enfermedad podría desempeñar un papel relevante la formación de peróxidos y otros productos, y radicales de oxidación que se generan a partir del metabolismo de la dopamina por la monoaminooxidasa (MAO), fundamentalmente del tipo B. Un exceso de dichos radicales en la sustancia negra, debido a una deficiente función de los sistemas enzimáticos encargados de su eliminación, provocaría la lesión tisular responsable de la enfermedad.

La estrategia terapéutica en la enfermedad de Parkinson se basa, fundamentalmente, en la potenciación de la actividad dopaminérgica central, ya sea directa (levodopa, agonistas y activadores dopaminérgicos) o indirecta (inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO] y de la catecol-orto-metiltransferasa [COMT]); en ciertos estadios de la enfermedad se recurre también al bloqueo de la función colinérgica con anticolinérgicos antimuscarínicos centrales.

A. LEVODOPA

Puesto que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, se recurre al aminoácido precursor inmediato, la levodopa (o L-dopa) que atraviesa la barrera por transporte facilitado, propio de aminoácidos aromáticos. Este transporte es saturable y está sometido a fenómenos de competencia entre los aminoácidos que lo utilizan.

1. Mecanismo de acción

La levodopa difunde a las neuronas y se convierte en dopamina dentro de aquellas que poseen L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LAAD) (v. cap. 16). Esta enzima es relativamente ubicua y se encuentra en células de naturaleza y localización diversas. Dentro del sistema nervioso central (SNC) se halla presente por lo menos en neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, en particular en las terminaciones nerviosas. Fuera del SNC, existe en las células de la mucosa intestinal, del capilar cerebral y del hígado; de este modo, el 95% de la levodopa administrada se convierte en dopamina fuera del SNC, es decir, queda inutilizada para actuar en el cerebro. Esto significa que, si se administra sola, hay que emplear grandes cantidades que se desaprovechan o que incluso perjudican.

La levodopa se convierte en dopamina; ésta es liberada de acuerdo con la actividad neuronal correspondiente y activa los receptores dopaminérgicos, postsinápticos o presinápticos, que se encuentren a su alrededor. Los receptores del tipo D_2 al parecer tienen especial relevancia en los efectos antiparkinsonianos. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas que aún sobreviven captan la levodopa y tratan de compensar la actividad perdida; de hecho, las concentraciones de dopamina llegan a normalizarse.

Como puede penetrar en otros sistemas no dopaminérgicos, la existencia de levodopa y dopamina se extiende a otras estructuras cerebrales y extracerebrales que habitualmente no contienen dopamina o la contienen en menor cantidad. Su acción en estos sitios no será fisiológica, sino que dará origen a reacciones adversas. Por el mismo motivo, puede redu-

cir la actividad neuroquímica de otros sistemas a cuyo neurotransmisor suplanta (p. ej., los serotonérgicos).

2. Acciones farmacológicas

En el *paciente de Parkinson* mejoran sobre todo la bradicinesia, la rigidez y las alteraciones de la marcha, y menos el temblor. La inestabilidad postural y la disfunción autonómica se benefician menos. La mejoría en los síntomas cardinales de la enfermedad se acompaña de mayor capacidad para el desarrollo de habilidades motoras secundarias (expresión facial, escritura, etc.). La respuesta inicial es variable: llega a ser óptima, y se consigue una recuperación muy notable, en el 75% de los pacientes; el resto experimenta cierta mejoría, con la excepción del 5%, que no mejora en absoluto. Los pacientes sin respuesta corresponden a parkinsonismos degenerativos, diferentes realmente de la enfermedad de Parkinson, como parálisis supranuclear progresiva o atrofias multisistema. Sin embargo, la levodopa no frena el curso de la enfermedad y su eficacia va reduciéndose a lo largo de los años de tratamiento; al cabo de 5 años o más, cerca de la mitad de los pacientes experimenta una pérdida de eficacia terapéutica o bien experimentan grandes e imprevisibles oscilaciones horarias en su sintomatología (v. más adelante).

En el aparato *cardiovascular,* el aumento de dopamina en el tronco cerebral puede ser responsable de la hipotensión postural y supina. A nivel periférico, la activación de receptores dopaminérgicos situados en terminaciones noradrenérgicas inhibe la actividad simpática, pudiendo originar bradicardia y vasodilatación. Además, en el corazón estimula los receptores β-adrenérgicos, originando taquicardia y arritmias, a dosis elevadas (v. cap. 16).

En la *zona quimiorreceptora* del bulbo, desprovista de barrera hematoencefálica, la estimulación de receptores dopaminérgicos provoca náuseas y vómitos (v. cap. 43).

La acción dopaminérgica sobre la hipófisis produce un aumento de la liberación de *hormona de crecimiento,* pero este efecto es muy poco marcado en los enfermos de Parkinson.

3. Inhibidores de la LAAD: carbidopa y benserazida

Son sustancias relacionadas estructuralmente con sustratos naturales de la enzima LAAD, a la que consiguen inhibir (fig. 30-2). Al no atravesar ellas mismas la barrera hematoencefálica, inhiben la LAAD en los tejidos periféricos: mucosa intestinal, hígado, células endoteliales de los capilares cerebrales; de este modo impiden que la dopa se convierta en dopamina y, en consecuencia, consiguen aumentar la cantidad de dopa que accede al cerebro y en éste se convierte en dopamina.

Su administración conjunta con levodopa resulta muy ventajosa porque reducen alrededor del 75% la cantidad de

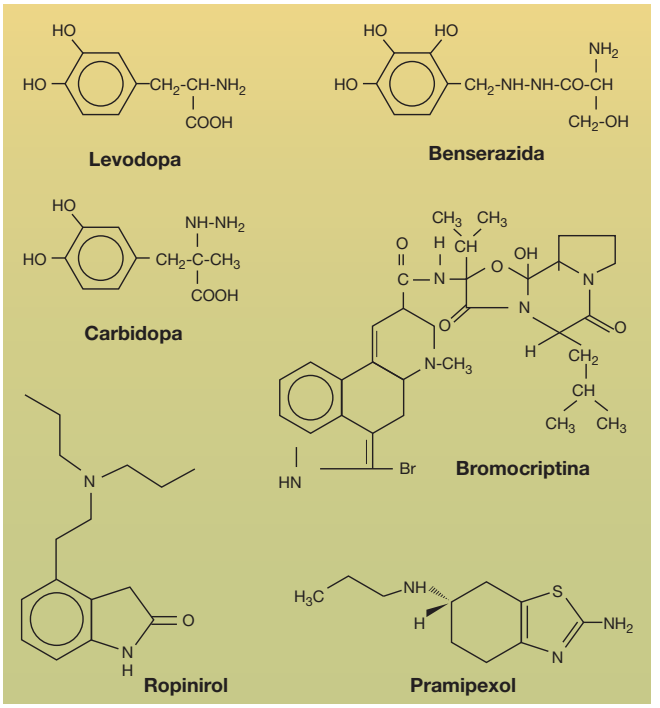


Figura 30-2. Estructura de levodopa, inhibidores de la LAAD y agonistas dopaminérgicos.

dopa que debe administrarse, aumentan la semivida de la levodopa y contribuyen a mantener niveles cerebrales más estables. Por todo ello, su administración consigue mayor eficacia clínica, que se manifiesta en una acción más rápida y mayor número de pacientes beneficiados. Al mismo tiempo, disminuye la cantidad de dopamina en tejidos periféricos, responsable de algunas de las reacciones adversas (p. ej., náuseas, hipotensión en su componente periférico o acción cardíaca). Como resultado de lo expuesto, la administración de levodopa se realiza siempre combinando la levodopa con carbidopa en las proporciones 10:1 y 4:1 o con benserazida en la proporción 4:1 (tabla 30-1).

4. Características farmacocinéticas

La levodopa se absorbe principalmente en la parte alta del intestino delgado y muy poco en el estómago; éste actúa como válvula que regula la velocidad de vaciamiento. La absorción varía enormemente de unos individuos a otros, por varias razones: *a)* por las características de vaciamiento; *b)* por las diferencias en la capacidad de metabolización de la levodopa por parte de la LAAD de la mucosa gástrica e intestinal y de las bacterias de la luz intestinal, y *c)* por las características de absorción, ya que utiliza un transportador que puede ser saturado o con el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta (metionina y triptófano). El $t_{máx}$ varía entre 1 y 2 h, y la $C_{máx}$ es enormemente variable. Sin inhibi-

Tabla 30-1. Grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y fármacos representativos. En el caso de la levodopa se incluyen los preparados existentes con la cantidad (en mg) de levodopa y de los inhibidores asociados

Activación dopaminérgica	Fármacos
Directa	
Agonistas y activadores dopaminérgicos	Bromocriptina, lisurida, cabergolina, pramipexol, ropinirol, rotigotina
Levodopa + inhibidor periférico de LAAD	Levodopa + carbidopa (100 + 25; 200 + 50; 250 + 25) Levodopa + benserazida (100 + 25 ; 200 + 50)
Levodopa + inhibidor periférico de LAAD + inhibidor de la COMT	Levodopa + carbidopa + entacapona (50 + 12,5 + 200; 100 + 25 + 200; 150 + 37,5 +200)
Indirecta	
Inhibidores de la MAO B	Selegilina, rasagilina
Inhibidores de la COMT	Entacapona, tolcapona
Antagonismo colinérgico muscarínico	Benzatropina, biperideno, orfenadrina, trihexifenidilo

dores de la LAAD, la biodisponibilidad es del 30% y con ellos aumenta dos o tres veces. La semivida de eliminación plasmática es muy rápida, de alrededor de 1 h, pero el efecto farmacológico depende de la cantidad de dopamina formada y actuante en el sistema nervioso central (SNC).

Se utilizan también preparados de levodopa de *liberación lenta o controlada,* consistentes en tabletas con matrices poliméricas de las que se libera el fármaco por la acción erosiva de la secreción gástrica o cápsulas cuya matriz libera por difusión la levodopa con pH ácido. La duración de la liberación de la levodopa en este tipo de preparados oscila entre 2 y 6 h. Debe tenerse en cuenta la posible interferencia que sobre la absorción de estos preparados pueden ejercer factores como el nivel de acidez gástrica, las variaciones en la ingesta de alimentos, etc.

El metabolismo de la levodopa se lleva a cabo fundamentalmente por *descarboxilación.* Más del 80% se descarboxila a dopamina (en intestino, hígado, riñón y capilares), convirtiéndose después en sus principales metabolitos (AHV, DOPAC y 3-metoxitiramina), y una pequeña parte en noradrenalina y sus metabolitos. Otras vías metabólicas de la levodopa son: *a)* metoxilación por la COMT, para convertirse en 3-O-metildopa, la cual puede competir con la levodopa por los sistemas de transporte, y cuya semivida plasmática es de unas 15 h; *b)* oxidación para convertirse en dopaquinona, y *c)* transaminación por aminotransferasas, tanto de la levodopa como de la O-metildopa para originar ácido vanilpirúvico, ácido vaniláctico y ácido 2,4,5-trihidroxifenilacético. La importancia de algunos de estos metabolitos estriba en la posibilidad de que, a la larga, originen radicales tóxicos que agraven el curso de la enfermedad.

La levodopa no se une a proteínas plasmáticas. El paso de la barrera hematoencefálica es por difusión facilitada; depende de la concentración plasmática y es altamente interferido por los otros aminoácidos que pueden competir por el transporte, incluido el metabolito 3-O-metildopa.

La MAO responsable de la desaminación oxidativa de la dopamina es del tipo B; alrededor del 80% de la actividad MAO en el cerebro humano es de tipo B, y los sitios de mayor actividad son el hipotálamo y los ganglios basales. Existen fármacos inhibidores de la MAO que bloquean de forma selectiva la MAO de tipo B dentro de cierto intervalo de dosis (v. apartado C).

5. Reacciones adversas e interacciones

a) Digestivas. Se manifiestan por anorexia, náuseas y vómitos; los vómitos se deben principalmente a la acción de la dopamina en la zona quimiorreceptora del área postrema (v. cap. 43). Estos efectos han disminuido notablemente al asociar los inhibidores de la LAAD, ya que entonces disminuye la cantidad de dopamina que actúa en el área postrema. Si a pesar de todo persisten, puede recurrirse a antieméticos bloqueadores dopaminérgicos como la **domperidona** (10 a 20 mg, de 30 min a 1 h antes de la levodopa) que, al no atravesar la barrera hematoencefálica, controla la actividad emetizante de la levodopa sin reducir su actividad sobre el estriado. Los antieméticos, tipo metoclopramida, con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica están contraindicados en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

b) Cardiovasculares. Consisten en hipotensión postural o estable, por los mecanismos expuestos en el apartado 2, y taquicardia auricular y extrasístoles ventriculares por activación cardíaca. También estos efectos disminuyen con la inhibición de la LAAD. Dosis masivas o en presencia de inhibidores de la MAO pueden originar crisis hipertensivas. Las arritmias, al igual que ciertos cuadros de sudoración que aparecen a veces, ceden bien con **β-bloqueantes.**

c) Discinesias y distonías. Pueden aparecer en las primeras fases del tratamiento, como consecuencia de un desajuste de dosis; en este caso, basta reducir la dosificación para eliminarlas. Pero a medida que la duración del tratamiento avanza, las discinesias aparecen con dosis que antes no las producían. La incidencia de estas anomalías alcanza el 40-90% de los pacientes tratados. Las discinesias se localizan preferentemente en la musculatura orofacial en los ancianos, pero en los jóvenes se aprecian también movimientos corei-

cos y distónicos de tronco y extremidades, coincidiendo con el momento de máximo efecto antiparkinsoniano del fármaco. Si se reduce la dosis de levodopa para disminuir la incidencia de discinesias, se agrava la sintomatología parkinsoniana, por lo que el paciente suele preferir mantener cierto estado discinético. La intensidad de las discinesias suele agravarse con el tiempo.

La causa última de estas reacciones no se conoce. No es válido hablar de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos por desuso, ya que son enfermos sometidos a abundante concentración de dopamina. Más bien hay que hablar de desequilibrio o disregulación del equilibrio entre los distintos receptores dopaminérgicos que intervienen en el eje nigro-estrío-nígrico. Este desequilibrio es el resultado, por una parte, del agravamiento progresivo de la degeneración dopaminérgica que sigue su curso natural y, por la otra, de la desigual evolución que deben seguir los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos en respuesta a la presencia de concentraciones no fisiológicas de dopamina, tanto en el eje nigro-estrío-nígrico como en neuronas pertenecientes a otros sistemas monoaminérgicos. El resultado es una disociación de la actividad de las neuronas responsables de controlar la sintomatología parkinsoniana, en relación con la actividad de las neuronas responsables de provocar el cuadro discinético.

El tratamiento de las discinesias, cuya aparición suele guardar cierto paralelismo con los fenómenos de fluctuaciones en la respuesta a la levodopa (v. apartado *D)* no está resuelto.

d) Fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana. Se trata de la aparición de bruscas oscilaciones de la sintomatología motórica del paciente, que sobrevienen a partir del segundo o tercer año de tratamiento; la incidencia al quinto año supera el 50%. Las formas clínicas son muy variadas. Pueden iniciarse como fenómenos en los que el efecto de una dosis desaparece antes de lo previsto (*wearing off* o esfumación de respuesta) y pueden llegar a convertirse en cambios bruscos e impredecibles en los que se pasa de un estado motórico aceptable, incluso acompañado de fenómenos discinéticos, a una situación de acinesia y bloqueo motórico total *(on-off)*. Finalmente, es muy frecuente observar una pérdida progresiva de la eficacia de la levodopa.

En la fisiopatología de estos fenómenos de fluctuación parecen participar diversos mecanismos: *α)* alteraciones relacionadas con la farmacocinética de la levodopa, apareciendo un acortamiento en la duración del efecto de cada dosis; *β)* alteraciones farmacodinámicas, como pueden ser cambios en la sensibilidad y el número de los diversos tipos de receptores dopaminérgicos o la distribución irregular de la dopamina en el estriado; *γ)* la propia progresión de la enfermedad, en íntima relación con el mecanismo anterior, y que se considera actualmente como una causa fundamental de las fluctuaciones en la respuesta a la levodopa en un alto porcentaje de casos, y *δ)* fenómenos de competencia entre metabolitos de la levodopa y ella misma, por receptores o por sistemas de transporte.

Las estrategias de corrección de las fluctuaciones en la respuesta a la levodopa comprenden desde la modificación en la cantidad y el ritmo de administración del fármaco (preparados de liberación sostenida) y la administración conjunta y/o sustitutiva de agonistas dopaminérgicos (v. apartado B) hasta la administración conjunta de levodopa y el inhibidor de la COMT entacapona (v. apartado C).

e) Alteraciones psiquiátricas. Si hay antecedentes psiquiátricos, dichas alteraciones aparecen ya en las fases iniciales del tratamiento; de lo contrario lo hacen en el curso del tratamiento crónico, especialmente en ancianos, y se van exacerbando. Toman la forma de alteraciones del sueño, pesadillas nocturnas, sueños vívidos, seudoalucinaciones y alucinaciones visuales y otros fenómenos psicóticos de carácter paranoide. Se han descrito también cuadros de hipomanía, manía, hipersexualidad y desviación sexual. La incidencia aumenta en presencia de anticolinérgicos que ocasionan cuadros confusionales, de amantadina, piribedil, etc. Su tratamiento es complejo: supresión de anticolinérgicos y/o disminución de activadores dopaminérgicos. Si persiste la psicosis, se puede intentar el manejo de estos cuadros con **clozapina** a dosis de 12,5-50 mg en una única toma nocturna. Este neuroléptico atípico posee escasa o nula acción parkinsoniana, al ser un antagonista de los receptores D_4 y no de los D_2. Tiene el inconveniente de ocasionar raramente aplasias medulares, por lo que es necesario someter al paciente a estrictos controles hematológicos (v. cap. 31). Una alternativa sería la administración de dosis bajas (25-100 mg) del antipsicótico atípico quetiapina. Recientemente se ha demostrado el efecto beneficioso del inhibidor de la acetilcolinesterasa rivastigmina (3-12 mg/día) para el control de las alucinaciones, sin que empeore significativamente la situación motora.

f) Interacciones. De carácter farmacocinético y farmacodinámico, pueden ser importantes. Entre las primeras destacan las producidas por fármacos que aceleran o demoran el vaciado gástrico. La asociación de inhibidores de la LAAD evita las interacciones con sustancias que, como la piridoxina, estimulan la descarboxilación de la dopa. Algunos aminoácidos presentes en dietas ricas en proteínas pueden interferir en el transporte activo en el intestino, la barrera hematoencefálica o, incluso, a nivel neuronal. La α-metildopa, que inhibe la descarboxilación de la dopa, puede incrementar su contenido, mientras que la reserpina y la tetrabenazina deplecionan sus depósitos. Los múltiples bloqueadores dopaminérgicos (fenotiazinas, butirofenonas y benzamidas) interfieren gravemente en la acción farmacológica de la levodopa. Los IMAO potencian los efectos de la levodopa, por inhibir el metabolismo de la dopamina.

6. Aplicaciones terapéuticas

La levodopa asociada a un inhibidor de la LAAD continúa siendo el mejor fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y todos los pacientes lo necesitarán en algún momento de la evolución de la enfermedad. La asocia-

ción se halla incorporada en el comprimido en forma de levodopa/carbidopa o en forma de levodopa/benserazida (tabla 30-1). Como se comentará más adelante, también existe un preparado que incorpora un inhibidor de la COMT: levodopa/carbidopa/entacapona (v. sección C.2).

En el tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad se discute el momento en que se debe comenzar la administración de levodopa, ante la posibilidad de que, retrasando al máximo la administración, se demore la posterior aparición de fluctuaciones de la respuesta. En líneas generales, se considera que se debe comenzar la terapia con levodopa tan pronto como el cortejo sintomático se manifieste de forma clara, si bien se recomienda mantener al paciente con dosis bajas de levodopa en estos estadios iniciales.

Se comienza con 50 mg cada 8-12 h. Esta cantidad puede aumentarse semanalmente hasta conseguir el beneficio terapéutico deseable. Es importante que este aumento progresivo en la cantidad administrada se realice de forma gradual y cuidadosa, para evitar la aparición brusca de efectos secundarios. No se debe superar la dosis total diaria de 2.000/200 mg de la primera asociación o de 800/200 de la segunda. La dosis media de mantenimiento, en los estadios intermedios de la enfermedad, está alrededor de 500-750/50-75 mg al día de levodopa-carbidopa y de 400-600/100-150 mg de levodopa-benserazida, repartidos en cuatro tomas diarias. Este régimen puede modificarse mediante una reducción de dosis y un aumento del número de tomas diarias si aparecen cuadros de fluctuación o esfumación de la respuesta. Inicialmente, el tratamiento mejora de forma sustancial en el 90% de los enfermos parkinsonianos, en gran parte de los casos de forma casi completa; pero al cabo de 5 años o más, la levodopa pierde su eficacia de forma paulatina, o bien aparecen los fenómenos de oscilación ya descritos. Dado que las formas de liberación sostenida mantienen un nivel más regular de levodopa durante un mayor período de tiempo de levodopa, se ha propuesto su utilidad en el control de los cuadros de fluctuación de la respuesta, aunque este es un tema objeto de debate, ya que su absorción es más errática. Además, debido a su mayor $t_{máx}$ y su menor $C_{máx}$, la sensación subjetiva de mejora sintomatológica es más pobre y aparece más tarde que con los preparados de levodopa convencionales, lo que provoca una peor aceptación de estas formas farmacéuticas en algunos pacientes. Estos preparados son útiles, tomados antes de acostarse, para mantener al paciente en un estado de estimulación dopaminérgica aceptable durante el sueño nocturno.

B. AGONISTAS Y ACTIVADORES DOPAMINÉRGICOS

1. Clasificación

1.1. Derivados ergóticos

Los ergóticos han sido los agonistas más empleados en la terapia antiparkinsoniana (fig. 30-2), pero la introducción de agonistas de estructura no ergótica ha reducido su uso fuertemente. La **bromocriptina,** el fármaco más conocido y prototipo del grupo, deriva del alcaloide natural ergocriptina. Otras moléculas de estructura ergolínica son la **lisurida,** la **cabergolina** y la **pergolida;** todas han visto restringido su uso debido a su demostrada relación con la aparición de valvulopatías y otras reacciones fibróticas tras administración prolongada.

1.2. Derivados no ergóticos

Los fármacos más representativos de este grupo son el **pramipexol** y el **ropinirol** (fig. 30-2), administrados por vía oral. El pramipexol es un derivado benzotiazólico, mientras que el ropinirol es estructuralmente similar a la dopamina. Recientemente se ha introducido la **rotigotina,** utilizada en forma de parche transdérmico. Estos fármacos no presentan las temidas reacciones fibróticas de los derivados ergóticos.

La **apomorfina** es el agonista dopaminérgico más antiguo y potente en la práctica clínica, pues actúa sobre los subtipos de receptores D_1 y D_2. Como consecuencia de su escasa biodisponibilidad, no se utiliza por vía oral. Se emplea habitualmente en forma de autoinyección subcutánea (promedio de 3-4 mg por dosis) como alivio rápido de los períodos *off*, ya que su efecto es equivalente al de la levodopa, pero su inicio de acción es considerablemente más rápido (5-15 min) y la duración de su efecto es más corta (media de 40 min). La monoterapia con apomorfina administrada mediante infusión subcutánea continua durante las horas de vigilia ha demostrado efectos antidiscinéticos pronunciados y mantenidos tras 1 año (dosis media diaria de 100 mg).

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La mayor parte de las acciones de estos fármacos derivan de su capacidad de activar receptores dopaminérgicos. La activación de estos receptores en diversas áreas explica sus acciones: *a)* en el *estriado* mejora el cuadro clínico parkinsoniano, sobre todo la acinesia, pudiendo llegar a producir hiperactivación con manifestación de discinesias; *b)* en el eje *hipotálamo-hipofisario* reduce la liberación de prolactina, aumenta la de la hormona de crecimiento en individuos sanos y la disminuye en individuos acromegálicos (v. cap. 49), y *c)* en la *corteza cerebral*, puede producir fenómenos psicóticos.

La eficacia clínica de los diversos agonistas es relativamente similar, aunque puede ocurrir que un paciente no responda a uno de ellos y lo haga a otro. Se ha sugerido que los agonistas dopaminérgicos, utilizados solos, son capaces de controlar inicialmente de forma efectiva los síntomas clínicos en la enfermedad de Parkinson en una proporción significativa de pacientes, pero la mejoría global de la sintomatología parkinsoniana suele ser menor. Los agonistas de estructura no ergótica muestran un perfil de eficacia antiparkinsoniana similar al de los ergóticos, pero su tolerabilidad en conjunto es más favorable que la de los ergóticos, lo que permite ajustar la dosis eficaz más rapidamente. Es posible que el pramipexol tenga un efecto frente al temblor ligeramente superior al de otros agonistas, lo que se ha intentado explicar por su mayor afinidad sobre el receptor D_3. En cuanto a la rotigotina, su administración transdérmica man-

tiene unas concentraciones plasmáticas relativamente constantes a lo largo del día, consiguiendo una estimulación dopaminérgica continuada que explica la menor incidencia posterior de fluctuaciones.

Aunque todos muestran elevada afinidad por la subfamilia de receptores D_2, existen algunas diferencias entre los diversos agonistas en cuanto a la capacidad de activar los distintos tipos de receptores dopaminérgicos (tabla 30-2).

Por lo que respecta a la bromocriptina, tiene mayor afinidad por los receptores D_2 (y, en menor medida, D_3) postsinápticos que por los presinápticos y ejerce cierto antagonismo sobre los D_1. La lisurida, cabergolina y, especialmente, la pergolida activan intensamente los receptores D_3 y D_2, pero también se unen a los D_1. Para ejercer su actividad, la bromocriptina requiere la existencia y el funcionamiento de neuronas dopaminérgicas, es decir, la presencia de dopamina en la terminación sináptica. De hecho, los pacientes resistentes a la levodopa también lo son a la bromocriptina. Esto no ocurre con los demás agonistas ergóticos, capaces de ejercer sus efectos antiparkinsonianos en ausencia de actividad dopaminérgica presináptica.

Con la excepción de la rotigotina, los agonistas no ergóticos carecen de afinidad significativa por la subfamilia de receptores D_1, en tanto que activan los subtipos D_2-D_3-D_4, con cierta preferencia por el subtipo D_3, en particular en el caso del pramipexol, que es más potente (tabla 30-2).

Debido a su estructura química, los agonistas ergóticos muestran afinidad por receptores noradrenérgicos y serotonérgicos, sobre todo a nivel central, donde suelen comportarse como agonistas parciales. Esto no ocurre con los agonistas no ergóticos. La activación noradrenérgica central puede explicar parte de la acción hipotensora que estos fármacos ejercen, que obliga a ajustar la dosis eficaz con lentitud; el bloqueo de α-adrenoceptores periféricos puede ser responsable de la hipotensión postural o de la reacción hipotensora aguda que a veces aparece con la primera dosis (v. cap. 17).

3. Características farmacocinéticas

Aunque los agonistas ergóticos se absorben en el tracto gastrointestinal, sufren una intensa metabolización hepática, por lo que su biodisponibilidad es baja: del 6% para la bromocriptina y del 20% para la lisurida y la pergolida. Se unen intensamente a proteínas plasmáticas y tisulares. La metabolización varía mucho de un individuo a otro, de ahí que sea necesario ajustar la dosis de forma individual en función de la aparición de efectos terapéuticos y tóxicos. El $t_{1/2e}$ es de 3 h para la bromocriptina, de 1,7 h para la lisurida y de 24-30 h para la pergolida. La cabergolina es un derivado de acción prolongada, con un $t_{1/2e}$ largo, de entre 60 y 80 h (tabla 30-2).

Las propiedades biológicas de los derivados ergóticos no siguen de forma fidedigna las concentraciones plasmáticas, en parte debido a la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica y quizá para que se formen metabolitos activos. La duración de la acción es superior a lo previsto por la semivida de eliminación, lo que sugiere una especial retención o fijación en un compartimento central que contiene los receptores dopaminérgicos. Esta duración es mayor para producir reducción de prolactina (de 8-10 h para la bromocriptina y la lisurida, hasta 40 h para la pergolida) que para mantener la eficacia antiparkinsoniana.

Los agonistas no ergóticos presentan una buena biodisponibilidad por vía oral, y la $C_{máx}$ alcanza alrededor de las 2 h para ambos fármacos (tabla 30-2). El ropinirol presenta un extenso metabolismo hepático por CYP1A2, y la rotigotina por diversas CYP, mientras que el pramipexol es metabolizado escasamente (10%). La semivida de eliminación es de 6 h para el ropinirol, de 8-12 h para el pramipexlo y de 5-7 h para la rotigotina.

4. Reacciones adversas

En el caso de los derivados ergóticos, muchas de sus reacciones adversas, dependientes de la activación dopaminérgica, son similares a las descritas para la levodopa: las náuseas y los vómitos, controlables con domperidona, y la hipotensión. Las alteraciones psiquiátricas son más frecuentes que con levodopa, quizá porque comprometan a otros receptores (serotonérgicos y noradrenérgicos); la lisurida puede producir estos cuadros con mayor frecuencia, sobre todo si se administra en infusión continua. Sin relación con la do-

Tabla 30-2. Perfil farmacológico de los agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson

Fármaco	Receptor dopaminérgico[a]				Estructura	Semivida de eliminación (h)	Dosis (mg/día)
	D_1	D_2	D_3	D_4			
Bromocriptina	+	+++	+++	+	Ergótica	3-6	5-40
Cabergolina	+	++++	++++	++	Ergótica	< 65	0,5-5
Lisurida	++	++++	++++	+++	Ergótica	1-2	1-2
Pramipexol	–	+	+++	++	No ergótica	8-12	1,5-4,5
Ropinirol	–	+	++	+	No ergótica	6	0,75-24
Rotigotina	+	+++	++++	++	No ergótica	5-7	8-24 (transdérmica)

[a] Afinidad por cada subtipo.

pamina, durante el tratamiento con agonistas ergóticos pueden aparecer vasoespasmo digital, diplopía, cefaleas, congestión nasal, incremento de crisis de angina y otros síntomas; además, el uso de ergóticos se ha relacionado con una mayor incidencia de reacciones fibróticas, pulmonares, retroperitoneales y pericárdicas; en ocasiones se observa eritromelalgia con eritema, edema y dolor de extremidades. La utilización de pergolida se ha relacionado con un incremento en la incidencia de valvulopatías.

Los fármacos no ergóticos presentan mayor tolerabilidad y seguridad. En todo caso, los nuevos agonistas pueden presentar reacciones adversas propias del estímulo dopaminérgico (náuseas, reacciones psiquiátricas, hipotensión), así como somnolencia. En algunos pacientes se ha observado la aparición de conductas compulsivas (hipersexualidad, adicción al juego). Se han descrito algunos casos de ataques repentinos de sueño irresistible (narcolepsia), aunque esta reacción adversa no parece exclusiva de los derivados no ergóticos.

5. Utilización clínica

Como ya se ha indicado, el mejor perfil de seguridad de los nuevos agonistas ha desplazado a los de estructura ergótica en la estrategia terapéutica de la enfermedad de Parkinson.

a) En las fases iniciales de la enfermedad: como se ha comentado, los agonistas usados de forma exclusiva pueden llegar a controlar los síntomas clínicos de la enfermedad en las etapas iniciales. Las dosis utilizadas se recogen en la tabla 30-2. Sin embargo, aunque en estos pacientes se producen menos complicaciones motoras en terapias prolongadas que tras el tratamiento con levodopa, la mejoría de la incapacidad motora es a menudo inferior, lo que obliga a valorar en cada caso el momento de inicio de la terapia con levodopa. En muchos casos se puede contemplar la combinación de dosis bajas de levodopa con dosis moderadas de agonistas dopaminérgicos, en un intento de ahorrar al máximo la levodopa y prevenir o retrasar la aparición de fluctuaciones.

b) Para paliar fenómenos de fluctuación y esfumación en la terapia con levodopa: si no se consigue mejorar con cambios en la dosificación y el ritmo de levodopa, suele ser útil la administración de dosis elevadas de agonistas que, por su cinética, mantienen un nivel más estable de activación de receptores dopaminérgicos.

6. Amantadina

Fármaco antivirásico útil para prevenir epidemias de influenza, con moderada actividad antiparkinsoniana. Ésta se debe a su capacidad de liberar dopamina y de inhibir su recaptación en las terminaciones sinápticas; tiene también ligeros efectos anticolinérgicos. También se ha invocado una cierta actividad como antagonista de receptores NMDA. Se absorbe por vía oral con un $t_{máx}$ de entre 1 y 4 h, y una semivida de 2-10 h.

Se elimina por el riñón sin metabolizarse en el 90%, por lo que se acumula rápidamente en casos de insuficiencia renal.

Entre sus reacciones adversas destacan el edema y la *livedo reticularis* en el dorso de los pies y las manos, sin trascendencia patológica. En caso de acumulación, provoca estados de confusión, alucinaciones, psicosis tóxica y convulsiones.

La dosis de amantadina es de 200-300 mg/día repartidos en dos tomas. Su eficacia clínica es ligera, útil en los estadios iniciales de la enfermedad y también en alguna medida en el manejo de discinesias en pacientes bajo levodoterapia; produce tolerancia detectable a los 2-3 meses de tratamiento. La duración del efecto es muy variable, de entre 1 y 8 h, con un máximo de 2 a 4 h.

C. INHIBIDORES DEL CATABOLISMO DE LEVODOPA Y DOPAMINA

1. Inhibidores irreversibles de la MAO B

El fármaco prototipo de este grupo es la **selegilina** (deprenilo), un derivado de la fenilisopropilamina utilizado desde hace tiempo como coadyuvante de la levodopa, y la recientemente introducida **rasagilina** (fig. 30-3).

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Estos fármacos inhiben de forma selectiva e irreversible, dentro de cierto intervalo de dosis, la MAO de tipo B, isoenzima que actúa sobre la dopamina y no sobre la adrenalina o la serotonina. La inhibición no se produce a nivel periférico. El mecanismo de la inhibición es de tipo «suicida», pues la enzima oxida el grupo propinil de la selegilina dando lugar a una intermediaria que, a su vez, inactiva a la MAO B. Alrededor del 80% de la dopamina cerebral humana es metabolizada por la MAO B; por lo tanto, la selegilina eleva la concentración de dopamina cerebral sin afectar a las otras monoaminas. Además, inhibe la penetración de dopamina y tiramina en las terminaciones correspondientes, lo que, por una parte, mejora la actividad dopaminérgica y, por la otra, no produce

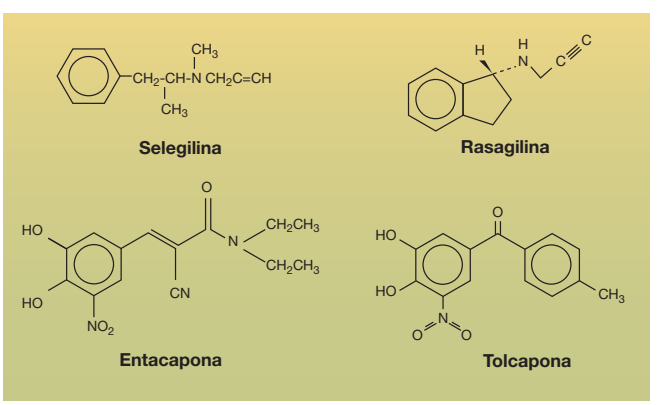


Figura 30-3. Fármacos inhibidores de la MAO-B y de la COMT.

la típica reacción tiramínica de los IMAO, a las dosis usadas (v. cap. 32). La rasagilina comparte las características farmacodinámicas de la selegilina, aunque es unas 10 veces más potente; 1 mg de rasagilina inhibe más del 90% de la MAO B entre 1 y 3 semanas; suspendida la medicación, la inhibición perdura casi 1 mes.

Los IMAO B se utilizan como coadyuvantes de la levodopa en los estadios avanzados de la enfermedad, produciendo una cierta mejoría en el nivel de control de la sintomatología parkinsoniana conseguido por la levodopa y especialmente en las fluctuaciones de «fin de dosis». No son útiles en los fenómenos de oscilaciones al azar.

Dado que la administración de selegilina a pacientes parkinsonianos en estadios tempranos retrasa el inicio del tratamiento con levodopa, se llegó a proponer que este fármaco ejercería un posible efecto neuroprotector. Sin embargo, no se ha demostrado clínicamente esta capacidad. Está por confirmar si la rasagilina posee capacidad para modificar la evolución de la enfermedad. Se ha propuesto que esta posible capacidad neuroprotectora se debe a la acción inhibidora de la oxidación, al reducir la generación de radicales libres y otros productos de oxidación tóxicos, aparentemente responsables de lesión tisular en la sustancia negra.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorben rápidamente por vía oral y atraviesan bien la barrera hematoencefálica. El $t_{máx}$ varía entre 0,5 y 2 h para ambos fármacos y el $t_{1/2e}$ está alrededor de 10 h para selegilina y de 3 h para rasagilina. En todo caso, la duración de la acción clínica depende fundamentalmente del período de regeneración y sustitución de la MAO B. La selegilina, que sufre un importante fenómeno de primer paso, es metabolizada en derivados anfetamínicos (anfetamina, metanfetamina), lo que no sucede con rasagilina. Ésta es metabolizada principalmente por CYP1A2.

1.3. Reacciones adversas

A dosis terapéuticas, estos inhibidores son bien tolerados, aunque pueden ocasionar dolor abdominal, náuseas y otros síntomas digestivos. Si se administran junto con levodopa, suelen observarse reacciones adversas propias de hiperactividad dopaminérgica, pero éstas remiten tras la reducción de la dosis de levodopa en el 10-20%. A dosis más elevadas, se pierde la selectividad por la MAO B, aumentando las reacciones adversas como cefaleas, náuseas, sudoración, dilatación pupilar, confusión, alucinaciones, insomnio o vértigo.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis de selegilina es de 5 a 10 mg/día, y la de rasagilina es de 1 g/día. Por encima de esta dosis, se puede perder la selectividad por la MAO de tipo B.

a) En los estadios muy tempranos de la enfermedad. Ya se ha comentado la posible capacidad de estos fármacos para retrasar la progresión clínica de la enfermedad de Parkinson. Teniendo en cuenta la ausencia de efectos secundarios graves, y con las reservas ya mencionadas sobre su eficacia real, podría estar indicada su administración a los pacientes en las fases más tempranas de la enfermedad, anteriores a la aparición de una sintomatología incapacitante, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio por debajo de los 65 años de edad.

b) Para paliar los fenómenos de pérdida de respuesta a la levodopa. Son moderadamente eficaces para paliar los fenómenos de esfumación durante la terapia con levodopa, comportándose como si convirtiera la levodopa en un preparado de acción mantenida y permitiendo una reducción de la dosis diaria de levodopa de entre el 10 y el 20%. La eficacia clínica en estos casos se ve significativamente reducida al cabo de 1-2 años.

2. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

Como se ha comentado, la levodopa tiene dos vías metabólicas principales: la descarboxilación, causante del 80% de su degradación, y la O-metilación, responsable de otro 10%. Como la levodopa se suele utilizar con un inhibidor de la LAAD, se desplaza más levodopa hacia la vía metabólica de la COMT, que O-metila la levodopa a un metabolito inactivo de larga vida media denominado 3-O-metildopa (3-OMD). Por esta razón, la inhibición de la COMT es otra estrategia para prolongar la respuesta a la levodopa.

Los nitrocatecoles son un grupo de fármacos inhibidores selectivos y no reversibles de la enzima COMT, que se han comercializado recientemente para el tratamiento coadyuvante a la levodopa en la enfermedad de Parkinson. El fármaco representativo de este grupo es la **entacapona** (fig. 30-3). Otro fármaco del grupo, la **tolcapona,** más potente y con mejor perfil cinético, tiene su uso fuertemente restringido debido a su asociación con casos de hepatitis fulminante.

2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Los nitrocatecoles inhiben de forma selectiva y no reversible la actividad de la enzima COMT que metaboliza la levodopa; en consecuencia, consiguen prolongar la respuesta a levodopa. Carecen de actividad antiparkinsoniana si se administran solos. Estos fármacos tienen la ventaja teórica sobre los preparados de levodopa retardada de que no retrasan la absorción de la levodopa y, aunque aumentan el área bajo la curva de la concentración plasmática de levodopa hasta en un 50%, no incrementan el tiempo para alcanzar el pico plasmático ($t_{máx}$) o la concentración máxima de levodopa ($C_{máx}$). Todo ello se traduce en un aumento de la duración del efecto de las dosis de levodopa en un 20-30%, y en una menor necesidad de levodopa (hasta un 30%). Como consecuencia, se produce una reducción significativa de la dura-

ción del período diario en fase *off* en los pacientes con fluctuaciones.

2.2. Características farmacocinéticas

La entacapona presenta una absorción oral variable, con una semivida de alrededor de 2 h, y ha de administrarse con cada dosis de levodopa. Su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es más bien limitada. Se elimina fundamentalmente por las heces. La tolcapona se absorbe de forma regular con una biodisponibilidad del 65%; es metabolizado principalmente por glucuronidación y, en menor grado, por CYP3A4 y CYP2A6. Su semivida es de 2 h.

2.3. Reacciones adversas

El efecto secundario más frecuente de la entacapona es el aumento de las discinesias, lo que en muchos casos suele controlarse al disminuir las dosis de levodopa. Otros efectos secundarios potenciales son: coloración amarillenta de la orina, náuseas, vómitos, insomnio, confusión, alucinaciones y diarrea. Para la tolcapona, discinesias, náuseas, anorexia, diarrea y alteraciones hepáticas que van desde el aumento de transaminasas hasta la hepatitis tóxica.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Como ya se ha indicado, los inhibidores de la COMT se utilizan los fenómenos de pérdida de respuesta a levodopa. La dosis recomendada de entacapona es de 200 mg con cada dosis de levodopa, y para la tolcapona 100 mg junto con la levodopa/benserazida o levosopa/metildopa. A diferencia de los agonistas, los inhibidores de la COMT no requieren ajuste de la dosis y su efecto suele ser obvio en pocos días. Existen también preparados con la triple combinación levodopa/carbidopa/entacapona.

D. ANTIMUSCARÍNICOS DE ACCIÓN CENTRAL

Durante muchos años constituyeron el eje central del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, hasta que se definió el papel central de la dopamina en el control nigroestriado. En la actualidad presentan una utilidad restringida, pero bien delimitada, tanto en la enfermedad de Parkinson como en el parkinsonismo iatrógeno secundario al bloqueo de receptores dopaminérgicos.

Son fármacos que poseen especial selectividad por receptores muscarínicos centrales:

a) Anticolinérgicos puros: **trihexifenidilo, biperideno, prociclidina.**

b) Anticolinérgicos con actividad antihistamínica: **benzatropina, orfenadrina, metixeno.**

c) Fenotiazina: **profenamina.**

1. Acción farmacológica y mecanismo de acción

Parte de las células dopaminérgicas de la sustancia negra proyectan a células colinérgicas; la hipofunción dopaminérgica repercute en hiperactividad colinérgica. Aunque la relación exacta entre ambos sistemas no es sencilla, el aumento de la actividad colinérgica en el estriado agrava la sintomatología parkinsoniana y el bloqueo de receptores muscarínicos mejora algunos de los síntomas. El temblor y la rigidez son los más beneficiados, y no afectan a la acinesia ni a la pérdida de reflejos posturales.

Las neuronas colinérgicas del estriado posiblemente influyan sobre el llamado circuito tremorogénico retículo-talámico-cortical a través de la vía eferente indirecta (v. apartado I, 1). El aumento de actividad colinérgica representaría la disminución de la acción inhibidora de dicho circuito, mientras que la disminución de la actividad colinérgica por bloqueo de receptores muscarínicos produciría un aumento de la actividad inhibidora GABA sobre el circuito.

Algunos anticolinérgicos centrales, en particular la benzatropina, son también capaces de inhibir la recaptación de dopamina en los terminales, mejorando así la disponibilidad de las moléculas de dopamina liberadas por las terminaciones aún indemnes.

2. Reacciones adversas

Son frecuentes, derivadas del antagonismo muscarínico (v. cap. 15). Desde la sequedad de boca y el estreñimiento hasta la retención urinaria, pasando por los problemas oculares. El retardo del vaciado gástrico puede retrasar el paso de la levodopa al intestino y su absorción. Pueden causar pequeños movimientos coreicos bucolinguales y agravar las discinesias de la levodopa.

La reacción adversa más grave es el estado orgánico de confusión mental con pérdida de memoria reciente; el peligro de su aparición aumenta con la edad, la dosis de anticolinérgico, la evolución progresiva de la enfermedad y, sobre todo, la presencia de demencia, que suele aparecer a medida que avanza la enfermedad en un tercio de los pacientes. Agravan los síntomas psiquiátricos producidos por la levodopa.

La sobredosis provoca excitación y demás síntomas de la intoxicación atropínica (v. cap. 15). Los efectos periféricos son controlables con prostigmina, mientras que los centrales requieren el uso de fisostigmina (2-4 mg por vía intramuscular) porque atraviesa la barrera hematoencefálica (v. cap. 14).

3. Eficacia y utilización clínicas

Se dirigen principalmente al tratamiento de la rigidez y sobre todo al del temblor; como suelen ser éstos los síntomas iniciales de los primeros estadios de la enfermedad, se utilizan al comienzo del tratamiento. En general son intercam-

biables en cuanto a la eficacia clínica, pero los pacientes pueden detectar diferencias en cuanto a tolerancia de reacciones adversas, por lo que será preciso cambiar de un preparado a otro; la dosificación se señala en la tabla 30-3. Su eficacia dura de 1 a 6 h, con el efecto máximo a las 2-4 h.

Conviene empezar con dosis pequeñas para que el paciente se adapte y aumente su tolerancia; la dosis final se ajustará en función de la tolerabilidad y de su eficacia real. Puede ser necesario asociar amantadina o agonistas dopaminérgicos, y de forma ocasional levodopa, teniendo en cuenta los problemas que plantea la asociación de estos productos.

Los anticolinérgicos se emplean también en el control de las *discinesias agudas y distonías iatrogénicas* provocadas por bloqueadores dopaminérgicos, como los neurolépticos antipsicóticos y los no antipsicóticos que se utilizan como antieméticos (metoclopramida, cleboprida, etc.). La administración suele ser por vía parenteral: biperideno, 2-5 mg (intravenosa o intramuscular), benzatropina, 1-2 mg (intravenosa), difenhidramina, 5 mg (intramuscular). Puede ser necesario repetir la dosis al cabo de algunas horas.

III. FARMACOLOGÍA DE LAS COREAS

La corea es un síndrome caracterizado por movimientos espontáneos excesivos, no repetitivos, de aparición irregular, distribuidos al azar y con aparición brusca.

Su intensidad varía desde un estado de inquietud motora con exageración discreta e intermitente de gestos, movimientos automáticos y expresiones mímicas, con movimientos agitados de manos y marcha inestable de tipo danzante, hasta un estado de movimiento involuntario anormal, violento e incapacitante.

Se admite que las coreas son alteraciones funcionales o estructurales del estriado, cuyo dato más característico es la hiperfunción relativa del sistema dopaminérgico nigroestriado. Pero estas alteraciones tienen una patogenia diversa que define los distintos tipos de corea. Además, en algunos cuadros la alteración dopaminérgica se acompaña de lesiones o alteraciones en otras estructuras cerebrales y, por lo tanto, de la alteración de otros sistemas de transmisión.

Las causas de corea son múltiples y comprenden las coreas degenerativas —corea de Huntington o coreas familiares benignas—, las autoinmunes —corea de Sydenham o corea en el lupus eritematoso sistémico—, las metabólicas —degeneración hepatocerebral adquirida—, las secundarias a patología cerebrovascular —corea senil— o las iatrógenas, causadas por fármacos y tóxicos.

1. Farmacología en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es la más grave y compleja de las que cursan con corea; tiene carácter hereditario autosómico dominante. El gen codificante de la proteína huntingtina localizado en el brazo corto del cromosoma 4, presenta una repetición anómala de un triplete de nucleótidos CAG que condiciona el trastorno. En esta enfermedad hay graves lesiones en la corteza cerebral, el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido.

Las lesiones de la corteza conllevan la pérdida de las neuronas situadas principalmente en las láminas III, IV, V y VI de los lóbulos frontales y parietales; en el estriado hay una enorme destrucción de las neuronas pequeñas y medianas espinosas. Como consecuencia de esta masiva pérdida neuronal, se aprecia una fuerte disminución en el contenido de acetilcolina del estriado, así como de los sistemas neuroquímicos que, originados en las células medianas espinosas del estriado, proyectan hacia otros núcleos; así ocurre con el sistema GABA, la sustancia P, los péptidos opioides del sistema encefalina A (met-encefalina y heptapéptidos) y la encefalina B (dinorfina).

Este hecho determina que lo que podría ser una terapia racional sustitutiva se convierta en un objetivo imposible: son demasiados los sistemas neuroquímicos deficitarios y las localizaciones cerebrales donde estos sistemas actúan, además del estriado, por lo que la administración de fármacos sustitutivos de los neurotransmisores deficitarios originaría un elevado número de efectos colaterales. La terapia de la enfermedad de Huntington debe seguir otros caminos que aborden más radicalmente su etiología genética, pero, en tanto llega esa solución, la farmacología trata de controlar lo que, dentro de la sintomatología motora, aparece como el signo neuroquímico más prominente: la hiperactividad dopaminérgica de las neuronas nígricas. Queda, asimismo, la patología de la corteza cerebral responsable de la demencia progresiva, inabordable hasta ahora en la terapia farmacológica.

Tabla 30-3. Fármacos anticolinérgicos activos en el parkinsonismo

	Actividad anticolinérgica	Actividad antihistamínica	Dosis inicial (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)
Benzatropina	+++	++	4	6-30
Biperideno	+++	–	2	3-12
Etopropazina o profenamina	+++	+	40	50-200
Metixeno	+++	++	7,5	15-30
Orfenadrina	+	+	150	200-400
Prociclidina	+++	–	7,5	20-60
Trihexifenidilo o benzhexol	++	–	4	6-25

Los sistemas eferentes del estriado ejercen funciones sobre diversos núcleos mesencefálicos y diencefálicos; destaca entre ellos la sustancia negra. Dada la variedad de elementos de transmisión con funciones reguladoras contrapuestas sobre la sustancia negra, el desequilibrio en dicho núcleo es grande, pero parece predominar la pérdida de la función inhibidora del GABA y quizá de algunos opioides. La hiperactividad dopaminérgica así producida se expresará a través de los restos celulares que vayan quedando en el estriado y, posiblemente, también a través de los sistemas eferentes que salen de la sustancia negra (vía zona reticular) hacia otros núcleos.

En el momento actual, el tratamiento es puramente sintomático. Por lo que se refiere al trastorno motor, la acción farmacológica está dirigida a reducir la actividad dopaminérgica fundamentalmente mediante fármacos deplecionadores (**tetrabenazina** y **reserpina**) o bloqueadores postsinápticos: **neurolépticos.** También pueden usarse activadores de receptores presinápticos. Por otra parte, el manejo de la sintomatología acompañante requiere a veces el uso de benzodiazepinas **(clonazepam, diazepam)** (v. cap. 27).

1.1. Tetrabenazina y reserpina

Ambas deplecionan las vesículas que contienen dopamina en las neuronas dopaminérgicas, así como la 5-HT y la noradrenalina en sus respectivas neuronas. La tetrabenazina, una benzoquinolizina, aventaja a la reserpina en dos aspectos: no actúa sobre los sistemas monoaminérgicos periféricos y tiene una acción más rápida, más breve y menos intensa. En consecuencia, no produce hipotensión y su manejo es más cómodo, ya que permite ajustar la dosificación en menos tiempo y con menos riesgos. En la actualidad, la tetrabenazina es claramente preferida.

Se empieza la administración de tetrabenazina con 25 mg, dos veces al día, y se aumenta de forma gradual en 25 mg/día cada 2-4 días, sin exceder los 200 mg/día. La dosis habitual es de 100-150 mg/día, en dos tomas. Puede provocar depresión, insomnio, hipotensión y signos de parkinsonismo.

La reserpina ha de emplearse con cautela, a dosis muy variables: de 2,5 a 10 mg/día. En cuanto a las reacciones adversas, véase el capítulo 17.

1.2. Bloqueadores de receptores dopaminérgicos postsinápticos

Son los fármacos neurolépticos descritos en el capítulo 31. Unos pacientes responden mejor a un determinado tipo de neuroléptico que a otro, sin que sea posible predecir el resultado terapéutico con antelación. La actual preferencia se dirige a las butirofenonas y las benzamidas, ya que actúan más específicamente sobre receptores D_2 y, por lo tanto, tienen menos acción sedante e hipotensora que las fenotiazinas. El **haloperidol** es el más utilizado a dosis de 2-3 mg/día; conviene empezar con 0,5 mg, tres veces al día, y aumentar 0,5 mg cada 3 días hasta obtener el resultado apetecido. Con la **pimozida** se empieza con 2 mg/día, aumentando en 2 mg cada 3 días hasta llegar a los 6-8 mg/día. La **tiaprida** se utiliza a la dosis de 100 mg, 3-4 veces al día. Entre las fenotiazinas, las más empleadas son la **perfenazina** (de 12 a 32 mg/día), la **trifluoperazina** (15 mg/día) y el **tiopropazato** (15-30 mg/día).

Las dosis de los neurolépticos son más bien pequeñas si se comparan con las que se prescriben como antipsicóticos; a pesar de ello, pueden producir reacciones extrapiramidales distintas de las de la corea, sedación, hipotensión, pérdida de eyaculación, signos de bloqueo colinérgico muscarínico y aumento de peso. No siempre es fácil distinguir entre los síntomas propios de la enfermedad original y los que puedan ser secundarios al tratamiento.

La enfermedad es progresiva, por lo que se irá apreciando una pérdida constante en la eficacia terapéutica que, por otra parte, es estrictamente sintomática. La incapacidad motora, intelectual y psicológica exige medidas terapéuticas complementarias, no siendo la menor las ayudas física y psicológica que el paciente y su familia necesitan.

1.3. Activadores de receptores dopaminérgicos presinápticos

A dosis bajas, fármacos como la apomorfina, la bromocriptina, etc., pueden estimular los autorreceptores presinápticos sin afectar a los postsinápticos, reduciendo así la actividad de la neurona dopaminérgica. La dosis de **bromocriptina** es de 10 mg/día (oral), y la de **apomorfina** de 1-4 mg/día (parenteral). La intensa acción emética de la apomorfina puede ser controlada con domperidona.

1.4. Otros fármacos. Nuevas perspectivas terapéuticas

Los intentos de tratar esta enfermedad con potenciadores de la actividad colinérgica (colina, lecitina) no han tenido éxito. Por otra parte, la profundización en el conocimiento de los fenómenos moleculares subyacentes a la corea de Huntington permiten sugerir nuevas posibilidades de abordaje terapéutico, en este momento en fase meramente experimental: entre ellas se encuentran la interferencia en la función mitocondrial con el fin de inhibir el exceso de estrés oxidativo; la inhibición de la apoptosis; o la evitación de la agregación del producto del gen mutado a través de la vía ubiquitina proteasoma.

2. Otros cuadros coreicos

Las alteraciones patológicas de la *corea de Sydenham*, el *lupus eritematoso sistémico*, la *corea senil*, la *degeneración hepatocerebral*, etc., comprenden también, en mayor o menor grado, al sistema estriado, si bien no presentan la agresividad evolutiva ni la implicación cortical que caracterizan a la corea de Huntington. La base del tratamiento es idéntica, aceptando la existencia de un predominio dopaminérgico como origen del cuadro coreico. Los fármacos que se van a emplear son, por lo tanto, los estudiados en párrafos precedentes. Hay que señalar que en la corea senil se deben utilizar dosis más bajas debido a la gran sensibilidad de los an-

cianos; se puede empezar con 1 mg de haloperidol, una o dos veces al día, o con 25 mg de clorpromazina, dos veces al día o con tiaprida, 100 mg dos o tres veces al día, aumentando cuidadosamente la dosis hasta que los síntomas mejoren.

En las *coreas iatrogénicas* (anfetaminas y anorexiantes en administración crónica, anticonceptivos hormonales y difenilhidantoína), es imprescindible establecer el diagnóstico etiológico exacto como paso obligado para suprimir la causa retirando la medicación.

IV. FARMACOLOGÍA DE LOS BALISMOS

El término *balismo* designa un movimiento anormal de las extremidades, brusco, rápido y violento, con un patrón motórico prácticamente constante y estereotipado; da la impresión de que la extremidad que lo sufre se dispara como un proyectil. La etiología más frecuente es la secundaria a accidentes cerebrovasculares (hemorragias o infartos); causas más infrecuentes son la levodopaterapia y otras lesiones cerebrales.

La lesión patológica es variable. Con mucha frecuencia alcanza el núcleo subtalámico, el pálido y el neoestriado, pero estas lesiones pueden acompañarse de lesiones en otros ganglios basales e, incluso, en áreas como la cápsula interna o la corteza sensitivomotora; la lesión del núcleo subtalámico no es esencial.

Existen argumentos indirectos para afirmar que en el hemibalismo-hemicorea hay hiperactividad dopaminérgica: la enfermedad mejora con la administración de antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos y empeora con la administración de agonistas, aunque más que pensar en una alteración primaria del nigroestriado hay que suponer un desequilibrio en los mecanismos que regulan la expresión de dicha actividad en el pálido, el núcleo subtalámico, etcétera.

Los fármacos utilizados son los descritos para el tratamiento de las coreas. Cuando el síntoma es leve, se puede prescindir de tratamiento farmacológico; en el hemibalismo y la hemicorea graves, el tratamiento se inicia con **clorpromazina** (75-200 mg/día), y si no se obtiene beneficio, se prueban la **perfenazina** (3-32 mg/día), el **haloperidol** (2-8 mg/día), la **tetrabenazina** (de 75 a 300 mg/día) y la **reserpina** (2,5 mg/día); estas dos últimas son las de mayor potencia terapéutica. En algunos casos, los fármacos antidopaminérgicos no son eficaces y hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.

V. FARMACOLOGÍA DEL TEMBLOR ESENCIAL

Es un temblor fundamentalmente de actitud que no tiene base patológica demostrable y que suele afectar más a las extremidades superiores y a la cabeza. Frecuentemente se encuentran antecedentes familiares de temblor. La oscilación tremórica puede ser consecuencia de la inestabilidad en cualquiera de los servomecanismos de control motor; desde un determinado circuito de los ganglios basales y sus conexiones (vía dento-rubro-tálamo-cortical) hasta el servomecanismo que los receptores musculares ejercen sobre las motoneuronas del asta anterior, mediante el clásico reflejo monosináptico o a través de las vías transcorticales de reflejos de larga latencia.

La farmacología del temblor esencial es eminentemente empírica; se dispone de algunos grupos farmacológicos: los bloqueantes β-adrenérgicos y algunos antiepilépticos, como la primidona y el fenobarbital. Además, es conocida la capacidad del alcohol etílico para reducir el temblor esencial.

1. Bloqueantes β-adrenérgicos

Actúan probablemente a un doble nivel: periférico y central. Es bien conocida la acción tremorígena de las catecolaminas con actividad β_2, que activan receptores β_2 situados en los husos musculares, los cuales reciben inervación simpática. La isoprenalina y la adrenalina agravan el temblor fisiológico al aumentar la velocidad de contracción muscular; así, incrementan la tendencia a oscilar cuando las unidades motoras descargan a 8-12 Hz. Además, sensibilizan los husos neuromusculares, con lo que refuerzan el papel de los reflejos de estiramiento.

Aunque el papel preponderante de los receptores β_2 en la eficacia tremorolítica está fuera de duda, no se puede descartar una acción , no selectiva central, ya que bloqueadores con selectividad predominante por β_1-receptores, como el metoprolol, son también eficaces en algunos casos de temblor intencional.

Los β-bloqueantes son particularmente eficaces en las siguientes formas de temblor esencial: *a)* el *temblor fisiológico exagerado,* de 8-12 Hz, en el que predomina el refuerzo del reflejo miotático periférico, el cual es activado por catecolaminas endógenas o exógenas, tirotoxicosis y fármacos diversos, y *b)* el denominado *temblor patológico benigno,* de preferencia familiar, 5-7 Hz, en el que participan alteraciones del circuito central tremorigénico y refuerzo periférico. No son activos en el *temblor esencial patológico grave,* en el que también participan componentes centrales y periféricos.

El fármaco más utilizado es el **propranolol,** que reduce la amplitud, pero no la frecuencia del temblor. Responde mejor el temblor de brazos y manos que el de la cabeza; puede mejorar el temblor de las cuerdas vocales. La dosis necesaria suele ser elevada; se inicia con 10-20 mg/día, que se duplican cada 3 o 4 días hasta un máximo (si es necesario) de 240 mg/día repartidos en tres tomas. En casos de contraindicación para el propranolol, por bloquear receptores β_2, puede recurrirse al **metoprolol,** bloqueador más selectivo de receptores β_1, que atraviesa la barrera hematoencefálica y que, por lo tanto, actúa sobre mecanismos centrales; la dosis es de 25 a 60 mg cada 12 h.

En cuanto a las reacciones adversas de estos compuestos, véase capítulo 17.

2. Antiepilépticos

La primidona es también eficaz en un importante porcentaje de casos de temblor esencial. Su farmacología general ya ha sido estudiada (v. cap. 29). El mecanismo de la acción terapéutica de este fármaco en el temblor no se conoce, aunque es de carácter central. La eficacia y la mejoría clínica provocadas por la primidona en el control del temblor esencial son similares a las de los β- bloqueantes, en los casos con respuesta terapéutica. La dosis tremorolítica es de 125-500 mg/día, y se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas. La mayor limitación para el uso de la primidona es la incidencia de reacciones adversas, fundamentalmente digestivas (náuseas y vómitos), que obligan a suspender la medicación en algunos casos; pero ha sido retirada del mercado español. De forma similar a la primidona, también puede utilizarse el fenobarbital (v. cap. 29), a dosis de 50-200 mg/día, algo menos eficaz pero mejor tolerado.

3. Alcohol etílico

Su acción se ejerce sobre el SNC por un mecanismo desconocido, y no a nivel periférico, ya que dosis pequeñas por vía intraarterial no reducen la actividad tremorigénica. Por vía oral, es eficaz a dosis de 0,15-0,20 g/kg, lo que produce niveles de alcoholemia inferiores a 25 mg/100 mL. Son muchos los pacientes que comprueban por sí mismos la eficacia del alcohol, pero es preciso desaconsejar su uso para no caer en la adicción y el alcoholismo crónico.

VI. FARMACOLOGÍA DE LAS DISTONÍAS Y LAS DISCINESIAS

1. Distonías

El término *distonía* engloba las discinesias caracterizadas por movimientos involuntarios anormales, infrecuentes y ajustados por lo general a un patrón motor estereotipado, que pueden distorsionar cualquier parte de la economía. La distonía ocurre como consecuencia de la tensión muscular originada por la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas.

La mayoría de las distonías no tienen una base fisiopatológica establecida, y también se desconoce su base anatomopatológica.

Las distonías pueden ser generalizadas o focales. La distonía generalizada se conoce con los epónimos de distonía de torsión o distonía muscular deformante y acaba afectando a toda la economía. El 80% de los casos son familiares. Para muchos de estos casos se ha localizado el gen mutante en el cromosoma 9. Las distonías focales no son familiares y pueden afectar a cualquier grupo muscular corporal. Las más frecuentes son tortícolis espasmódica, que afecta al cuello, el síndrome de Meige, que afecta a la cara con aparición de blefaroespasmo y distonía oromandibular, y la disfonía espasmódica.

Al carecer de datos neuroquímicos, fisiopatológicos y neuropatológicos, la terapia farmacológica se ha dirigido a aliviar los mecanismos básicos del síndrome, es decir, la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas y la activación excesiva de músculos que se va difundiendo ampliamente. Sin embargo, la información lograda con el estudio de las distonías sintomáticas sugiere lesiones de los ganglios basales. Por otra parte, se han descrito algunos casos de distonía de torsión idiopática que cursan con aumento de dopamina-β-hidroxilasa; son clásicos los fenómenos distónicos producidos por la terapia con levodopa en enfermos parkinsonianos y son útiles en algunos casos los inhibidores de la actividad dopaminérgica. La hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos provocada por el bloqueo crónico de receptores colinérgicos causa síndromes distónicos superponibles plenamente a los de la distonía de torsión. Todo ello sugiere que en ciertas distonías puede existir un desequilibrio con predominio de actividad dopaminérgica. Finalmente, en la distonía de torsión puede haber también un componente de hiperfunción colinérgica, ya que en ocasiones mejora con fármacos anticolinérgicos y empeora con fisostigmina.

Como consecuencia de esta indefinición, la terapia de la distonía generalizada tiene un importante componente sintomático y empírico. Los principales fármacos utilizados son: *a)* anticolinérgicos; *b)* benzodiazepinas; *c)* antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos. En el caso de la distonía focal, el tratamiento de elección es la infiltración local de toxina botulínica.

1.1. Anticolinérgicos

Se ha empleado principalmente el trihexifenidil o benzhexol (v. apartado II, D), que puede mejorar la *distonía generalizada* o *segmentaria* resistente a otra medicación. Las dosis han de ser altas, superiores a las utilizadas en la enfermedad de Parkinson, por encima de los 30 mg/día; a veces se llega a 100 mg/día. Su principal limitación la constituyen las reacciones adversas.

1.2. Benzodiazepinas

La más útil es el diazepam, que es el fármaco más empleado en la distonía de torsión, si bien sus efectos terapéuticos no son muy llamativos. Es posible que su eficacia se deba a su especial capacidad de producir relajación muscular como consecuencia de su actividad inhibidora espinal y supraespinal (v. cap. 27). En general se requieren dosis elevadas, ya que su mayor eficacia se consigue con dosis su-

periores a 50 mg/día. Esto representa una administración en que se incrementen las dosis muy lentamente, para que aparezca el mayor grado posible de tolerancia a la sedación y somnolencia.

1.3. Antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos

Algunos pacientes mejoran de manera considerable con **haloperidol, tiaprida** o fenotiazinas, pero las mejorías suelen ser pasajeras y no existen datos clínicos de predicción. La **pimozida,** al menos en monoterapia, no parece que tenga gran valor terapéutico, pero éste puede aumentar en asociación con anticolinérgicos.

1.4. Toxina botulínica

La aplicación de toxina botulínica sobre los músculos implicados en el movimiento distónico ha supuesto un gran avance en el tratamiento y el pronóstico de la distonía, fundamentalmente en las formas focales o segmentarias. La toxina botulínica es un potente inhibidor de la conducción neuromuscular al unirse de forma irreversible al terminal presináptico de la unión neuromuscular e inhibir la liberación de acetilcolina (v. cap. 14). Esto produce una paresia muscular que es transitoria y local, restringida al músculo inyectado, aunque se ha demostrado una capacidad de difusión a zonas musculares contiguas. Existe cierto período de latencia entre la administración de la toxina y la aparición de la mejoría clínica, debido probablemente a la persistencia de la liberación espontánea de acetilcolina. Comparada con los tratamientos orales, la toxina botulínica obtiene un mayor porcentaje de beneficios, en menor espacio de tiempo y con menos efectos secundarios, por lo que hoy día se considera el tratamiento de elección de todas las distonías focales. El blefaroespasmo y la tortícolis espasmódica se benefician de forma espectacular del tratamiento con toxina botulínica. En otras distonías (oromandibular, laríngea), el beneficio terapéutico, aunque evidente, puede ser algo más discreto.

De los siete serotipos existentes, sólo las toxinas botulínicas de tipo A y B están comercializadas. La potencia de la toxina se expresa en unidades, siendo una unidad la cantidad de toxina necesaria para alcanzar la DL_{50} en ratones. Es importante saber que las dosis no son intercambiables entre preparados, incluso del mismo serotipo. La cantidad de toxina que se ha de inyectar depende del territorio muscular afectado, la formulación de toxina botulínica disponible y de la gravedad del cuadro distónico.

Los efectos adversos suelen ser leves, secundarios a la parálisis de los músculos inyectados y transitorios. La debilidad muscular excesiva es el efecto adverso más frecuente. La mayoría de los casos son consecuencia de la utilización de dosis altas o de la afectación de músculos contiguos debido a la capacidad de difusión local de la toxina. El principal inconveniente de la toxina botulínica es que la respuesta se agota a los 3 meses, lo que hace necesarias las inyecciones trimestrales. Con el tiempo, la toxina puede producir atrofia muscular y pueden observarse cambios electromiográficos. La mayoría de los pacientes sigue respondiendo bien al tratamiento repetido con toxina botulínica durante bastantes años, aunque en ocasiones se presentan resistencias a largo plazo, quizá debidas a la formación de anticuerpos antitoxina. En todo caso, las resistencias son más frecuentes cuando se utilizan dosis elevadas y a intervalos cortos.

1.5. Otros fármacos empleados en la distonía de torsión

Los resultados positivos con **levodopa** o con agonistas dopaminérgicos son muy raros. No hay que olvidar que puede haber remisiones espontáneas de la distonía de torsión, lo que obliga a ser cautos y a aplicar adecuadamente las reglas de los ensayos clínicos. La **carbamazepina,** el **baclofeno** y las **sales de litio** son eficaces en casos excepcionales.

2. Síndrome de Gilles de la Tourette

Enfermedad crónica caracterizada por la presencia de tics simples y complejos que afectan de manera irregular y multifocal a los músculos de la cara, el cuello y las extremidades superiores, incluyendo tics guturales y verbales. El cuadro mejora con fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos postsinápticos o que activan los autorreceptores. Por ello se piensa que también en este síndrome hay hiperactividad dopaminérgica.

El 70-80% de los pacientes mejora con fármacos bloqueadores dopaminérgicos. El **haloperidol** se emplea a dosis de 0,5-3 mg/día, aunque con frecuencia es preciso aumentar la dosis; la **pimozida** se inicia con 1-2 mg por día y se aumenta en 1-2 mg cada 10 días hasta alcanzar la dosis estable, que oscila entre 7 y 16 mg/día. En general, la pimozida produce menos sedación y efectos extrapiramidales que el haloperidol. Puesto que la enfermedad es crónica, los fármacos han de ser utilizados durante mucho tiempo, con el peligro consiguiente de las reacciones adversas, incluida la discinesia tardía.

3. Discinesias iatrogénicas

3.1. Agudas

Se deben a la reducción de la actividad de las neuronas dopaminérgicas, por bloqueo de receptores o por depleción neuronal. Adoptan formas clínicas muy variadas: tortícolis, contracción sostenida de la lengua, trismo, crisis oculógiras y opistótonos, que ocasionan, si no se piensa en su carácter iatrógeno, abundantes y graves confusiones diagnósticas (meningitis, tétanos, etc.). Se parecen mucho a las discinesias producidas por la terapia con levodopa en el parkinsonismo o por agonistas dopaminérgicos en primates. Es posible que

el bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos en el estriado ocasione hiperactividad colinérgica en algunas neuronas y aumento reactivo de la actividad dopaminérgica. Esta activación de la síntesis y liberación de dopamina sería capaz de vencer el bloqueo en aquellos receptores cuya estimulación excesiva origina respuestas discinéticas.

El tratamiento de estas reacciones se lleva a cabo principalmente con anticolinérgicos centrales, como se indica en el apartado II, D, 3, o con diazepam.

3.2. Crónicas

Se trata de la *discinesia tardía*, síndrome que aparece tras varios meses o años de tratamiento con neurolépticos (v. cap. 31).

VII. FARMACOLOGÍA DE LAS MIOCLONÍAS

La *mioclonía* es un fenómeno que consiste en una sacudida muscular originada por una contracción muscular breve semejante a la que se produce cuando se estimula eléctricamente un nervio periférico. Por definición, es un fenómeno que se origina siempre en el SNC. En general son distinguibles de los otros movimientos anormales, pero a veces las mioclonías se presentan combinadas con otros movimientos anormales en algunas enfermedades de los ganglios basales; en estos casos, su diagnóstico requiere el análisis electrofisiológico.

Las mioclonías se pueden clasificar en: *a)* fisiológicas exacerbadas; *b)* esenciales; *c)* nocturnas; *d)* sintomáticas, en especial las de origen postanóxico; *e)* segmentarias, y *f)* epilépticas. Desde el punto de vista fisiopatológico, pueden ser de origen cortical, subcortical y espinal.

1. Clonazepam

Sus características farmacológicas se estudian en el capítulo 29. Es el fármaco de elección en las mioclonías esenciales y en las de aparición nocturna. Solo o en asociación con otros fármacos (valproato sódico y primidona), el clonazepam también puede mejorar la sintomatología en ciertas mioclonías sintomáticas, segmentarias y epilépticas, así como en las mioclonías graves complejas de origen cortical. Se administra por vía oral a dosis de 4-8 mg/día en tres o cuatro tomas.

2. Valproato sódico

Derivado del GABA, cuya farmacología general se estudia en el capítulo 29. Es el fármaco de elección en las mioclonías epilépticas. En combinación con otros fármacos se utiliza también en el tratamiento de ciertas mioclonías postanóxicas y sintomáticas. Se administra a la dosis de 1-2 g/día.

3. L-5-hidroxitriptófano (L-5-HTP)

Es el precursor de la 5-HT (v. cap. 20). En asociación con la carbidopa, que inhibe periféricamente su transformación en 5-HT, puede ser útil para el tratamiento de las mioclonías postanóxicas y postraumáticas; su eficacia es mayor en las de origen reticular reflejo que en las de origen cortical. Se administra por vía oral, empezando con 100 mg/día repartidos en dos o tres tomas, que se aumentan 100 mg cada 2-3 días según tolerancia; la carbidopa se administra inicialmente a 25-50 mg/día. Las reacciones adversas son notables: trastornos gastrointestinales (vómitos, náuseas o diarrea en el 70%), mareos, cambios psíquicos, somnolencia, dolores abdominales e hipotensión, de forma que, aunque se produce tolerancia, en ocasiones no es posible proseguir esta terapia.

4. Derivados racetam

En ciertos tipos de *mioclonus* cortical se emplea el piracetam, solo o asociado a clonazepam o valproato. La dosis es de 8-9 g/día, en tres tomas, comenzando con 2 g/día. Su etil análogo levetiracetam (v cap. 29) también puede emplearse en el *mioclonus* cortical, así como en algunas mioclonías postanóxicas. Se comienza con 250-500 mg dos veces al día, pudiendo alcanzar de forma progresiva una dosis máxima de 2.000 mg en dos tomas.

VIII. FÁRMACOS ANTIESPÁSTICOS

1. Mecanismos patógenos de la espasticidad

La espasticidad se suele definir como una alteración de la función motora en la que existe un aumento dependiente de la velocidad en la resistencia al estiramiento pasivo de los músculos, que se acompaña de hiperactividad en los reflejos tendinosos. Sin embargo, el aumento de los reflejos de estiramiento no es más que una de las alteraciones múltiples de la función motora que aparecen en las lesiones de la motoneurona superior. En muchos pacientes, la limitación del movimiento se debe a la contracción conjunta de músculos agonistas y antagonistas o a un patrón disinérgico de contracción muscular; en otros aparecen reflejos involuntarios exagerados o espontáneos de flexión. Además, con frecuencia acompañan a la espasticidad fenómenos de paresia o de pérdida de la función dextro, que incapacitan gravemente al paciente. Finalmente, puesto que la presentación clínica depende del lugar y del grado de la lesión (médula, tronco o cerebro), aparecen patrones variados de espasticidad, de ahí que los mecanis-

mos fisiopatológicos no sean siempre los mismos y que la respuesta terapéutica también pueda ser distinta.

La espasticidad no es un síntoma agudo sino un síndrome que, en la mayoría de los casos, se desarrolla de forma gradual y persiste después de modo indefinido. En su desarrollo hay que considerar no sólo las vías y células lesionadas, sino también los mecanismos y procesos que se van desencadenando posteriormente: brotes de fibras nerviosas no lesionadas, fenómenos de hipersensibilidad por denervación y de degeneración transináptica, canalización de sinapsis hasta entonces silentes; en suma aparecen una nueva plasticidad y un nuevo ambiente que perturban el proceso normal de control.

Aunque las bases fisiopatológicas de la espasticidad no se conocen todavía con el suficiente detalle, la vía final común es una hiperactividad de la motoneurona α. Esta hiperfunción suele deberse a una pérdida prolongada del control supraespinal inhibidor sobre alguno (o algunos) de los elementos que constituyen los mecanismos espinales de inervación motora y sus arcos reflejos, todos ellos sometidos a una doble influencia, excitadora e inhibidora. Entre ellos (fig. 30-4) son de especial relevancia, además de las propias motoneuronas α, las neuronas sensoriales primarias, las motoneuronas γ fusimotoras, las fibras Ia aferentes de terminaciones fusales, las células de Renshaw, responsables de la inhibición recurrente, y las fibras aferentes Ib, implicadas en la inhibición autógena. La alteración de las vías descendentes de carácter inhibidor genera así una exageración de reflejos polisinápticos y/o una reducción en los mecanismos de inhibición pre y postsináptica.

Entre los neurotransmisores presentes en la médula espinal, es preciso señalar la acetilcolina como elemento esencial de transmisión de las motoneuronas α. Pero la médula contiene otros numerosos neurotransmisores, unos de naturaleza intrínseca y otros de origen supraespinal. Entre los primeros destacan el GABA y la glicina como aminoácidos de carácter inhibidor; se considera que la glicina es un transmisor liberado por las interneuronas inhibidoras responsables de la inhibición recíproca y por las células de Renshaw responsables de la inhibición recurrente, y que el GABA es el principal transmisor implicado en los procesos de inhibición presináptica. A nivel espinal se aprecian dos tipos de receptores GABA, el A y el B (v. cap. 25); el A se observa con mayor frecuencia en localización presináptica, mientras que el B puede estar tanto en situación presináptica como en las dendritas. Se ha propuesto al L-glutamato como transmisor excitador en las terminaciones de gran diámetro (fibras aferentes primarias mielínicas) y al L-aspartato como el transmisor de las interneuronas excitadoras. Abundan también las fibras descendentes que liberan neuropéptidos como neurotensina, somatostatina, vasopresina, angiotensina, péptidos opioides, sustancia P, etc., y que presentan terminaciones en regiones de la médula relacionadas con los reflejos motóricos. Igualmente, la médula recibe en su asta anterior inervación serotoninérgica y noradrenérgica; sin embargo, se desconoce todavía el papel que cada uno de estos neuromoduladores ejerce en el control del movimiento y del tono muscular.

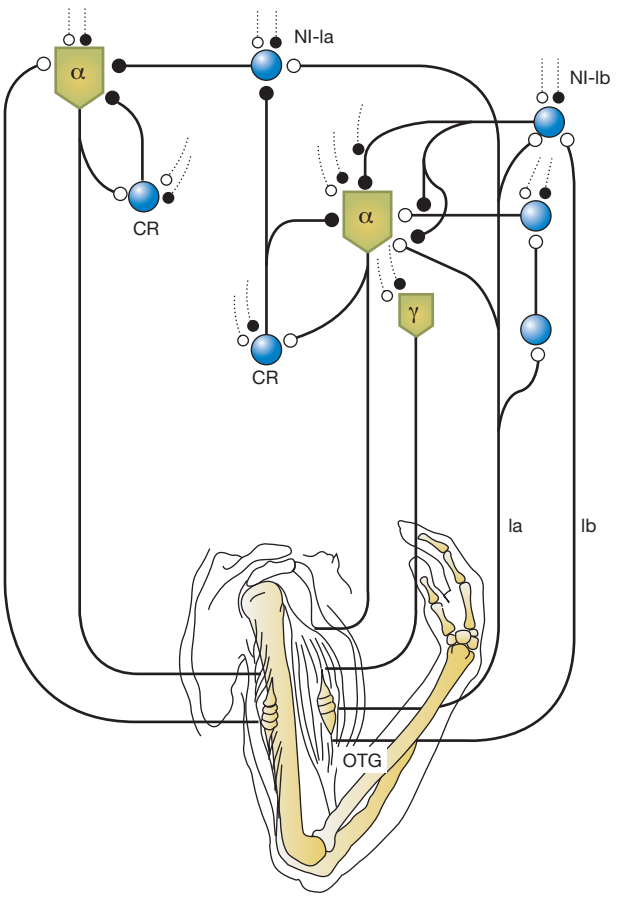


Figura 30-4. Esquema de inervación motora de músculos flexores y extensores, y de los mecanismos reflejos espinales de autorregulación. a: motoneurona a; g: motoneurona g; Ia: fibras aferentes de terminaciones fusales primarias que transmiten mono y polisinápticamente; Ib: fibras que parten de los órganos tendinosos de Golgi (OTG) y activan las neuronas intercalares (NI-Ib), las cuales inhiben motoneuronas homónimas (inhibición autógena: obsérvese que la inhibición puede ser postsináptica o presináptica); NI-Ia: neurona intercalar que vehicula procesos de inhibición recíproca; CR: células de Renshaw que median la inhibición recurrente. Sinapsis excitadora: botón blanco; sinapsis inhibidora: botón negro. A su vez, todas las células (motoneuronas a y g, de Renshaw, intercalares excitadoras e inhibidoras) están sometidas a influencias tanto activadoras (...○) como inhibidoras (...●) provenientes de vías descendentes supraspinales. (Modificado de Pierrot-Deseilligny.)

2. Posibilidades terapéuticas

El objetivo fundamental de la terapia antiespástica consiste en incrementar la capacidad funcional y aliviar en lo posible las molestias del paciente. El tratamiento rehabilitador es fundamental en el abordaje de la espasticidad: es imprescindible combinar el tratamiento con fármacos con medidas de terapia física adecuadas. Los fármacos más utilizados, pertenecientes a diversas familias, se revisan a continuación. Además, dado que la terapia de los cuadros espásticos es

fundamentalmente sintomática, la individualización del tratamiento es especialmente importante en este caso. Se recomienda ensayar inicialmente las dosis más bajas posibles del fármaco antiespástico, hasta alcanzar aquella que alivie significativamente la sintomatología.

3. Baclofeno

3.1. Acciones farmacológicas

Es un derivado lipófilo del GABA [β-(clorofenil) GABA] (fig. 30-5) que atraviesa la barrera hematoencefálica. En la médula deprime la excitación monosináptica y polisináptica de las motoneuronas e interneuronas. El baclofeno es un agonista estereoselectivo del receptor $GABA_B$, y la forma (—) es la más activa desde la perspectiva farmacológica y bioquímica.

Reduce la espasticidad tanto en pacientes con sección espinal completa como incompleta, lo que indica que su acción se ejerce, como mínimo, a nivel espinal. Disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores en la terminación presináptica, donde se han identificado receptores $GABA_B$ en diversas localizaciones del SNC. Esta inhibición de la liberación al parecer está relacionada con la reducción de la entrada de Ca^{2+} en la terminación (v. cap. 3).

En ocasiones muestra también actividad analgésica en pacientes con espasticidad; esta acción puede deberse a mecanismos de inhibición presináptica sobre aferentes nociceptivos espinales o a una acción supraespinal.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 2 h. Se elimina sin metabolizar, por la orina, en el 70-80% y tiene una semivida de 3-4 h.

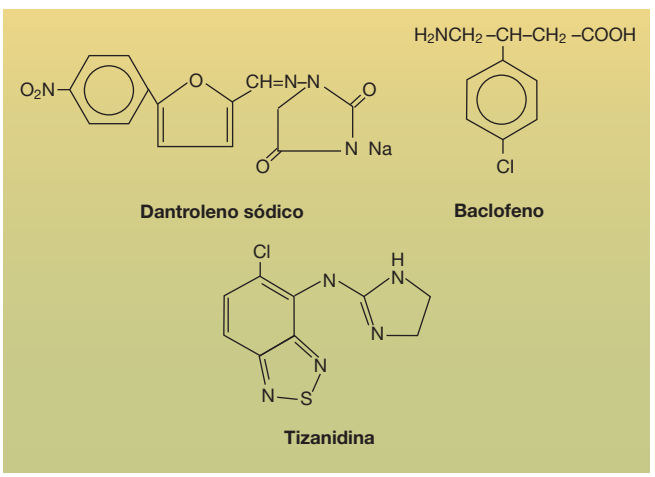


Figura 30-5. Estructura de fármacos antiespásticos.

3.3. Reacciones adversas y modo de administración

Las más frecuentes son sedación (10%) y náuseas. Conviene empezar poco a poco, con 5 mg dos o tres veces al día, y aumentar lentamente, pudiendo llegar a 100 mg/día; no obstante, en muchos pacientes basta con 5-10 mg, cuatro veces al día. Aparecen también hipotonía muscular, debilidad, vértigo, confusión, cambios de humor, cefalea y a veces insomnio. La retirada brusca de baclofeno puede provocar alucinaciones o un cuadro de rebote caracterizado por un aumento en el número y la intensidad de los espasmos flexores. El baclofeno se utiliza también en administración *intratecal*, mediante la implantación de una bomba subcutánea. Se comienza con una dosis inicial de 25 µg/día, que se incrementa de forma progresiva hasta 500 µg/día. Aunque la eficacia es alta, las posibles reacciones adversas de tipo local, junto con el elevado coste de esta forma de administración, aconsejan reservar la vía intratecal para pacientes con limitación funcional grave y mala respuesta a otras terapias.

El baclofeno es el tratamiento de elección para la espasticidad generalizada. Resulta particularmente útil para reducir la frecuencia y la intensidad de los espasmos flexores y extensores que resultan dolorosos o perturbadores, sean espontáneos o provocados por estímulos externos, por ejemplo, en pacientes con esclerosis múltiple o en parapléjicos o cuadripléjicos con lesiones de médula por traumatismo. Presenta como ventaja frente al dantroleno el hecho de no limitar la fuerza contráctil (v. más adelante). Sin embargo, al contrario que éste, el baclofeno es poco útil en enfermos con lesiones cerebrales.

4. Benzodiazepinas

En el capítulo 26 se exponen la actividad fundamental de este grupo de fármacos y el mecanismo de su acción gabaérgica. En la médula espinal provocan inhibición presináptica, debida a la potenciación de los mecanismos intrínsecos del GABA. Se cree que el aumento de la inhibición presináptica en la médula de los pacientes espásticos debe reducir la liberación de transmisores excitadores de las fibras aferentes y, así, disminuir la amplificación de reflejos miotáticos y flexores. El nivel de acción es, al menos, espinal, ya que el diazepam beneficia a pacientes con sección medular completa, pero probablemente actúa también a nivel supraespinal, favoreciendo la acción de los sistemas inhibidores descendentes; de hecho, deprime reflejos polisinápticos más fácilmente en animales con tronco y médula intactos que en animales con médula seccionada.

La benzodiazepina más utilizada es el diazepam, cuyas características farmacocinéticas se explican en el capítulo 27. Su administración se inicia lentamente, con 2-5 mg, dos veces al día; se puede llegar hasta los 30-40 mg, una vez creada cierta tolerancia a la acción sedante, que muchas veces limita la posibilidad de administrar una dosis plena. En oca-

siones se crea también tolerancia a la acción antiespástica, en cuyo caso resulta útil suspender unos meses la administración.

5. Dantroleno

Es un derivado hidantoínico (fig. 30-5) útil en la espasticidad tanto espinal como supraespinal. Su acción se ejerce sobre el propio aparato contráctil de la fibra muscular: parece inhibir la liberación de iones Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico, impidiendo así la activación del aparato contráctil y reduciendo la fuerza mecánica de la contracción, pero este bloqueo no es completo, por lo que no hay supresión total de la contracción. Estos efectos son mayores en las fibras musculares de contracción rápida que en las de contracción lenta y se afectan más las respuestas contráctiles a una única sacudida que a una excitación tetánica de alta frecuencia; pero cada músculo presenta su respuesta óptima al dantroleno a una frecuencia específica. Esto significa que los efectos clínicos dependerán del balance existente entre las frecuencias de activación de una motoneurona y el tipo de fibra muscular activado; por lo tanto, su acción no es constante ni uniforme.

El dantroleno afecta también a la contracción de las fibras musculares existentes en los husos musculares y reduce el incremento de la descarga de las fibras aferentes provocada por la estimulación de fibras fusimotoras.

Se absorbe por vía oral de forma incompleta (20%), con un $t_{máx}$ de 1 h, se metaboliza en su mayor parte, y uno de sus metabolitos es parcialmente activo; la semivida es de unas 9 h.

Sus reacciones adversas más importantes son diarrea, náuseas, somnolencia y debilidad muscular, que llega a incapacitar al paciente para la deambulación. Puede aparecer una reacción idiosincrásica de toxicidad hepática, más frecuente en mujeres mayores de 35 años que toman estrógenos, y aparece unos 45 días después de haber iniciado el tratamiento.

Se debe empezar con 12,5-25 mg, una vez al día, y después aumentar a 25 mg, dos o tres veces al día, para continuar aumentando hasta llegar a los 400-800 mg/día (en general basta con 400 mg/día). Si no se demuestra un beneficio claro en 6 semanas (o en 2, después de alcanzar la dosis máxima tolerable), se debe suspender el tratamiento. Es particularmente útil en la espasticidad de pacientes cuyos cuidados primarios de atención son difíciles a causa de contracciones musculares graves y prolongadas, y a los que no se les causa un perjuicio especial por reducir su potencia muscular. Por lo general, no es útil en pacientes ambulatorios, a menos que el beneficio sea mayor que el perjuicio. Debe valorarse su uso en pacientes con esclerosis múltiple grave, paraplejía o cuadriplejía por lesión espinal, parálisis cerebral o accidentes cerebrovasculares.

En cuanto a la utilización en la *hipertermia maligna*, véase capítulo 28.

6. Tizanidina

La tizanidina (fig. 30-5) es un agonista de los α_2-adrenoceptores centrales (v. cap. 15, III, B, 2), un mecanismo de acción exclusivo entre los agentes antiespásticos. Inhibe selectivamente las vías reflejas polisinápticas, probablemente reduciendo la liberación de aminoácidos excitadores, como el glutamato a nivel presináptico.

La tizanidina tiene una biosdisponibilidad del 34%, alcanza su máxima respuesta entre las 3 y las 6 h desde su administración, y su semivida de eliminación es de 2,5 h. La dosis de inicio de este fármaco es de 2 mg cada 8-12 h, pudiendo alcanzarse con incrementos de 4 mg/semana una dosis máxima de 36 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son sensación de mareo, fatiga y sequedad de boca. Las ventajas de la tizanidina son la mejor tolerancia en comparación con baclofeno y diazepam, la producción de una menor debilidad muscular en comparación con el resto de los antiespásticos y, sobre todo, que, dado su mecanismo de acción diferente, puede utilizarse no sólo en monoterapia sino también en asociación con otros agentes antiespásticos.

7. Toxina botulínica

El mecanismo de acción de la toxina botulínica ha sido ya abordado en este capítulo (v. apartado VI, 1.4). La toxina botulínica es útil en el tratamiento local de las contracturas secundarias a la espasticidad, que aparecen en la musculatura flexora en miembros superiores y extensora en miembros inferiores. El principal inconveniente de este tratamiento es que provoca cierta debilidad, si bien transitoria, del músculo infiltrado. La cantidad de toxina que debe infiltrarse dependerá del territorio muscular afectado.

8. Otros fármacos

Dado que las reacciones adversas de los fármacos descritos a veces pueden limitar gravemente su eficacia, se ha propuesto la utilidad como antiespásticos de diversas sustancias como la carbamazepina, la gabapentina, la clonidina y la clorpromazina, así como el aminoácido inhibidor glicina.

También deben señalarse las evidencias que demuestran una acción beneficiosa de los agentes potenciadores de la actividad endocannabinoide sobre los fenómenos espásticos.

IX. ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad que se caracteriza por la degeneración y pérdida de las neuronas motoras, acompañada de gliosis astrocítica. Se cree que en su patogenia pueden intervenir diversos componentes: efectos tóxicos derivados de mutaciones puntuales

del gen superóxido dismutasa 1 (SOD1) situado en el cromosoma 21, entre ellos una anomalía en la agregación de proteínas; la desorganización de neurofilamentos intermedios; la excitotoxicidad provocada por glutamato, y otras anomalías debidas a la alteración en la regulación del calcio intraneuronal que incluyen la función mitocondrial y la apoptosis. Cursa con debilidad muscular progresiva que termina en disfagia e insuficiencia respiratoria, atrofia muscular y espasticidad. Esta espasticidad puede ser dolorosa y muy incapacitante, y se cree que se debe a la pérdida de influencias inhibidoras descendentes sobre la motoneurona espinal.

El único fármaco aprobado para el tratamiento de la ELA es el **riluzol** (6-trifluorometoxi)-2-benzotiazolamina. Su acción puede ser múltiple: inhibición de la liberación de ácido glutámico; antagonismo de receptores glutamatérgicos NMDA y kainato, y bloqueo de canales de Na^+ dependientes de voltaje. Sin embargo, no son útiles otros antagonistas NMDA. La eficacia del riluzol se limita a reducir muy modestamente la progresión de la enfermedad y ampliar la supervivencia durante un período de tiempo reducido (unos 2 meses). Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 40-80%, atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene un V_d de 3-4 L/kg, se une a proteínas en el 97%, es metabolizado por CYP1A2 y glucuronidación, y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-15 h. La dosis es de 50 mg cada 12 h. Puede producir astenia, náuseas y aumento de las transaminasas.

BIBLIOGRAFÍA

Albin RL, Frey KA. Initial agonist treatment of Parkinson's disease: a critique. Neurology. 2003;60:390-4.

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 1990;13:266-71.

Baron MS, Dalton WB. Quetiapine as treatment for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov Disord. 2003;18:1208-9.

Bryson HM, Fulton B, Benfield P. Riluzole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis. Drugs. 1996;52:549-623.

Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. Neurology. 1986;36:160-4.

Cedarbaum JM. Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. Clin Pharmacokinet. 1987;13:141-78.

Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003361.

Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for Parkinsonian off-state events. Arch Neurol. 2001;58:1385-92.

Díaz A, Pascual J, Pazos A. Terapéutica farmacológica de los movimientos anormales. Medicine. 1998;103:4809-22.

Farrer MJ. Genetics of Parkinson's disease: paradigm shifts and future prospects. Nat Rev Genet. 2006;7:306-18.

Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. Mov Disord. 2007;22:2398-404.

Gordin A, Brooks DJ. Clinical pharmacology and therapeutic use of COMT inhibition in Parkinson's disease. J Neurol. 2007;254(Suppl 4):37-48.

Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. Neurology. 2002; 58(Suppl 1):42-50.

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoaminoxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: metanalysis of 17 randomized trials involving 3525 patients. BMJ. 2004;329:593.

Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. Filadelfia: Lippincott; 2006.

López del Val J, Castro A, editores. Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. Barcelona: Elsevier; 2002.

Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. Drugs. 2000;59:487-95.

Matheson AJ, Spencer CM. Ropinirole: a review of its use in the management of Parkinson's disease. Drugs. 2000;60:115-37.

Millan MJ, Maiofiss L, Chusca D, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303:791-804.

Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, editores. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzan 5; 1997.

Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Rasagiline: a review of its use in the management of Parkinson's disease. Drugs. 2007;67:1725-47.

Parent A, Sato F, WU Y, Gauthier J, Lévesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. Trends Neurosci. 2000;23(Suppl):20-8.

Parkinson's Study Group. Impact of dreprenyl and tocopherol treatment of Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. Ann Neurol. 1996;39:29-36.

Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson disease. N Engl J Med. 2004;351:2498-508.

Pierrot-Deseilligny E. Fisiopatología de la espasticidad. Triángulo. 1985; 23:1-11.

Schapira AH, Bezard E, Brotchie J, et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. Nat Rev Drug Discov. 2006; 5:845-54.

Stack EC, Ferrante RJ. Huntington's disease: progress and potential in the field. Expert Opin Investig Drugs. 2007;16:1933-53.

Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Vilardaga J, et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. Rev Neurol. 2007;45:365-75.

Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. Drugs. 1997;53:435-52.

31 Fármacos antipsicóticos neurolépticos

J. Flórez

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Definiciones y planteamiento general

En el presente capítulo se estudia un conjunto de fármacos que se caracterizan por mostrar su máxima eficacia en el tratamiento de algunas psicosis orgánicas y tóxicas, y de las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica, de ahí que a veces se denominen fármacos *antipsicóticos* o *antiesquizofrénicos*. El término *neuroléptico* proviene del complejo síndrome farmacológico que producen en la especie humana y en los animales.

Aunque los neurolépticos no actúan de modo exclusivo sobre la enfermedad esquizofrénica, la asociación entre fármacos y enfermedad está establecida tan firmemente que el avance en el estudio de los mecanismos patogénicos de la enfermedad esquizofrénica se ha visto condicionado fuertemente por el curso de la investigación sobre las acciones de los neurolépticos. Si a ello se suma el hecho de que determinadas sustancias psicomiméticas provocan síndromes mentales afines a ciertos estados esquizofrénicos, se comprende que la psiquiatría biológica se esfuerce por hallar la alteración neuroquímica o neuropatológica responsable de la iniciación o del mantenimiento de las psicosis esquizofrénicas.

La esquizofrenia no es una entidad unitaria sino que se expresa de manera diferente en cada individuo, por lo que no existe un tratamiento único en todos los casos. La terapia se basa en una doble línea de acción: los fármacos neurolépticos y la terapia psicosocial; desdeñar cualquiera de estas formas representa una mente frustrada por los prejuicios y la ignorancia. Los neurolépticos reducen el número de pacientes hospitalizados, mejoran de forma sustancial algunos de los síntomas de la esquizofrenia, facilitan el desarrollo de los programas de rehabilitación individual y comunitaria, permiten al paciente pensar con más claridad y relacionarse mejor con su medio y reducen el número de recaídas, pero tienen evidentes limitaciones: continúa habiendo recaídas a pesar de mantener el tratamiento, hay síntomas que no responden y aspectos de la conducta que no mejoran, provocan reacciones adversas que complican o perturban la vida del paciente. Ciertamente, los neurolépticos por sí mismos no enseñan a los pacientes a enfrentarse con su problema y su entorno, ni a sus familiares a adaptarse de forma positiva y abierta con la situación creada por el paciente esquizofrénico. Tanto unos como otros necesitan aprender, o volver a aprender, las habilidades individuales y sociales indispensables para vivir en comunidad y con sociabilidad. Por ello, las formas de psicoterapia social e individual son indispensables, siempre que se apliquen con el mismo rigor científico que exigimos para la prescripción de un medicamento.

2. Trastorno esquizofrénico

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por presentar distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones. El trastorno afecta a las funciones esenciales que dan a una persona la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. Sin entrar en el terreno de las numerosas clasificaciones que atienden a variables o criterios muy diversos, es conveniente distinguir entre los llamados síntomas positivos y negativos en la manifestación del trastorno esquizofrénico, tanto desde el punto de vista de los mecanismos patogenéticos como de la acción terapéutica.

La esquizofrenia *positiva* presenta una sintomatología expresiva, con pensamientos delirantes, alucinaciones, desorganización del lenguaje y de la conducta. En estos pacientes, el inicio suele ser más brusco; cuando la enfermedad remite, el funcionamiento social suele ser aceptable, son menos claras o manifiestas las alteraciones morfológicas del cerebro y responden relativamente bien a la medicación antipsicótica actual. Los síntomas *negativos* representan más bien una pérdida o disminución de las funciones normales: pobreza de expresión lingüística, retraimiento y pérdida de la sociabilidad, embotamiento de las emociones y dificultad para extraer satisfacción de las situaciones objetivamente agradables. El conjunto de estos síntomas suele ser más resistente al tratamiento con los neurolépticos habituales. A diferencia de los pacientes que presentan abundantes síntomas positivos, tienden a mostrar un deterioro progresivo que quizá refleje la evolución de alteraciones morfológicas del cerebro, muy especialmente el agrandamiento de los ventrículos cerebrales (v. más adelante).

Evidentemente hay numerosos pacientes en los que la sintomatología es mixta, con manifestaciones positivas y negativas, y cuyo pronóstico terapéutico es más incierto, pero es bueno, como principio, atenerse a esta clasificación que puede servir para establecer las decisiones terapéuticas.

Junto con los síntomas positivos y negativos, se deben considerar los *síntomas de carácter cognitivo,* como son las alteraciones de ciertas formas de la memoria (en especial la operacional o a corto plazo), de la atención y de la capacidad ejecutiva o planificadora. Estos trastornos pueden influir sobre la capacidad de acción en las tareas de la vida ordinaria, por lo que también se deben considerar como dianas de los tratamientos. De hecho, no parece que los neurolépticos clásicos mejoren este tipo de trastornos.

Uno de los méritos de esta clasificación ha sido centrar la atención en los síntomas mentales para deducir, a partir de ellos, los mecanis-

mos cerebrales causantes de su aparición; es una aproximación neuropsicológica que se extiende, naturalmente, al análisis morfológico de las estructuras cerebrales correspondientes mediante técnicas de neuroimagen y electrofisiológicas *in vivo* y análisis anatomopatológico *post mortem*. Y todo ello con un fondo evidente de base: la teorización patogenética de cuáles son las regiones cerebrales afectadas y cuál es el origen de tal afectación. La idea responde al concepto de que detrás del predominio de ciertos síntomas se encuentran alteraciones de ciertas áreas, sin perjuicio de que las alteraciones de procesos muy fundamentales y generales puedan favorecer o fomentar la creación de un terreno que facilite la aparición ulterior de trastornos más específicos.

3. Mecanismos patogenéticos

Los estudios realizados en grupos familiares, en hermanos gemelos monocigóticos y dicigóticos, y en hijos adoptivos criados o no en familias con uno de los padres esquizofrénico, demuestran de manera evidente la existencia de componentes genéticos en la transmisión de esta enfermedad. No obstante, al mismo tiempo, indican también la influencia de factores externos, ambientales (sociales, familiares, laborales) o de otro tipo (tóxicos, infecciosos), que puedan actuar a lo largo del desarrollo. La contribución genética a la etiología de la esquizofrenia puede alcanzar hasta el 80%. Entre los genes que ofrecen señales de asociación se han propuesto el Neuregulin-1 *(NRG-1),* Disrupted-in-schizophrenia-1 *(DISC1),* Regulator of G-protein signaling 4 *(RSG-4),* Catechol-O-methyl-transferase *(COMT)* y Dysbindin *(DTNBP1).* En términos de neurodesarrollo, y a la vista de las alteraciones morfológicas que se van observando, cabe considerar la etiología de la esquizofrenia como el resultado de una compleja interacción entre genes que contribuyen al riesgo y genes que ofrecen protección en el contexto de unos factores ambientales que se van concretando y expresando en el curso del desarrollo. Estos factores ambientales modifican el riesgo genético, y es la interacción entre genes y ambiente la que va a determinar en último término si un individuo concreto desarrollará o no una psicosis.

Los estudios de neuroimagen, de electrofisiología y de anatomía patológica demuestran la existencia de alteraciones concretas y circunscritas, muy diversas en grado y distribución, que afectan principalmente a estructuras del sistema límbico (hipocampo y corteza entorrinal), la corteza prefrontal y frontal (especialmente dorsolateral y cingulada), los ganglios de la base y el diencéfalo. En ocasiones se aprecian modificaciones en la densidad neuronal, no tanto por el número de neuronas como por la extensión del neuropilo cortical que está reducido a causa de la disminución de la densidad de espinas dendríticas y de la longitud dendrítica. Hay también disminución en el número de interneuronas, concretamente de la subpoblación GABA. En conjunto se aprecia una reducción del volumen de sustancia gris tanto en la corteza prefrontal y temporal como de ciertas regiones subcorticales. También puede haber desplazamiento heterotópico de grupos neuronales y aumento del tamaño de los ventrículos (cuanto más temprano es el inicio de la enfermedad, mayor es la probabilidad de que aumente el tamaño ventricular). Es también frecuente la demostración de una reducción de la actividad metabólica de la corteza frontal, en especial la prefrontal dorsolateral. Algunas de estas alteraciones pueden guardar relación con la sintomatología: los trastornos del sistema límbico suelen estar relacionados con los cambios del mundo afectivo (desapego social y falta de emocionalidad), y los de la corteza prefrontal con algunos de los síntomas negativos y cognitivos. Del conjunto de los estudios de neuroimagen, neurocognitivos, génicos y neuropatológicos *post mortem* se puede concluir que la fisiopatología de la esquizofrenia se caracteriza por un deterioro de la conectividad sináptica que afecta a circuitos inhibidores y excitadores.

La exposición de cuanto antecede no tiene un objetivo meramente informativo. Trata de mostrar la realidad del cerebro esquizofrénico como base para la comprensión de su patología y, desde nuestra perspectiva farmacológica y terapéutica, como único modo de encontrar una explicación coherente a la acción beneficiosa de los fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad. En este punto, y aunque sea anticipando la explicación de los mecanismos de acción de los antipsicóticos, no es posible silenciar que estos fármacos presentan como elemento farmacodinámico más característico su capacidad de bloquear receptores dopaminérgicos de diversos subtipos. Por este motivo, gran parte de la investigación biológica sobre la esquizofrenia ha girado alrededor de la *hipótesis dopaminérgica* como elemento crítico en la patogenia de la enfermedad. Esta hipótesis ha sido revisada sucesivamente en función de los datos patogenéticos y farmacológicos. En la actualidad se piensa en la existencia de un desequilibrio dopaminérgico: hipofunción de la vía dopaminérgica mesocortical (D_1) asociada a la hipofunción glutamatérgica de la corteza, responsables de la sintomatología negativa y cognitiva, e hiperactividad subsiguiente de la vía dopaminérgica mesolímbica (D_2) responsable de los síntomas positivos. El encaje de esta hipótesis con las acciones de los fármacos neurolépticos será analizado extensamente al exponer el mecanismo de acción de estos fármacos.

La posible implicación del sistema *glutamatérgico* en la patogenia de la esquizofrenia deriva, una vez más, de estudios farmacológicos en los que se apreció que los anestésicos fenciclidina y ketamina (v. cap. 28), a dosis subanestésicas, inducen los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia en sujetos sanos, y los agravan en los esquizofrénicos. Puesto que esos fármacos son antagonistas no competitivos del receptor NMDA, se dedujo que en la esquizofrenia podría existir hipoactividad del sistema glutamatérgico. Esta hipoactividad reduciría la actividad de las neuronas GABA que reciben proyecciones glutamato, produciéndose así fenómenos de desinhibición con la consiguiente activación de otros sistemas modulados por la inervación GABA; por ejemplo, sistemas dopaminérgicos de proyección cortical y límbica, sistemas de proyección talamocortical, etc. Diversos estudios neuroquímicos han demostrado, en efecto, la existencia de anomalías en la transmisión glutamatérgica del cerebro de pacientes esquizofrénicos, que van desde la reducción del nivel de glutamato en la corteza a modificaciones (reducción o cambios estoiquiométricos) en las subunidades que componen no sólo el receptor NMDA sino también los receptores AMPA y kainato, en el hipocampo, el lóbulo temporal medial y los circuitos talamocorticales.

En cuanto a los sistemas de neuropéptidos, se ha apreciado reducción de colecistocinina en la corteza temporal, el hipocampo y la amígdala, reducción de somatostatina en el hipocampo y de la sustancia P y del péptido inhibidor vasoactivo (VIP) en la amígdala y el hipocampo. La reducción de colecistocinina cobra particular interés por cuanto aparece como cotransmisor en las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico; al parecer actúa como elemento limitante de la liberación de dopamina, por lo que su reducción significaría la disminución de un factor frenador de la actividad dopaminérgica. También los péptidos opioides cerebrales están implicados en la patogenia de la esquizofrenia o de algunos de sus síntomas, como las alucinaciones auditivas, pero los resultados prácticos obtenidos con agonistas y antagonistas opioides son muy discordantes. Finalmente, la neurotensina abunda en áreas ricas en somas y terminaciones dopaminérgicas, y se ha propuesto que el péptido ejerce un control regulador sobre la actividad dopaminérgica.

4. Clasificación de los neurolépticos

Al descubrimiento de la clorpromazina como fenotiazina con actividad antipsicótica (derivada del antihistamínico

prometazina; v. cap. 20), siguió el desarrollo de numerosas subfamilias de fenotiazinas, de los tioxantenos y de las butirofenonas entre las que destacó por su extensísimo uso el **haloperidol.** Todos estos neurolépticos demostraron tener un perfil farmacológico, terapéutico e iatrogénico bastante similar, por lo que su clasificación siguió un criterio basado en su estructura química (tabla 31-1). El punto clave de su acción se centró en la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D_2, como más adelante se explicará, y mostraban similar eficacia clínica en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas, aunque todos ellos presentan graves limitaciones. Entre el 25 y el 60% de los pacientes mantienen los síntomas, por lo que se consideran refractarios al tratamiento, mejoran poco o nada los síntomas negativos y provocan frecuentes reacciones extrapiramidales. Todo este conjunto de neurolépticos recibe el nombre de **antipsicóticos típicos.**

El descubrimiento de la **clozapina** marca una nueva era porque da origen a la denominación de **antipsicóticos atípicos** (tabla 31-1). En su más amplio sentido son fármacos que poseen una eficacia clínica similar a la de los típicos, pero menor tendencia a provocar reacciones extrapiramidales y a aumentar la secreción de prolactina; en sentido más estricto, deberían ser fármacos que ofrecieran claramente una mayor eficacia antipsicótica, tanto para mejorar a pacientes resistentes al tratamiento con los típicos como para mejorar los síntomas negativos y cognitivos.

En la figura 31-1 se expone la estructura de varios de estos compuestos.

Tabla 31-1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos

Antipsicóticos típicos
Fenotiazinas
- Derivados alifáticos: clorpromazina y trifluopromazina
- Derivados piperidínicos: tioridazina, metopimazina y pipotiazina
  - Preparados *depot:* undecilenato y palmitato de pipotiazina
- Derivados piperazínicos: flufenazina, perfenazina y trifluoperazina
  - Preparados *depot:* enanatato y decanoato de flufenazina y enantato de perfenazina

Tioxantenos: el N del anillo central de las fenotiazinas es sustituido por C
- Clorprotixeno: análogo de la clorpromazina
- Tiotixeno: análogo de la tioproperazina
- Zuclopentixol: análogo de la perfenazina

Butirofenonas
- Haloperidol y droperidol

Difenilbutilpiperidinas
- Pimozida

Análogos de fenotiazinas
- Dibenzoxazepina: loxapina
- Dibenzotiepina: clotiapina

Antipsicóticos atípicos
Benzamidas
- Sulpirida, tiaprida y racloprida

Dibenzodiazepinas
- Clozapina y olanzapina

Dibenzotiazepinas
- Quetiapina y metiapina

Benzisoxazol
- Risperidona

II. ACCIONES FUNDAMENTALES DE LOS NEUROLÉPTICOS

Antes de describir las peculiaridades de cada familia de neurolépticos conviene exponer las acciones y los mecanismos que son comunes a todos ellos. A partir de ahí se comprenderán mejor las diferencias que marcan su específico perfil farmacológico y terapéutico.

1. Efecto antipsicótico

Los neurolépticos actúan de manera decisiva sobre el síndrome esquizofrénico, mejorando o suprimiendo la sintomatología fundamental y secundaria. Alcanzan a los síntomas que constituyen el núcleo de la enfermedad, con independencia de las propiedades meramente sedantes o tranquilizantes que puedan tener. La acción antipsicótica, sin embargo, no es inmediata, sino que tarda varios días y semanas en aparecer y consolidarse. La mejoría de los síntomas positivos es, en general, más constante y más completa que la de los síntomas negativos y cognitivos. La incorporación de la clozapina mejoró este perfil de eficacia e introdujo el término de *neuroléptico atípico,* cuyo significado será comentado más adelante.

2. Efecto neuroléptico

Cuando los antipsicóticos se administran a personas no psicóticas producen el denominado síndrome neuroléptico. Aparecen quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva; no hay sueño, pero lo aparenta. La persona se muestra tranquila y sosegada, indiferente al mundo que la rodea, sin iniciativa, si bien es capaz de responder o atender ante un estímulo suficientemente fuerte: existe una desaferentización sensorial. Esta condición es favorable para determinadas situaciones y constituye la base de la neuroleptoanestesia, gracias a la cual es posible conseguir una anestesia tranquila con un paciente dócil (v. cap. 28, II, 1). Naturalmente, el cuadro neuroléptico puede aparecer también en el paciente psicótico, en mayor o menor grado, si bien en éste predomina la acción antipsicótica. La eficacia inicial de estos fármacos en los pacientes agresivos y agitados se debe a la acción neuroléptica.

Junto a la acción neuroléptica, y quizá contribuyendo en parte a ella, los neurolépticos bloquean de modo variable, según el producto utilizado y la dosis, el sistema nervioso vegetativo, tanto el componente α-adrenérgico como el parasimpático y tanto a nivel periférico como

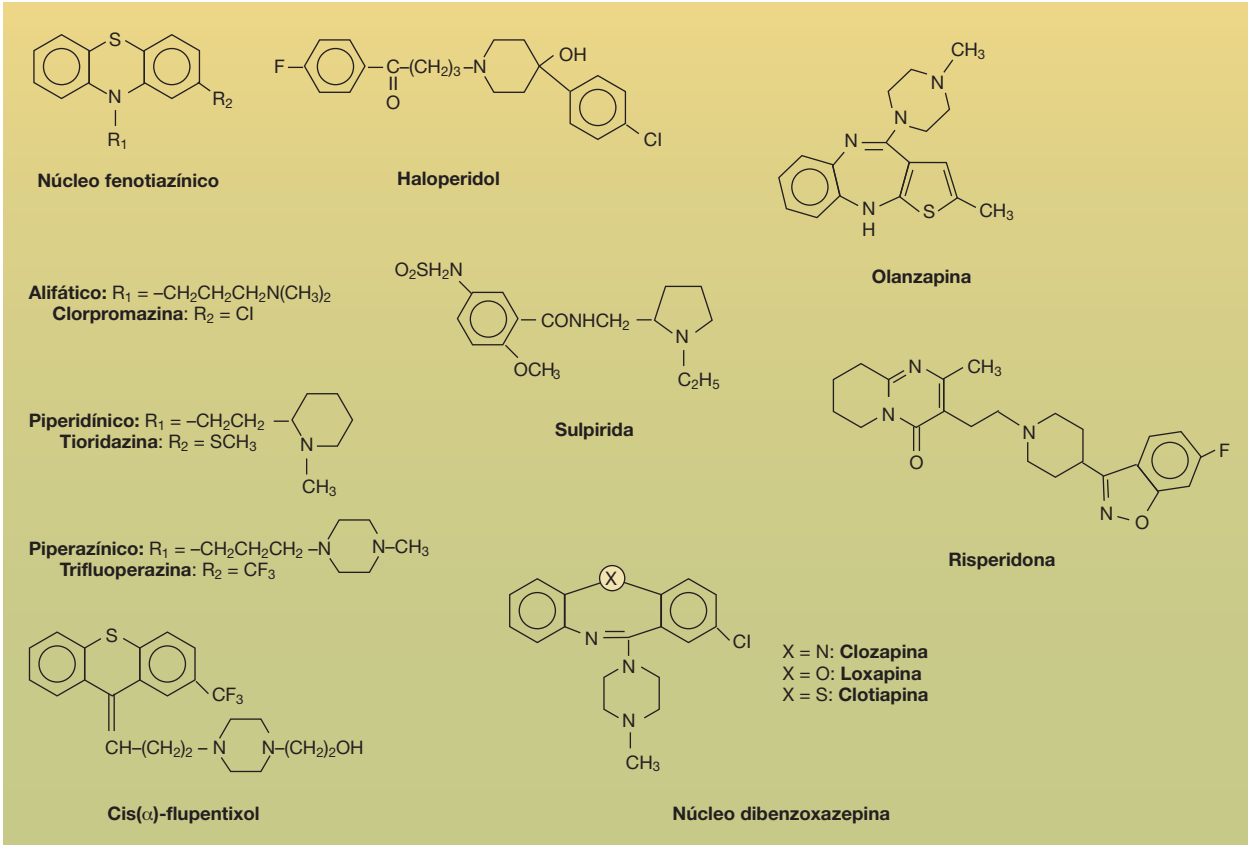


Figura 31-1. Estructura química de los principales neurolépticos.

central. Este bloqueo contribuye a reducir la reactividad del paciente ante los diversos estímulos.

A primera vista, la acción tranquilizante del neuroléptico podría parecer similar a la de los hipnóticos clásicos, pero existen diferencias fundamentales: con los hipnóticos, el paciente entra en un sueño cada vez más profundo si se aumenta la dosis, hasta llegar a la anestesia o al coma; con los neurolépticos, el paciente no duerme, a menos que lo necesite, pero está sosegado, y las dosis elevadas nunca llegan a producir anestesia o coma. Esto indica que la zona de acción en el sistema nervioso central (SNC) y el mecanismo de acción difieren de forma sustancial en uno y otro casos.

Cuando las dosis de un neuroléptico son elevadas, produce un cuadro motórico de inmovilización completa, denominado *catalepsia*. No hay parálisis, pero tampoco hay movimiento, y tanto el tronco como las extremidades adoptan las posturas más extrañas que se les impongan. Esta acción cataléptica, fácilmente demostrable en animales, no es observable con todos los neurolépticos; la clozapina y algunas benzamidas no la poseen.

3. Mecanismos de las acciones fundamentales

Los neurolépticos antagonizan de manera selectiva y específica todo el espectro de acciones de la dopamina y de los agonistas dopaminérgicos directos o indirectos (apomorfina, anfetamina, bromocriptina, etc.), tanto en su expresión conductual como motórica. Este antagonismo es consecuencia del bloqueo selectivo, aunque de intensidad variable, de los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos. También es variable el subtipo de receptor preferentemente afectado. El bloqueo de los receptores postsinápticos se manifiesta en las áreas y núcleos cerebrales a los que llegan las terminaciones nerviosas de los sistemas dopaminérgicos de larga y corta proyección (v. cap. 25, II, 4): corteza cerebral, sistema límbico, estriado e hipófisis. El bloqueo de los receptores presinápticos suprime su acción autoinhibidora sobre la actividad de la neurona dopaminérgica, con lo que aumenta la frecuencia de descargas neuronales y la liberación de dopamina, acciones que en cierto modo tratan de contrarrestar el bloqueo postsináptico y son causa del incremento en la velocidad de recambio de la dopamina y en el vertido de sus principales metabolitos (AHV y DOPAC; v. cap. 16) en el espacio extracelular y posteriormente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la sangre.

Sin embargo, este conjunto de acciones no es homogéneo en todos los sistemas dopaminérgicos del cerebro ni es idéntico para todos los neurolépticos. Además, aparece entremezclado con los resultados de los procesos de regulación a corto y largo plazo, lo que obliga a señalar toda una serie de matices que a veces complican el resultado final.

3.1. Bloqueo dopaminérgico

Como se aprecia en la tabla 31-2, los neurolépticos muestran afinidad por todos los subtipos de receptores dopaminérgicos comportándose como antagonistas, pero su máxima afinidad se expresa, en general, por el grupo formado por los subtipos $D_2/D_3/D_4$ y especialmente por el D_2. De hecho, existe una óptima correlación entre la afinidad de los neurolépticos por este subtipo y las concentraciones clínicamente eficaces en el esquizofrénico, como se comprueba en la figura 31-2; la única excepción es la clozapina, que se desvía de la línea de correlación, pero retorna a ella si se considera su afinidad por el subtipo D_4. Más adelante se volverá sobre este dato. Existe también una buena correlación entre ocupación de receptores D_2 y algunos de los efectos secundarios de los neurolépticos, en particular la aparición de efectos extrapiramidales y el aumento de prolactina, pero este hecho también será precisado más adelante.

Los estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) han demostrado que para conseguir los efectos antipsicóticos se necesita una ocupación de receptores D_2 estriatales del 65 al 70%, y que si ésta se eleva por encima del 80%, aumenta de forma notable el riesgo de que aparezcan efectos extrapiramidales. El intervalo adecuado, pues, para que los neurolépticos típicos ejerzan su acción antipsicótica sin efectos extrapiramidales está entre el 65 y el 80% de ocupación, aunque bastantes pacientes con índices de ocupación superiores al 80% no responden al tratamiento.

Todo este conjunto de datos invita a proponer que las principales acciones de los neurolépticos son consecuencia del bloqueo D_2. Sin embargo, existen importantes cuestiones que hay que resolver. El bloqueo de receptores D_2 aparece unas pocas horas después de la administración del fármaco, así como la aparición de algunos de sus efectos farmacológicos (apaciguamiento emocional, ciertas reacciones extrapiramidales y aumento de la velocidad de recambio de la dopamina), mientras que los efectos auténticamente antipsicóticos necesitan procesos que tardan días y semanas en conseguirse. Ello obliga a pensar que, o bien el bloqueo dopaminérgico es sólo el comienzo de una serie de reacciones en cadena dentro de los sistemas cerebrales que necesitan tiempo para establecer un nuevo equilibrio neuroquímico, o bien los neurolépticos actúan también sobre receptores de otros sistemas neuroquímicos, y sólo cuando se estabilizan las interacciones entre unos y otros aparece la actividad antipsicótica.

El bloqueo de los autorreceptores dopaminérgicos, tanto a la altura del soma como a la de las terminaciones nerviosas, provoca la hiperactividad neuronal y la liberación de dopamina, efectos contrarios a los del bloqueo postsináptico, pero que, probablemente, no consigue superarlo del todo; de hecho, dosis altas de neurolépticos causan de forma aguda reacciones extrapiramidales que suelen ser consideradas consecuencia de la reducción aguda de la actividad de la vía nigroestriada. Sin embargo, cuando el bloqueo con neurolépticos se prolonga, la hiperactividad dopaminérgica y el aumento del recambio de dopamina declinan de forma gradual hasta desaparecer, al menos en los sistemas dopaminérgicos nigroestriado y mesolímbico. Este declive se debe a la instauración de un *bloqueo por despolarización* tanto en las neuronas de la sustancia negra (A9) como en las del área tegmental ventral (A10), estas últimas origen de las vías mesolímbica y mesocortical (v. fig. 25-3). Este silencio neuronal es interpretado como consecuencia de un bloqueo producido por la despolarización excesiva originada en la neurona proveniente de los sistemas de retroalimentación, neurona que se encuentra en las áreas de proyección de los sistemas dopaminérgicos. Las neuronas que proyectan a la corteza frontal no presentan el bloqueo por despolarización (quizá porque tienen menos autorreceptores en su terminación); en este sistema, el bloqueo post-

Tabla 31-2. Afinidad relativa de los fármacos antipsicóticos por diversos neurorreceptores, a dosis terapéuticas

Receptor	Haloperidol	Perfernazina/ Flufenazina	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
D_1	+		+	+	++	—	+	+
D_2	++++	++++	++	++++	+++	+	+++	++++
D_3	++		+	++	+	—	++	++++
D_4	+++	+	++	+++	++	—	++	++
5-HT_{1A}	—		+	—	—	—	+++	+++
5-HT_{1D}	—		—	+	—	—	+++	
5-HT_{2A}	+	+++	+++	++++	+++	+	++++	++
5-HT_{2C}	—		++	++	++	—	++++	++
5-HT_6	—		++	—	++	—	+	+
5-HT_7	—		++	+++	—	—	+++	++
α_1	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+
α_2	—	—	+	++	+		—	—
H_1	—		+++	+	+++	—	+	+
M_1	—	—	++++	—	+++	++	—	—
Transportador DA			++		++	+		
Transportador NA			+		++		++	
Transportador 5-HT							++	

—: mínima o ninguna; +: baja; ++: moderada; +++: alta; ++++: muy alta.
Según Jarskog et al., 2007.

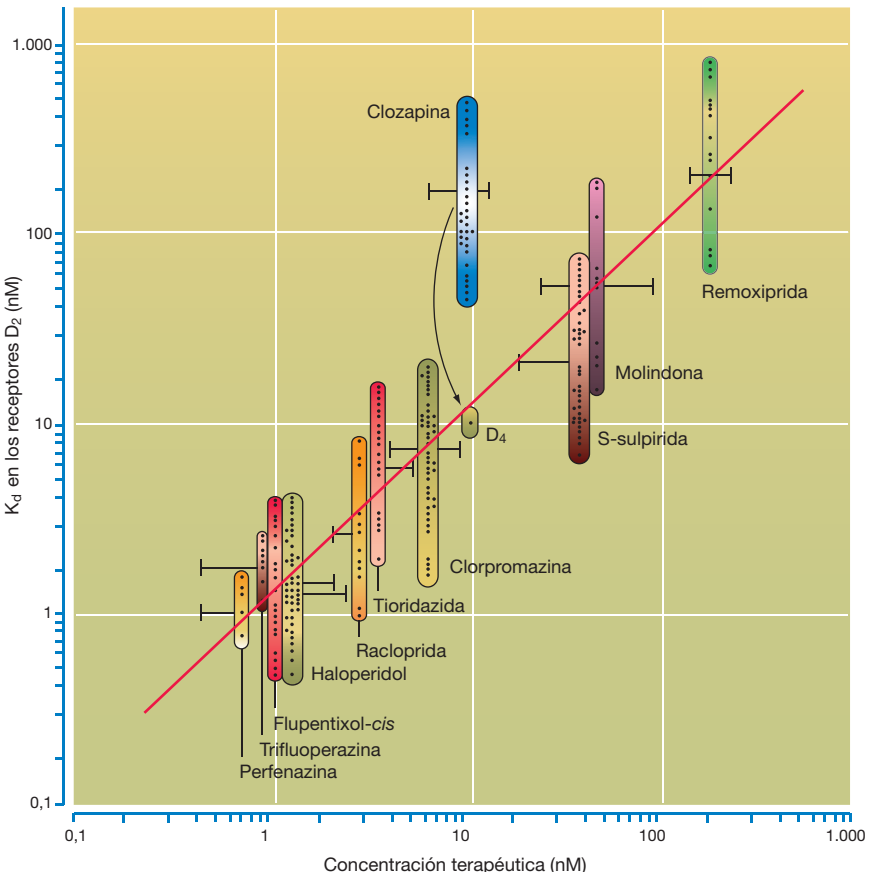


Figura 31-2. Correlación entre la afinidad de los antipsicóticos por el receptor D2 (medida en Kd) y las concentraciones terapéuticas en plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR). Cada punto corresponde al valor calculado por un determinado investigador. La clozapina se desvía cuando se relaciona la Kd del receptor D2, pero se recupera cuando se considera la del receptor D4.

sináptico supera el mecanismo de compensación, se mantiene y no presenta signos de tolerancia.

Estos resultados sugieren que la actividad antipsicótica se instaura cuando la actividad dopaminérgica disminuye definitivamente, tanto por bloqueo postsináptico de los receptores en las áreas de proyección dopaminérgica como por el silencio de las neuronas debido al bloqueo por despolarización, tanto cortical como en el sistema límbico. La acción en el estriado, sin embargo, no parece que contribuya a la acción terapéutica y sí, en cambio, a la iatrogenia extrapiramidal aguda y crónica (discinesia tardía) y a la catalepsia.

La alta afinidad de la clozapina y otros neurolépticos por el receptor D_4 (tabla 31-2) y el hecho de que este subtipo estuviese elevado en el cerebro de algunos pacientes esquizofrénicos hicieron pensar en que su bloqueo pudiese contribuir de manera especial a la acción antipsicótica. Su antagonismo facilita la liberación de dopamina en la corteza frontal, pero no en el estriado. Sin embargo, se desconoce todavía la contribución real del bloqueo D_4 a la acción de los fármacos antipsicóticos.

Si la eficacia antipsicótica de los neurolépticos se debe, al menos en parte, al bloqueo de la actividad dopaminérgica, queda implícita la idea de que en la esquizofrenia existe un predominio de actividad dopaminérgica. Pero no es fácil demostrarla. En la actualidad la hipótesis dopaminérgica ha sido modificada para explicar mejor la realidad. Se ha propuesto que existe un desequilibrio dopaminérgico: por una parte existe hipofunción del sistema dopaminérgico mesocortical (actividad D_1), como consecuencia de la disminución de la actividad glutamatérgica de la corteza; ello acarrea una hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesoestriado (actividad D_2). La primera sería responsable de los sistemas negativos de la esquizofrenia, mientras que la segunda lo sería de los positivos.

En consecuencia, el bloqueo preferente de los receptores D_2 inducido clásicamente por los neurolépticos afectará más a los síntomas positivos que a los negativos. Según esta hipótesis, un neuroléptico que sea agonista parcial podría comportarse como agonista o antagonista de acuerdo con el nivel de dopamina sináptica; y así se comportará como agonista funcional D_2 en el sistema mesocortical, y lo activará mejorando los síntomas, o como antagonista funcional en el sistema mesolímbico, y lo deprimirá mejoran los síntomas positivos. El nuevo neuroléptico aripiprazol se aproxima a este perfil.

3.2. Selectividad en las acciones sobre otros receptores

El patrón de acciones anteriormente descrito responde a la actividad de las fenotiazinas y las butirofenonas clásicas: los neurolépticos típicos. Los nuevos neurolépticos o atípicos, iniciados en parte con las benzamidas sustituidas y definitivamente reconocidos tras la experiencia con clozapina, muestran importantes diferencias. De ellas destaca la menor capacidad de producir catalepsia en animales de experimentación, a dosis que bloquean bien los signos de hiperactividad dopaminérgica provocada, hecho que se corresponde con una menor tendencia a producir reacciones extrapiramidales agudas y crónicas, y la menor capacidad de producir elevación de prolactina. Con ello se rompe el concepto unitario de que catalepsia, acción antipsicótica, efectos extrapiramidales y aumento de prolactina son propiedades inherentes y necesarias de cualquier bloqueador D_2.

Para explicar las acciones propias de los antipsicóticos atípicos es preciso considerar su actividad sobre otros tipos y subtipos de receptores (tabla 31-2). Los estudios realizados con PET demuestran que la clozapina, a dosis terapéuticas antipsicóticas, presenta una ocupación elevada de receptores 5-HT_{2A} (más del 80%), mientras que la de los receptores D_2 es del 30-50% frente al 80-100% de los neurolépticos típicos, y de la risperidona y la olanzapina. Pero estos dos últimos, junto con el sertindol y la quetiapina y a diferencia de los típicos, también presentan alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A} (más del 80% de ocupación). En los receptores 5-HT_{2A} se comportan como antagonistas.

Aunque el antagonismo 5-HT_{2A} por sí solo no es suficiente para explicar la acción antipsicótica, parece que favorece o complementa la acción anti-D_2, de modo que la existencia de un antagonismo 5-HT_{2A} reduce la necesidad de producir un intenso bloqueo D_2 y, de esta manera, se consigue igual o mayor actividad antipsicótica sin tanto riesgo de provocar efectos extrapiramidales. Se ha comprobado que la actividad de los receptores 5-HT_{2A} modulan la función DA mesolímbica, no la basal pero sí la estimulada por diversas causas, por lo que el bloqueo de esos receptores ha de reducir el exceso de actividad DA y contribuir así a la acción terapéutica. De forma adicional, el bloqueo de 5-HT_{2A} puede disminuir la acción facilitadora de estos receptores sobre la liberación de glutamato intracortical y córtico-subcortical.

El papel del receptor 5-HT_{2A} en la esquizofrenia queda resaltado por el reciente y original hallazgo de que forma un heterodímero e interactúa con otro receptor asociado a proteínas G, el glutamatérgico metabotropo $mGluR_2$, cuya activación reduce o suprime los efectos alucinógenos de ciertos fármacos psicotomiméticos. La corteza cerebral de pacientes esquizofrénicos no tratados muestra una regulación al alta del receptor 5-HT_{2A} y a la baja del $mGluR_2$; esta asimetría podría contribuir al desequilibrio en la actividad propia de este complejo combinado birreceptorial, y favorecería la distorsión en las funciones de control sensorial, que es propia de la psicosis.

También la acción de estos neurolépticos en el receptor 5-HT_{1A} puede contribuir a la acción antipsicótica, aunque de un modo muy diferente. La afinidad de la clozapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona por este receptor es muy superior a la del haloperidol, aunque a veces es algo inferior a la que muestran por el receptor D_2 (tabla 31-2).

Los receptores 5-HT_{1A} están ubicados presinápticamente en el soma de las neuronas 5-HT del rafe como autorreceptores cuya estimulación provoca la inactividad de estas neuronas; a nivel postsináptico también provocan hiperpolarización y reducción de la actividad neuronal. Varios antipsicóticos atípicos se comportan como agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, por el que muestran una afinidad comparable a la del receptor D_2. Esto significa que, dependiendo de la dosis de fármaco y del nivel de actividad serotonérgica endógena, pueden activar el receptor 5-HT_{1A}. El resultado varía según la región cerebral que se analice: la estimulación de receptores 5-HT_{1A} parece inhibir la liberación de dopamina en neuronas subcorticales (estriado, límbico), mientras que la clozapina facilita la liberación de dopamina en la corteza prefrontal.

Esta última acción de la clozapina sobre la liberación de dopamina en la corteza prefrontal tiene extraordinaria importancia para explicar la singularidad de su efecto antipsicótico, todavía no superado por otros antipsicóticos atípicos: su capacidad para mejorar a pacientes resistentes a otros fármacos y, sobre todo, de mejorar los síntomas más negativos y los cognitivos de la esquizofrenia. Ya se ha comentado la estrecha relación que puede existir entre la sintomatología cognitiva y negativa de la enfermedad y la hipoactividad metabólica de la corteza prefrontal dorsolateral, demostrada por técnicas de neuroimagen (v. apartado I, 3). Esta región recibe abundante inervación dopaminérgica mesocortical. Esto significa que los síntomas negativos de la esquizofrenia serían la consecuencia de una hipofunción dopaminérgica mesocortical, razón por la cual difícilmente un bloqueador dopaminérgico podría mejorarlos. El problema, entonces, se plantea en cómo hay que explicar la acción eficaz de la clozapina, ya que mejora los síntomas negativos, a pesar de que se comporta como bloqueador de receptores dopaminérgicos.

Datos experimentales diferentes de los anteriormente explicados pueden arrojar nueva luz sobre esta aparente paradoja. Se acepta que la inducción en una neurona de genes de acción inmediata (p. ej., el *c-fos*) por parte de un agente (físico o químico) refleja la acción estimuladora de dicho agente sobre esa neurona. Todos los antagonistas D_2, incluidos los fármacos antipsicóticos, aumentan los niveles de proteína Fos en el estriado de la rata, pero lo hacen de manera diferenciada: todos ellos administrados de forma aguda (típicos y atípicos) aumentan la expresión de Fos en el compartimiento del núcleo *accumbens* denominado concha del *accumbens,* mientras que sólo los típicos (los que provocan efectos extrapiramidales) incrementan Fos en el neoestriado (caudado/putamen). Esta activación neuronal corresponde probablemente a la reacción excitadora consecutiva al bloqueo de receptores antes señalada y su selectiva diferenciación explica la selectividad de la zona en que actúan los diversos neurolépticos.

Pero dentro de los neurolépticos atípicos, la clozapina muestra una peculiaridad no compartida por los demás: la capacidad de activar en la corteza prefrontal medial de la rata, en su porción más ventral, la liberación de dopamina y la formación de las proteínas Fos y Fras. La corteza infralímbica de la rata parece que corresponde a la corteza orbitaria medial del primate y a los aspectos ventrales de la región cingulada anterior; es menos claro si la corteza prelímbica de la rata corresponde a la corteza prefrontal dorsolateral de los primates y de la especie humana. Es evidente, pues, que la clozapina ejerce acciones muy características: aumenta la concentración extracelular de dopamina y la expresión de Fos en la corteza prefrontal de la rata, sobre todo en su porción más ventral, y esto se corresponde con acciones de la

clozapina también peculiares en la especie humana: la mejoría de los síntomas negativos, precisamente los que se corresponden con la hipofunción de la corteza prefrontal, y su eficacia para mejorar síntomas rebeldes a otros neurolépticos.

Todo este conjunto de hallazgos sugiere que una determinada combinación de antagonismo D_2 y 5-HT_{2A}, junto con el agonismo 5-HT_{1A}, conforma un perfil de acciones que, bien trabadas, resultan ventajosas para el tratamiento de las diversas formas de esquizofrenia, mejorando los síntomas negativos y cognitivos y frenando los positivos. Además, varios antipsicóticos típicos, especialmente algunas fenotiazinas, se comportan como antagonistas de los adrenoceptores α_1, y los atípicos como antagonistas de los α_1 y α_2. Algunos autores consideran que este bloqueo α central provoca la liberación de noradrenalina y de dopamina en las terminaciones correspondientes de la corteza prefrontal, contribuyendo a mejorar los aspectos cognitivos (atención, acción ejecutiva) de la esquizofrenia. De hecho, algunos antagonistas específicos α_2, como el izadoxam (v. cap. 15), pueden mejorar algunos aspectos cognitivos.

3.3. Fenómenos de hipersensibilidad

La administración mantenida de neurolépticos provoca un fenómeno de hipersensibilidad ocasionado por un aumento en el número de receptores D_2 postsinápticos. Este efecto se aprecia claramente sobre el estriado y es menos claro sobre la corteza. En consecuencia, se puede demostrar mayor sensibilidad en la respuesta a fármacos agonistas dopaminérgicos. En realidad bastan unos pocos días de administración (de 7 a 15) para que se pueda apreciar el aumento de receptores y la consiguiente hipersensibilidad. Habitualmente, ésta permanece oculta por la acción bloqueadora del neuroléptico, pero puede expresarse si aparece una causa que descompense el equilibrio: administración de una sustancia dopaminérgica, reducción de dosis o supresión del neuroléptico. Para muchos autores, esta hipersensibilidad dopaminérgica es la base de una reacción adversa que aparece en ocasiones tras tratamientos prolongados: la discinesia tardía (v. apartado 5.2).

3.4. Otras acciones neuropsicofarmacológicas

Los neurolépticos deprimen en mayor grado las *respuestas condicionadas de evitación* que las de escape. Se piensa que tienen capacidad de provocar la pérdida de la respuesta a ciertos estímulos que controlan el ambiente, en función de la importancia que estos estímulos pueden tener para el individuo. De hecho, llegan a deprimir la *reacción de atención* y *de vigilia (arousal),* tanto en sus manifestaciones eléctricas como conductuales, provocada por estímulos de carácter sensorial, como si se tratara de una desaferentización. Esto significa que los fármacos serían capaces de modular el control que los estímulos externos son capaces de ejercer sobre la conducta. Asimismo, los neurolépticos alivian en el hombre las reacciones emocionales excesivas y destructoras que son provocadas por acontecimientos molestos o irritantes. Tendrían la virtud de frenar la tendencia del organismo a responder con irritación agresiva tras experimentar un suceso desagradable, y sustituirla por una valoración previa y anticipada de lo que va a ocurrir; mediante este control se puede desarrollar y mantener una forma de conducta que llega a valorar y a buscar la gratificación y el equilibrio.

En cuanto a la *actividad electroencefalográfica,* los neurolépticos incrementan las ondas lentas, en mayor grado las θ que las ∂, y reducen la actividad β rápida y la α. De forma esporádica se observa también actividad disrítmica, patrones paroxísticos, puntas e incluso complejos punta-onda, que indican un estado de hiperactividad eléctrica latente o declarada. Ésta puede ser la causa de que reduzcan el umbral convulsivante del electroshock y de otros fármacos convulsivantes e incluso de que puedan activar focos de pacientes epilépticos.

4. Otros efectos farmacológicos

4.1. En el tronco cerebral

La actividad antiemética no está ligada a la actividad antipsicótica porque hay miembros de las familias de neurolépticos que son antieméticos pero carecen de actividad antipsicótica.

La acción antiemética se debe principalmente a la depresión de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, si bien a grandes dosis algunos, como la clorpromazina, deprimen el centro del vómito (v. Mecanismos en cap. 43).

Pueden modificar la *respiración* cuando se administran por vía parenteral, haciéndola más lenta y profunda. En función de la dosis llegan a deprimir el centro vasomotor, tanto de forma directa como por su respuesta refleja al estímulo en otras estructuras nerviosas, centrales o periféricas; con ello se consigue una buena estabilidad circulatoria.

A la acción central se puede sumar la acción periférica bloqueante α-adrenérgica y anticolinérgica que poseen algunos neurolépticos.

4.2. Efectos neuroendocrinos

Modifican principalmente las funciones de relación hipotálamo-hipofisaria:

a) Los neurolépticos típicos aumentan la secreción y liberación de prolactina, tanto por inhibir la vía dopaminérgica que controla la secreción hipotalámica del factor inhibidor de prolactina, como por bloquear directamente los receptores dopaminérgicos que existen en las células mamotrofas de la hipófisis.

b) Producen amenorrea en las mujeres, por reducir la secreción de las gonadotropinas FSH y LH; de hecho, desaparece el pico de LH característico de la ovulación. Pueden aparecer reacciones de seudoembarazo y, en el varón, reducción del tamaño testicular y de la concentración de andrógenos. Se aprecia también reducción de la libido en el hombre.

c) Llegan a inhibir la secreción de hormona del crecimiento, aun cuando no se han descrito alteraciones en el crecimiento de las personas jóvenes que han recibido tratamiento con neurolépticos. Ocasionan acciones variables sobre la secreción de ACTH.

d) En ocasiones, algunos neurolépticos provocan un cuadro que sugiere secreción aumentada de hormona antidiurética, con hiponatremia, hipoosmolaridad del suero y una muy elevada osmolaridad en orina, sin síntomas de deshidratación.

e) Con frecuencia, los pacientes tratados con neurolépticos aumentan de peso, tanto por un incremento del apetito como por una posible reducción de la actividad física.

Resulta difícil concretar la causa de todas estas alteraciones. Ciertamente, el bloqueo de receptores dopaminérgicos es el responsable de algunas de ellas, pero la intrincada interacción de diversos sistemas de neurotransmisión (diversas monoaminas, péptidos, etc.) en los mecanismos neuroendocrinos hace difícil proponer un mecanismo unitario para todas.

4.3. Efectos vegetativos

Pueden bloquear receptores de localización periférica: dopaminérgicos, colinérgicos, α-adrenérgicos, serotonérgicos e histamínicos; la intensidad del bloqueo es variable según el neuroléptico y el tipo de receptor. En consecuencia, pueden producir sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para la micción, pérdida de eyaculación e hipotensión postural. En cuanto a las acciones de algunos neurolépticos sobre el sistema nervioso entérico y la motilidad gastrointestinal, véase el capítulo 43.

5. Reacciones adversas generales

Algunas derivan del propio mecanismo de acción, mientras que otras son de carácter alérgico o de causas desconocidas; unas aparecen de manera inmediata, a dosis terapéutica o por sobredosificación, mientras que otras lo hacen de forma diferida. La gravedad y la frecuencia son también variables, según la familia y el compuesto utilizado (tabla 31-3). Con más frecuencia de lo que se piensa, su carácter desagradable limita el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

5.1. Sedación y bloqueo vegetativo

La sedación es completamente independiente de la acción neuroléptica y no contribuye a la acción antipsicótica; suele desarrollarse tolerancia a la acción sedante durante los primeros días. El bloqueo vegetativo es consecuencia de la acción antagonista sobre receptores α-adrenérgicos y colinérgicos, y se manifiesta por los efectos ya conocidos.

5.2. Reacciones extrapiramidales

Unas son agudas, por sobredosificación: parkinsonismo, movimientos discinéticos y acatisia; otras aparecen en el curso del tratamiento crónico: la discinesia tardía. En las agudas aparece el fenómeno de la tolerancia.

Las reacciones agudas aparecen como consecuencia del bloqueo de receptores dopaminérgicos en la vía nigroestriada. Esto explica el *síndrome parkinsoniano*, cuyo mecanismo patogénico es comparable al que ocurre en la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30): temblor, marcha festinante, salivación, rigidez, facies inexpresiva. Téngase presente que algunos de estos síntomas también pueden ser propios de la misma enfermedad psicótica. El parkinsonismo responde bien al tratamiento anticolinérgico; la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, lógicamente, están contraindicados porque, al activar receptores dopaminérgicos, agravan la enfermedad psicótica.

En cuanto a los *movimientos discinéticos* y la *acatisia*, puede coexistir en su patogenia una mezcla de bloqueo dopaminérgico de receptores postsinápticos y de hiperactividad neuronal dopaminérgica por bloqueo de autorreceptores; existe, en definitiva, un desequilibrio en el delicado equilibrio de mecanismos dopaminérgicos del estriado. Ceden al reducir la dosis; si la discinesia es muy intensa, se puede administrar diazepam o un anticolinérgico por vía parenteral (v. cap. 30).

Tabla 31-3. Perfil farmacológico de los fármacos antipsicóticos

	Potencia antipsicótica	Sedación	Hipotensión	Síntomas extrapiramidales
Antipsicóticos típicos				
Clorpromazina	+	++(+)	++	+
Flufenazina	+++	+	+	++(+)
Flupentixol	+++	+	+	++
Haloperidol	+++	+	+	+++
Perfenazina	+++	++	+	++
Pimozida	+++	+	+	++
Antipsicóticos atípicos				
Aripiprazol	+++	+	—	+
Clozapina	+	+++	+++	—
Olanzapina	++	+	+(+)	++
Quetiapina	+	+++	++	+
Risperidona	+++	++	+++	++
Sulpirida	+	+	+	++
Ziprasidona	++	+(+)	+	(+)

La *discinesia tardía* aparece en general tras varios meses o años de tratamiento; a diferencia de las reacciones anteriores, empeora al reducir o tratar de suspender el tratamiento o al añadir fármacos anticolinérgicos, mientras que mejora de forma temporal al incrementar la dosis de neuroléptico. Se manifiesta de forma muy variada: movimientos bucolinguofaciales, movimientos coreicos de cuello, tronco o extremidades, de intensidad y combinaciones muy variables. Por las características señaladas, ha sido considerado un cuadro característico de hiperactividad dopaminérgica en el eje nigroestriado, consecuencia del desarrollo de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos (v. apartado 3.1), pero ciertos datos de naturaleza clínica y experimental no encajan del todo con esta hipótesis.

La discinesia se manifiesta a veces en la evolución natural de la esquizofrenia no tratada con neurolépticos; el síndrome aparece con frecuencia de manera muy tardía, a pesar de que la hipersensibilidad de receptores se aprecia ya en las primeras semanas de tratamiento; sólo el 20% de los pacientes desarrolla el cuadro, aunque la hipersensibilidad en animales aparece de modo constante; en el 40% de los pacientes el síndrome continúa meses después de retirar la medicación, aun cuando la hipersensibilidad desaparece. Por todo ello, no se descarta la posibilidad de que en la patogenia intervengan factores adicionales, como la reducción de la actividad GABA originada en el estriado o cambios en la actividad de otros sistemas neuroquímicos, o incluso que participen modificaciones estructurales propias de la misma enfermedad esquizofrénica.

El tratamiento de la discinesia tardía es muy difícil. No es recomendable incrementar la dosis de neuroléptico, pero está indicada su sustitución por la clozapina. El mejor método es prevenir su aparición, limitando la dosificación de neurolépticos a los mínimos requeridos para un control suficiente de la enfermedad esquizofrénica.

El *síndrome neuroléptico maligno* es una infrecuente y grave reacción que aparece con dosis muy elevadas de neurolépticos potentes. Se caracteriza por un estado de catatonía, inestabilidad del pulso y de la presión arterial, estupor, hipertermia y a veces mioglobinemia. Recuerda el cuadro de la hipertermia maligna (v. cap. 28) e incluso a veces es tratado con dantroleno, pero no parece que haya alteraciones en el metabolismo del calcio del músculo esquelético, como en aquel caso. La mortalidad es elevada (10%) y requiere fundamentalmente un tratamiento de apoyo sintomático, administración de un agonista dopaminérgico (bromocriptina, 30 mg/día) y dantroleno (400 mg/día).

5.3. Reacciones cardiovasculares

Aparte de la hipotensión postural, secundaria al bloqueo α-adrenérgico, pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas inespecíficas descritas, sobre todo, en el tratamiento con algunas fenotiazinas, en particular la tioridazina: prolongación de la repolarización ventricular con alargamiento del espacio QT, ensanchamiento, aplanamiento o inversión de la onda T, T bicúspide y onda U. En general, estas alteraciones son reversibles con potasio. No se sabe en qué grado estas alteraciones son responsables de algunas muertes súbitas ocurridas en personas que tomaban fenotiazina.

5.4. Reacciones alérgicas, dérmicas y pigmentarias

Las fenotiazinas, en particular la clorpromazina, pueden desarrollar ictericia colestásica de carácter alérgico, con una frecuencia inferior al 0,5%, que aparece dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y es de curso benigno. En ocasiones puede haber agranulocitosis, más frecuente con la clozapina, la tioridazina y la clorpromazina. Se observan también reacciones alérgicas en la piel en forma de fotosensibilidad. Estas reacciones no deben confundirse con la coloración azul grisácea que puede aparecer en las zonas de la piel expuesta a la luz durante el tratamiento crónico con fenotiazinas, y que se debe al depósito de gránulos pigmentarios marrones, relacionados con la melanina. Estos depósitos pueden aparecer también en el área subcapsular anterior y en la corteza anterior del cristalino y en la superficie posterior de la córnea. La retinopatía pigmentaria es propia de la tioridazina a dosis mayores de 0,8-1 g/día.

5.5. Alteraciones endocrinas

Como consecuencia de las acciones descritas en el apartado 4.2, producen aumento de peso, impotencia, reducción de la libido, pérdida de eyaculación, ginecomastia con galactorrea o sin ella, amenorrea e irregularidades menstruales.

6. Interacciones

a) De carácter farmacodinámico: potencian la acción de otros depresores centrales, como opioides, ansiolíticos, hipnóticos, anestésicos y alcohol. Por su capacidad de bloquear receptores colinérgicos y adrenérgicos, antagonizan la acción de los fármacos que actúan como agonistas en estos receptores y aumentan la acción de los respectivos antagonistas. Esto tiene particular importancia en los ancianos, en los que un bloqueo adrenérgico y colinérgico excesivo provoca abundantes complicaciones, sobre todo cardiovasculares y neurológicas.

b) De carácter farmacocinético: por su actividad anticolinérgica pueden retrasar el vaciado gástrico y la absorción de otros fármacos. Inversamente, los antiácidos pueden alterar la absorción de los neurolépticos.

III. PROPIEDADES DIFERENCIALES

A. NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

Aunque los neurolépticos típicos varían en el perfil de sus reacciones adversas y, por lo tanto, de su tolerabilidad

(tabla 31-3), su eficacia clínica es muy similar. Ocasionalmente, si uno falla puede haber buena respuesta a otro. Este grupo de neurolépticos muestra su máxima eficacia sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia y reduce la tasa de recaídas, pero hay un 30% de pacientes en quienes la exacerbación aguda de los síntomas responde mal y un 50% en los que la mejoría es sólo parcial. La respuesta de los síntomas negativos, de las alteraciones de humor y de los síntomas cognitivos suele ser pobre, lo que obliga a recurrir a los neurolépticos atípicos (v. más adelante). El incremento de dosis que sería necesaria puede ir en detrimento de la calidad de vida debido a la incidencia de reacciones adversas.

1. Fenotiazinas y tioxantenos

Entre las que poseen radical *alifático* destaca la **clorpromazina,** primer fármaco que mostró tener eficacia clínica neuroléptica. Presentan menor potencia antipsicótica (en función de la dosis) y mayor capacidad de producir bloqueo α-adrenérgico, colinérgico e histamínico, y sedación. De las *piperidínicas* destacan la **tioridazina,** por su menor inducción de reacciones extrapiramidales, por no tener actividad antiemética y producir sedación e hipotensión, y la **metopimazina,** que tiene acción antiemética, pero no es útil como antipsicótico. Las *piperazínicas* se caracterizan por su gran potencia, provocan poca sedación, pero con frecuencia causan reacciones extrapiramidales.

Los *tioxantenos* son derivados de las fenotiazinas y no ofrecen especiales ventajas sobre las fenotiazinas. En España, sólo se utiliza el **zuclopentixol** o *cis*(Z)-clopentixol por vía oral o por vía parenteral; dentro de esta última hay una forma *depot* (enantato). Fuera de España se utilizan también el clorprotixeno y el tiotixeno. La biodisponibilidad media del zuclopentixol es del 50%; se elimina por metabolización hepática con una semivida de 15-25 h.

La absorción por vía oral no es muy rápida ($t_{máx}$ de 2-4 h) y la biodisponibilidad es del 30-35% debido al fenómeno de primer paso (tabla 31-4); de ahí que existan grandes variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas alcanzadas, hasta de 20 veces. Por su alta liposolubilidad atraviesan bien la barrera hematoencefálica; la distribución dentro del cerebro puede variar de un producto a otro, lo que quizá contribuye a la diferenciación de algunas acciones farmacológicas. Se fijan mucho a proteínas plasmáticas y tisulares. La eliminación se produce casi exclusivamente por metabolización hepática, que origina numerosos metabolitos; las principales modificaciones tienen lugar tanto en los anillos como en la cadena lateral: desmetilación, sulfoxidación, hidroxilación, O-metilación, N-oxidación, desalquilación de la cadena lateral; los derivados fenólicos se conjugan con ácido glucurónico o con sulfato. Algunos metabolitos pueden mostrar actividad, como al parecer ocurre en el caso de la clorpromazina (7-hidroxiclorpromazina), la tioridazina (mesoridazina y metabolitos sulfonados) y la levomepromazina. Las semividas son, en general, largas, por lo que tardan unos 4-7 días en alcanzar el nivel estable.

En cuanto a las reacciones adversas, es válido lo descrito en el apartado II, 5, teniendo en cuenta que, debido al mayor uso durante años de la clorpromazina, muchas de las reacciones alérgicas se refieren particularmente a ella.

Tabla 31-4. Características farmacocinéticas y dosificación de los principales antipsicóticos

	$t_{máx}$	Biodisponibilidad (%)	$T_{1/2}$ (h)	V_d (L/kg)	Eliminación urinaria (%)	Dosis media diaria (mg)	Intervalo terapéutico (ng/mL)
Antipsicóticos típicos							
Clorpromazina	2-4	25-65	12-36[a]	10-35	< 6	200-800	50-300
Flufenazina[b]	2-5	10-50	8-32	5-60		5-65	0,2-2
Haloperidol[b]	3-6	40-80	15-30[a]	15-20	< 3	5-32	5-20
Loxapina	1-2	80	4-12			60-120	
Perfenazina[b]	3-5	60-80	10-20[a]	10-36		8-64	
Pimozida	4-8	15-25	30-150	20-40	< 1	9-20	
Zuclopentixol[b]	3-5	40-60	15-25			10-50	6-30
Antipsicóticos atípicos							
Aripiprazol	2-4	87	75/146[a,c]	5	< 5	15	
Clozapina	1-6	30-50	9-17	4-8		200-600	350-600
Olanzapina	5-8	60-80	33	10-22		5-20	20-50
Quetiapina	1-2	9	7	10	< 5	300-450	70-170
Risperidona[b]	2	66-82	3/22[a,c]	1-2	70	2-8	20-60
Sulpirida	2-6	15-65	6-15	3	30-50	800-1600	
Ziprasidona	2-5	80	6,6[a]	1,1	< 5	80-160	

[a] Algunos metabolitos son activos.
[b] Datos de las formas de acción prolongada en la tabla 31-6.
[c] Metabolizadores rápidos/lentos.

2. Butirofenonas y difenilbutilpiperidinas

De las primeras destacan el **haloperidol** en la clínica psiquiátrica y el **droperidol** en anestesia, y de las segundas, la **pimozida**. El haloperidol es el neuroléptico más empleado en la actualidad, y figura como prototipo en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Esto se debe, probablemente, a su elevada potencia antipsicótica y antiemética y a su escasa capacidad de producir sedación y signos de bloqueo α-adrenérgico; ambos factores contribuyen a que el índice terapéutico sea muy alto y puedan administrarse, si es preciso, dosis muy elevadas en períodos cortos de tiempo. Causa, sin embargo, abundantes reacciones extrapiramidales (tabla 31-3); su actividad anticolinérgica es algo inferior a la de las fenotiazinas. La pimozida se emplea principalmente en tratamientos prolongados.

El haloperidol se absorbe por vía oral mejor que la clorpromazina, con una biodisponibilidad del 60-65% (tabla 31-4); el $t_{máx}$ por vía oral es de 1,5 a 3 h y por vía intramuscular (muy utilizada) de 35 min. Se metaboliza abundantemente mediante dos mecanismos: N-desalquilación microsómica (dependiente del citocromo P-450), con rotura de un enlace C-N y formación de dos productos inactivos, y reducción en haloperidol reducido cuya actividad es el 25% de la del producto original. La semivida es de 18-24 h. Existe una gran variabilidad interindividual en las concentraciones que se alcanzan, si bien la variabilidad intraindividual es muy pequeña. Los niveles terapéuticos se encuentran entre 5 y 20 µg/L.

El decanoato de haloperidol es una forma *retard* de muy lenta absorción, hasta el punto de que la semivida de eliminación depende de la constante de absorción.

El metabolismo microsómico del haloperidol es inducido por la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital, la rifampicina y el tabaco, por lo que estos productos aceleran el aclaramiento y reducen las concentraciones. No parece que el litio interactúe con el haloperidol.

B. NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

El grupo se inicia con la introducción de la clozapina que, al igual que los neurolépticos típicos, inhibe la respuesta de evitación condicionada en animales y bloquea la hiperactividad causada por agonistas dopaminérgicos (índices de la potencia antiesquizofrénica), pero, a diferencia de los típicos, o no produce catalepsia (que es un índice preciso de la capacidad de producir síntomas extrapiramidales en la especie humana), o lo hace a dosis muy superiores a las necesarias para producir los efectos citados. Tras la clozapina, el grupo se extiende con matices a otros fármacos de diversas familias químicas; risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, iloperidona, etc. En el apartado II, 3.2 se explican sus nuevas aportaciones en términos de mecanismos de acción, lo cual repercute en su perfil clínico (tabla 31-5).

El elemento común a todos ellos es su menor propensión a provocar síntomas extrapiramidales. Esto ofrece la posibilidad de administrar dosis más altas con menos riesgo, con lo que aumentará su eficacia, reducirá el rechazo y aumentará el cumplimiento terapéutico del paciente. Así se explica en parte la superioridad de los atípicos sobre los típicos, de modo que el fracaso de los segundos puede ser subsanado por los primeros. Además, junto con ello, es de destacar la posibilidad de que mejoren más específicamente los síntomas negativos y depresivos y, en menor grado, los cognitivos. Sin embargo, debe tenerse presente que estas ventajas aparecen con mayor claridad en el caso de la clozapina (recuérdese su acción más específica en la corteza prefrontal), y no son tan evidentes siempre con los demás neurolépticos atípicos. El perfil farmacológico e iatrogénico puede ser más variable entre ellos.

1. Clozapina

Es una dibenzodiazepina, neuroléptico de amplio espectro con una afinidad relativamente débil por los receptores D_1 y D_2, mayor afinidad por D_4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_6, 5-HT_7 (tabla 31-2), α_1 y α_2-adrenoceptores, muscarínicos y H_1. Presenta mayor selectividad de bloqueo mesolímbico que nigroestriado, de forma que apenas afecta la actividad de esta última vía y ni siquiera produce en ella, en administración crónica, el característico aumento de receptores D_2. Los estudios de PET en la especie humana muestran en general niveles bajos de ocupación de receptores D_2 si se compara con los neurolépticos clásicos,

Tabla 31-5. Perfil clínico de los antipsicóticos atípicos

	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona
Síntomas psicóticos	+++	+++?	+++?	++	++
Síntomas negativos	+	+	+	+	+
Síntomas cognitivos	++?	++?	++?	?	?
Síntomas humor	+++	++	+++?	++?	++?
Síntomas refractarios	+++	+++?	+++?	++?	++?
Extrapiramidalismo	—	++	+	—	+
Discinesia tardía	—	+	?	?	?
Aumento prolactina	—	+++	—	—	—

+ a +++: actividad; —: débil actividad; ?: actividad cuestionable o desconocida.
Según Miyamoto et al., 2002.

y una elevada ocupación de receptores D_1. Esto explica la relación tan favorable en animales entre la dosis antievitación y la dosis cataléptica, claramente indicadora de su escasa o nula capacidad para provocar reacciones extrapiramidales agudas y discinesia tardía. Eleva poco o nada el nivel de prolactina.

Su ventaja, sin embargo, alcanza a otros aspectos del tratamiento de la esquizofrenia: la capacidad de mejorar los síntomas más negativos, los cuadros rebeldes a otros antiesquizofrénicos (mejora el 60% de los pacientes que no responden a los típicos) y aspectos importantes de la vida ordinaria. Mejora ciertos aspectos cognitivos (fluidez verbal, recuerdo inmediato y diferido) y otras funciones del lóbulo frontal, pero esta mejoría tarda a veces algunos meses en consolidarse (tabla 31-5). Los mecanismos se explican extensamente en el apartado II, 3.2.

Su biodisponibilidad es del 27-50%, debido a su intenso metabolismo primer paso; se fija a proteínas plasmáticas en un 95% (glucoproteína ácida α_1) y se metaboliza ampliamente por N-oxidación y N-desmetilación mediante CYP1A2, CYP3A4 y, en menor grado, CYP2D6. Existe una gran variabilidad interindividual en la relación entre dosis y concentración plasmática debido a que CYP1A2 es también muy variable, lo que indica la necesidad de recurrir a la monitorización de las concentraciones plasmáticas cuando se desea asegurar la presencia de niveles terapéuticos que están establecidos en 350-600 ng/mL. La semivida de eliminación es de 9-17 h, y tarda entre 7 y 10 días en alcanzar niveles estables.

Buena parte de las reacciones adversas derivan de su perfil farmacológico. Puede producir molestias gastrointestinales, taquicardia por bloqueo vagal y, a veces, por la ligera hipotensión, incontinencia o enuresis (16%) por sobreflujo secundario a la retención vesical. Aunque a veces produce sequedad de boca, es sorprendente la frecuencia con que produce hipersalivación y sialorrea por mecanismos no conocidos. Puede favorecer el aumento de peso, pero a veces lo reduce. De forma ocasional provoca disfunción sexual y menstrual, pero en mucho menor grado que las fenotiazinas, ya que no afecta la prolactina. Ocasiona sedación, pero no provoca reacciones extrapiramidales ni discinesia tardía. En el 23-34% produce modificaciones en el electroencefalograma, porcentaje superior al de otros antipsicóticos; con dosis altas, el riesgo de provocar crisis convulsivas es también superior al de otros neurolépticos.

La mayor preocupación es la producción de agranulocitosis, con un riesgo acumulado del 0,7% en el primer año y del 0,8-0,9% en el segundo. El 80% de los casos ocurren en los primeros 3 meses, y el riesgo máximo aparece durante el tercer mes; es reversible al suspender la medicación y parece que responde al estimulante de colonias granulocíticas (filgrastim, v. cap. 46). La causa puede ser alérgica y es de difícil previsión. En la actualidad se recomienda hacer recuento semanal durante los primeros meses y cada mes a partir del primer año; pasados 2 años ya no aparece el cuadro. Se ha descrito también la aparición de eosinofilia y de leucopenia.

Conviene empezar la dosificación de forma gradual para mejorar la tolerabilidad. Se inicia con 25-75 mg/día divididos en dos o tres tomas, seguidas de incrementos de 25 a 50 mg/día hasta llegar, en el curso de 2 semanas, a la dosis de 300-450 mg/día; en ocasiones se ha llegado a los 900 mg/día.

2. Risperidona

Es un derivado benzisoxazol con muy alta afinidad por los receptores D_2, superior a D_1, pero sobre todo con una aún mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A}. Se asocia también a 5-HT_7, α_1 y α_2. Por el bloqueo D_2 incrementa la prolactina en función de la dosis. A diferencia de la clozapina, no genera Fos en la corteza prefrontal.

Se absorbe con rapidez por vía oral. Se metaboliza abundantemente en 9-hidroxirisperidona, que es tan activa como el fármaco original, por acción de CYP2D6 y, en menor grado, CYP3A4. La actividad final, por tanto, es el resultado de la suma de ambos productos. Como la activación de CYP2D6 depende de factores genéticos, la semivida de eliminación de la risperidona es de 3 h en los metabolizadores rápidos y de 22 h en los lentos; la de la hidroxirisperidona es de 22 h en ambos grupos. No se ha establecido todavía el valor de la monitorización de las concentraciones plasmáticas; el intervalo terapéutico es de 20-60 ng/mL; por encima de 74 ng/mL se aprecian ya efectos extrapiramidales. Tanto la risperidona como su metabolito se excretan por el riñón en un 40%.

La dosis recomendable es de 2-8 mg/día; a esta dosis, la incidencia de reacciones extrapiramidales es muy baja, claramente inferior a la del haloperidol, pero por encima de ella la incidencia aumenta claramente. Puede producir astenia, sedación, problemas de acomodación, mareo ortostático, palpitaciones, taquicardia, aumento de peso y disfunción sexual en el hombre. Se ha descrito algún caso de hipertermia neuroléptica maligna. En caso de insuficiencia renal y en el anciano disminuye el aclaramiento del metabolito activo, por lo que conviene reducir la dosis. Existe una forma intramuscular de liberación retardada; la primera inyección tarda 3 semanas en ser liberada (tabla 31-6).

Tabla 31-6. Características farmacocinéticas de los neurolépticos de acción prolongada

	$t_{máx}$ (días)	$t_{1/2}$ (días) una dosis	$t_{1/2}$ (días) varias dosis	Dosis (mg) e intervalos (semanas)
Flufenazina, decanoato	0,3-1,5	6-9	14	12,5-100 (1-4)
Flufenazina, enantato	2-3	3-4		12,5-100 (1-4)
Flupentixol, decanoato	7	8	17	10-50 (2-4)
Fluspirileno	2	7		2-6 (1)
Haloperidol, decanoato	3-9		21	20-400 (4)
Penfluridol	0,5	2-10		20-200 (1)
Perfenazina, enantato	2-3		4-6	25-200 (1-2)
Pipotiazina, palmitato				50-600 (4)
Pipotiazina, undecilinato				100-450 (1-20)
Risperidona	28-42			25-50 (2)
Zuclopentixol, decanoato	4-7		19	50-600 (1-4)

3. Olanzapina

Es una tienobenzodiazepina que presenta un amplio espectro de afinidad por receptores: D_2, D_3, D_4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_6, H_1, α_1 y muscarínicos. Al igual que la clozapina tiene mayor afinidad por 5-HT_{2A} que por D_2, pero en cambio no tiene afinidad por 5-HT_{1A} ni por α_2 (tabla 31-2). En conjunto, su actividad bloqueadora D_2 es mayor en el sistema mesolímbico que en el nigroestriado.

La olanzapina controla los síntomas positivos de la esquizofrenia, mejora algunos de los negativos, no suele mejorar los cognitivos, eleva poco las concentraciones de prolactina y produce claramente menos efectos extrapiramidales que los típicos (tabla 31-5).

Aunque se absorbe bien por vía oral, su biodisponibilidad es de alrededor del 60% por su metabolismo primer paso. Sus principales metabolitos son glucurónidos inactivos y, en menor grado, es desmetilado por CYP1A2. Fumadores y hombres muestran un aclaramiento mayor que mujeres y no fumadores, respectivamente. La $t_{1/2}$ de eliminación es de unas 36 h. Existe una buena correlación entre nivel y efecto, y una alta variabilidad interindividual entre dosis y nivel, por lo que está justificada la monitorización de las concentraciones plasmáticas; el intervalo óptimo está en 20-50 ng/mL.

Se inicia el tratamiento con 5-10 mg/día (1-5 mg en ancianos), y se puede incrementar hasta los 10-20 mg/día.

4. Quetiapina

Es una dibenzotiazepina con similar afinidad por los receptores 5-HT_2 y D_2, así como por los H_1 y α_1; su afinidad por los muscarínicos es escasa. Su perfil clínico es similar al de los demás fármacos atípicos. Tiene baja biodisponibilidad (9%) debido al intenso metabolismo de primer paso, principalmente por CYP3A4. Los principales efectos secundarios son la sedación, la hipotensión ortostática, el aumento de peso, una ligera y reversible leucopenia, y la reducción de T_3 y T_4, también reversible.

Se inicia el tratamiento con una dosis de 25 mg cada 12 h, aumentando en otros 25 mg cada 12 h cada día durante los primeros 4 días. Posteriormente se llega a los 300-450 mg/día, e incluso hasta los 750 mg/día. El intervalo terapéutico recomendado es de 70-170 ng/mL.

5. Ziprasidona

Es un derivado indólico con afinidad por un amplio número de receptores, cuyo perfil se muestra en la tabla 31-3. Antagoniza los receptores dopaminérgicos y 5-HT_{2A}, pero no afecta a los α_2 y los M_1; es agonista parcial en 5-HT_1. Inhibe el transportador de noradrenalina y serotonina, por lo que puede mostrar una cierta acción antidepresiva y ansiolítica.

Se absorbe bien por vía oral y mejora la absorción asociada a alimentos. Se metaboliza en su mayor parte, siendo su principal metabolito la S-metildihidroziprasodina. La semivida de eliminación es de 6,6 h.

Puede producir somnolencia, síntomas extrapiramidales, aumento temporal de prolactina, hipotensión ortostática. Tanto el fármaco como sus metabolitos pueden aumentar el intervalo QT_c.

6. Aripiprazol

Se distingue de los demás neurolépticos en que se comporta como agonista parcial de los receptores D_1 y D_2; eso significa que actuará como agonista o como antagonista en función de la presencia de dopamina endógena en el entorno del receptor. Si los síntomas positivos de la esquizofrenia están relacionados con la hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico, el aripiprazol se comportará como antagonista y los controlará. Si los síntomas negativos son consecuencia de la hipoactividad del sistema dopaminérgico mesocortical, el fármaco actuará como agonista y activará el sistema reduciendo dichos síntomas. Por eso ha sido denominado «estabilizador del sistema dopaminérgico». Aunque llega a ocupar el 90% de los receptores D_2 estriatales, no suele originar efectos extrapiramidales, quizá por esa acción de agonista parcial que evita un bloqueo completo. No afecta a los receptores muscarínicos.

Se absorbe con facilidad y se une a proteínas plasmáticas en un 99%. Se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4 y CYP2D6; el metabolito deshidroaripiprazol es también activo. La semivida de eliminación es de 76 h en los metabolizadores rápidos del CYP2D6, y de 146 h para los lentos.

7. Benzamidas sustituidas

La **sulpirida** fue la primera benzamida utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia, destacando desde el principio por su menor incidencia de reacciones extrapiramidales, como corresponde a su favorable relación entre dosis antievitación y dosis cataléptica (v. anteriormente). Su afinidad se limita a los receptores D_2 y D_3. En la clínica humana muestra eficacia antiesquizofrénica con escasa acción sedante o vegetativa, menor incidencia de efectos extrapiramidales que los neurolépticos típicos y baja incidencia de discinesia tardía.

La **tiaprida** también presenta afinidad D_2, pero poca actividad antipsicótica; aplaca la conducta agitada y la hiperactividad psicomotora. Al igual que la sulpirida, tiene actividad antiemética.

Todas ellas se absorben bien por vía oral con biodisponibilidad superior al 80%. La semivida de la sulpirida es de 6-8 h y de 4 h la de la tiaprida. Se eliminan por orina en forma activa en proporción variable (10-40%). En el caso de la sulpirida, el aclaramiento disminuye en proporción al de la creatinina, por lo que es necesario reducir la dosis entre el 35 y el 70% según el grado de hipofunción renal. Las dosis iniciales son de 300 mg/día y se incrementan de forma paulatina pudiendo llegar a los 1.500-2.000 mg/día de sulpirida.

La **amisulprida** a dosis bajas bloquea los autorreceptores D_2/D_3 a nivel presináptico, promoviendo así la liberación de dopamina; a dosis altas bloquea los receptores postsinápticos. Presenta mayor afinidad por los receptores en estructuras límbicas que en las nigroestriatales. El índice de ocupación de receptores D_2 en el estriado (medido por PET) aumenta del 14% con dosis de 50-100 mg/día al 70-80% con

600-900 mg/día y al 85% con 1.100 mg/día. No muestra especial afinidad por otros tipos de receptores. Su biodisponibilidad es del 50%. Es escasamente metabolizada y se elimina principalmente por el riñón, con una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 12 h.

8. Neurolépticos de acción prolongada

En su mayoría se forman por esterificación de su grupo hidroxilo con un ácido graso de cadena larga; los ésteres se disuelven después en distintos tipos de aceite vegetal y se administran por vía intramuscular (formas *depot*). Aunque a nivel mundial se dispone de muchos preparados de acción prolongada, en España se utilizan el decanoato de zuclopentixol, el decanoato de flufenazina y el palmitato de pipotiazina.

La peculiaridad de los ésteres reside en sus características cinéticas: la velocidad de absorción es más lenta que la de eliminación (tabla 31-6). Las consecuencias de esta propiedad son: *a)* el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática estable depende de la constante de absorción y puede tardar días o semanas en conseguirse; *b)* la concentración plasmática estable continúa siendo función de la velocidad de eliminación, y *c)* la larga semivida, sobre todo después de varias dosis, determina que los efectos persistan durante mucho tiempo después de suspendida la medicación; esto tiene importancia para valorar las reacciones adversas. Como los niveles estables son bajos, las formas *depot* sólo sirven como terapia de mantenimiento; nunca se deberá iniciar con ellas un tratamiento.

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Esquizofrenia

La acción beneficiosa de los neurolépticos está fuera de toda duda, si bien su eficacia varía según la naturaleza del trastorno, las características del fármaco y la tolerabilidad del paciente. La mejoría se instaura lentamente en el curso de las primeras 6 semanas, al cabo de las cuales se suele conseguir de dos terceras a tres cuartas partes de lo que será el efecto máximo; a continuación, la mejoría continúa durante unos 5-6 meses.

En relación con los fármacos, son varios los factores que deben considerarse: la baja o alta potencia, la necesidad o no de producir sedación inicialmente, la probabilidad de que produzcan reacciones extrapiramidales agudas, o síntomas vegetativos, la necesidad de actuar sobre síntomas negativos y la resistencia a otros neurolépticos previamente administrados.

En el primer episodio suele haber una alta tasa de buena respuesta, más para los síntomas positivos que para los negativos, que puede alcanzar al 80% de los pacientes, aunque las estadísticas son muy variables.

Hasta hace unos años, el haloperidol ha sido, con mucho, el neuroléptico más utilizado, pero su empleo ha sido crecientemente sustituido por los neurolépticos atípicos que, en conjunto, presentan menos riesgo de provocar cuadros extrapiramidales y muestran una cierta mejor respuesta a los síntomas negativos, si bien no siempre ocurre así. Esto mismo ha supuesto un incremento en el cumplimiento terapéutico de los pacientes, que probablemente toleran mejor la medicación, se sienten mejor y mantienen el tratamiento con mayor seguridad y confianza. El índice de pobre cumplimiento llegó a alcanzar más del 50% de los pacientes sometidos a tratamiento con neurolépticos típicos. Esto tiene gran importancia dada la necesidad de mantener el tratamiento durante, al menos, 1 año para evitar las recaídas que, sin mantenimiento, han llegado a alcanzar la tasa del 68%. De los datos disponibles, el índice de recaídas cuando hay tratamiento de mantenimiento es algo inferior con los neurolépticos atípicos que con los típicos, si bien no se sabe todavía si todos los atípicos son igual de eficaces para evitar las recaídas.

Para el tratamiento de los síntomas negativos y del deterioro de los cognitivos, se considera que la clozapina es el mejor neuroléptico, superior a los demás atípicos, pero su eficacia no es constante. En ocasiones se ha añadido algún antidepresivo inhibidor selectivo de la captación de serotonina, con eficacia muy variable. Se está ensayando también la posibilidad de incrementar la transmisión glutamatérgica en el receptor NMDA, en su sitio de glicina, por ejemplo con D-serina, a la vista del posible papel de esta neurotransmisión en la patogenia de la esquizofrenia (v. apartado I, 3).

La velocidad de recuperación no es idéntica para todos los síntomas sino que va por fases: primero suele disminuir la hiperexcitabilidad o el retraimiento, la hostilidad, la irritabilidad y la suspicacia mejora la participación en actividades comunes. Después aumenta la sociabilidad y, finalmente, remiten las anomalías de la ideación. Una vez que la sintomatología aguda ha remitido por completo, se debe continuar con *dosis de mantenimiento* por espacio de 6-12 meses como mínimo. Este mantenimiento es difícil porque presenta dos aspectos que pueden ser contradictorios. Por una parte está comprobado que es el mejor modo de evitar una recaída y por el otro se desea conseguir la máxima calidad de vida, libre de los inconvenientes de la medicación. Encontrar la dosis que equilibre ambos aspectos es todo un reto para el médico. Las dosis de mantenimiento son inferiores a las del tratamiento agudo, pero no deben ser tan bajas que resulten inútiles.

Los *preparados de acción prolongada* adquieren un valor especial, pues soslayan algunos de los inconvenientes que contribuyen a reducir el cumplimiento del paciente. Será preciso un primer período de estrecha vigilancia para conseguir la dosis equivalente a la que el paciente estaba tomando a diario por vía oral; para ello debe tenerse en cuenta que por un lado hay que aumentarla, ya que aumenta el intervalo entre dosis, y por el otro hay que reducirla porque disminuye el efecto primer paso hepático. Existen normas de conversión para cada preparado.

En caso de fracaso terapéutico en presencia de un buen cumplimiento, el fármaco de elección es la clozapina. La combinación de neurolépticos ha sido sistemáticamente proscrita durante años sobre la base de que todos tienen un mismo mecanismo de acción. Sin embargo, la aparición de los atípicos con perfiles diferentes de afinidad por recepto-

res sugiere la posibilidad de que la combinación de dos neurolépticos con perfil diferente puedan mejorar la eficacia sin incrementar la toxicidad. Algunos trabajos parecen demostrar que esto, en efecto, es posible.

La *monitorización de las concentraciones plasmáticas* ayuda a conseguir mayor eficacia en la terapéutica antipsicótica, aunque todavía hay alguna incertidumbre sobre los intervalos más adecuados del nivel. Para la clorpromazina y haloperidol parece que existe una ventana terapéutica, con pérdida de eficacia si las concentraciones son muy bajas o muy elevadas. En la tabla 31-4 se indica el intervalo terapéutico de las concentraciones plasmáticas más aceptadas para algunos antipsicóticos.

2. Psicosis tóxicas y síndrome postalcohol

Son producidas por agentes químicos: anfetaminas, alucinógenos, anticolinérgicos a dosis tóxicas, etc. En general requieren un fuerte apoyo psicoterapéutico; los neurolépticos son particularmente útiles en el tratamiento de las psicosis anfetamínicas y cocaínicas (v. cap. 33).

En las reacciones propias de la retirada del alcohol (astenia, ansiedad, temblor, insomnio, cambios de humor y otros síntomas neuropsiquiátricos), los neurolépticos pueden ser útiles. La benzamida tiaprida, a la dosis diaria de 300-900 mg en tres tomas, puede ser particularmente útil por carecer de otros efectos vegetativos y no producir reacciones extrapiramidales.

3. Demencias y estados de agitación

En la demencia senil hay una prevalencia de alucinaciones y pensamiento delirante del orden del 30%. En el contexto de la demencia, los síntomas psicóticos y la agresividad conllevan a veces una grave discapacidad y una fuerte sobrecarga para el personal cuidador. No es fácil valorar la eficacia de los antipsicóticos en estas condiciones, si reducen la agitación de forma inespecífica o si suprimen las alucinaciones y el pensamiento delirante. La eficacia de los antipsicóticos es parcial: puede mejorar la agitación en un 50%, pero otros ancianos se deterioran aún más.

Habrá que valorar la posibilidad de que introduzcan reacciones adversas peligrosas para el anciano (hipotensión, acción anticolinérgica y reacciones extrapiramidales). Pueden ser útiles las benzamidas.

En ciertos *cuadros terminales,* preagónicos o agónicos, que cursan con agitación, con o sin dolor, la aplicación de un neuroléptico por vía parenteral, asociado si es preciso a un opioide, proporciona sosiego y alivio, aunque puede conllevar la desaferentización completa por parte del paciente, de la que la familia y el propio paciente (si ha lugar) deberán ser informados de forma responsable.

4. Otras aplicaciones psiquiátricas

En los estados de *manía* y en algunas formas *depresivas* son necesarios los antidepresivos y antimaníacos (v. cap. 32). En la *ansiedad* no deben ser utilizados, en principio, salvo que se trate de casos de extraordinaria dureza o que acompañe cuadros psicóticos.

5. Otras aplicaciones no psiquiátricas

Numerosos *síndromes extrapiramidales* al parecer cursan con hiperactividad dopaminérgica como causa primaria o secundaria: ciertas discinesias, coreas, etc. Su tratamiento se contempla en el capítulo 30.

Para las *náuseas* y los *vómitos,* véase capítulo 43. Para la *neuroleptoanestesia,* véase capítulo 28. En la *tos* se han empleado algunas fenotiazinas, como el dimetoxanato, la alimemazina y el pipazetato, o tioxantenos, como el meprotixol y el primitixeno; su eficacia es variada, y puesto que pueden ejercer algunas acciones neurolépticas, es preferible utilizarlos cuando hayan fallado los antitusígenos más clásicos. En la tos resistente o maligna, la acción del opioide puede ser potenciada con dosis pequeñas de neurolépticos, a costa de una mayor depresión respiratoria. En *dolores crónicos* se utiliza en ocasiones la **levomepromazina,** en general asociada a un antidepresivo tricíclico (clorimipramina y amitriptilina). En el *hipo* pertinaz se utiliza clorpromazina y, si no resulta eficaz, baclofeno (v. cap. 30).

BIBLIOGRAFÍA

Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine. An updated review of its use in the management of schizophrenia. Drugs. 2001;61:111-61.

Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science. 1976;192:481-3.

Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. Drugs. 1994;47:741-73.

Davis JM, Chen N, Glick ID, et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:553-64.

Deutch AY. Sites and mechanisms of action of antipsychotic drugs as revealed by immediate-early gene expression. En: Csernansky JG, editor. Antipsychotics (Handbook of experimental pharmacology, vol. 120). Heidelberg: Springer; 1996.

Dhal SG. Plasma levels monitoring of antipsychotic drugs: clinical utility. Clin Pharmacokinet. 1986;11:36-61.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland: Sinauer Associates; 1997.

Froemming JS, Francis Lam YW, Jan MW, Davis CM. Pharmacokinetics of haloperidol. Clin Pharmacokinet. 1989;17:396-423.

Gonzalez-Maeso J, Ang RL, Yuen T, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature. 2008;452:93-7.

Grant S, Fitton A. Risperidone. Drugs. 1994;48:253-73.

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizoprenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry. 2005;10:40-68.

Hartman D, Monsma F, Civelli O. Interaction of antipsychotic drugs with dopamine receptor subtypes. En: Csernansky JG, editor. Antipsychotics (Handbook of experimental pharmacology, vol. 120). Heidelberg: Springer; 1996.

Hill JJ, Hashimoto T, Lewis DA. Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Mol Psychiatry. 2006;11:557-66.

Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. Schizophrenia: New pathological insights and therapies. Annu Rev Med. 2007;58:49-61.

Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. Pharmacol Ther. 2003;97:153-79.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:361-70.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Eng J Med. 2005;353:1209-23.

Mauri MC, Valonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics. Clin Pharmacokinet. 2007;46:359-88.

Meltzer HY. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology; the fifth generation of progress. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA. Therapeutics of schizophrenia. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology; the fifth generation of progress. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Peacock L, Gerlach J. Antipsychotic-induced side effects related to receptor affinity. En: Csernansky JG, editor. Antipsychotics (Handbook of experimental pharmacology, vol. 120). Heidelberg: Springer; 1996.

Pollock BG, Mulsant BH. Antipsychotics in older patients. A safety perspective. Drugs & Aging. 1995;6:312-23.

Reynolds GP. The importance of dopamine D_4 receptors in the action and development of antipsychotic agents. Drugs. 1996;51:7-11.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia Res. 2001;49:1-52.

Weinberger DR, Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology; the fifth generation of progress. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

32 Fármacos antidepresivos y antimaníacos

J. del Río y J. Flórez

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Definiciones y planteamiento general

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima en entre el 3 y el 5% y que, a lo largo de la vida, puede afectar a entre un 10 y un 20% de la población adulta, con un riesgo dos o tres veces mayor en mujeres que en hombres. En la depresión predomina una serie de síntomas, como son la pérdida del ánimo, del humor o del interés por las actividades usuales, la fatiga, los sentimientos de inutilidad, la falta de concentración, los deseos de muerte, la pérdida de apetito o de peso, el insomnio, la agitación o el retraso psicomotor, etc., acompañados de somatizaciones más o menos pronunciadas. Toda o parte de esta sintomatología depresiva forma parte, evidentemente, de manera más o menos intensa, de las fluctuaciones de humor propias de cualquier individuo. Sin embargo, cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada. El aumento de pacientes con depresión es continuo de varios años a esta parte, aunque no parece fácil delimitar con rigor si realmente van aumentando estos trastornos o se van diagnosticando cada vez más. En general, se estima que cerca del 90% de los pacientes depresivos jamás son visitados por un médico; como consecuencia de ello, no pueden ser diagnosticados y tratados. Del restante 10-12%, la gran mayoría es tratada por un médico general, y los que alguna vez en su vida acuden al psiquiatra representan un porcentaje muy bajo.

Los trastornos depresivos son muy heterogéneos y su clasificación no es fácil. De hecho, muchos consideran a la depresión más como un síndrome que como una enfermedad concreta. Se continúan utilizando las divisiones dicotómicas de depresión *reactiva* o *endógena* según se puedan identificar o no, respectivamente, las causas que han desencadenado la depresión. La división entre depresión *neurótica* o *psicótica* hace referencia, en el segundo caso, más que a la aparición de delirios o alucinaciones, al grado de gravedad e incapacitación que produce un cuadro depresivo concreto. La alternativa *primaria o secundaria* se refiere a la existencia de causas somáticas desencadenantes o no. Se distingue entre depresión *unipolar* o *bipolar* según exista sólo un síndrome depresivo o se alterne éste con fases de exaltación (manía o hipomanía). La *manía* representa casi exactamente el extremo opuesto de la depresión y se caracteriza por actitudes exultantes, entusiasmo no relacionado con las circunstancias y confianza excesiva en sí mismo. Para la clasificación de los distintos síndromes depresivos se aceptan en la actualidad en una buena medida las directrices del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-IV]) de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana, en el que se distinguen tres subtipos de depresión: trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar), trastornos ciclotímicos o distímicos y trastornos depresivos atípicos (unipolares o bipolares). Con todo, continúa existiendo bastante confusión terminológica y categorías diagnósticas como «depresión neurótica» o «depresión atípica», que son susceptibles de interpretarse de forma muy distinta.

A ello hay que sumar la estrecha relación que parece haber entre el síndrome depresivo y los estados de ansiedad, desdibujándose a veces el perfil que separa a uno y a otros. Ya en el capítulo 27 hemos señalado cómo varios cuadros incluidos en el complejo «ansiedad» son tratados y responden mejor a los fármacos antidepresivos que estudiaremos en este capítulo, y se considera seriamente la existencia de factores patogenéticos comunes, como puede ser la especial vulnerabilidad a elementos estresores que, empezando por generar un estado de ansiedad, termina por provocar el desmoronamiento vital que caracteriza a la depresión.

2. Mecanismos patogénicos

2.1. Factores genéticos en la depresión

Al igual que ocurre en otras alteraciones mentales, el esfuerzo investigador por aliviar y mejorar los síndromes depresivos va dirigido a conocer su base génica y genética, sus alteraciones macro y microestructurales en el cerebro, así como las alteraciones neuroquímicas que puedan ser causa o consecuencia de la patología de base.

La depresión es en buena parte heredable, y se considera que el 40-50% del riesgo de depresión es genético, si bien no se han identificado los genes específicos responsables. Se han aplicado las técnicas de la genética molecular al estudio de las posibles anomalías cromosómicas responsables de distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Se sabe que los lugares de restricción dentro de las cadenas del ácido desoxirribonucleico (ADN) no ocurren al azar sino que son heredados y proporcionan un medio de identificar una mutación relacionada con una enfermedad determinada.

El polimorfismo de los fragmentos de restricción permite disponer de marcadores que son utilizables para asociar un lugar de la cadena de ADN a un trastorno determinado. Estos estudios han sido aplicados a las enfermedades maníaca y depresiva (trastorno bipolar) por distintos grupos de trabajo.

Un análisis realizado en una familia de la comunidad de los Amish, grupo de gran homogeneidad genética radicado en Pensilvania, mostró que existe una secuencia en el brazo corto del cromosoma 11 que predispone al trastorno bipolar. La localización en la misma región autosómica del gen para la tirosina hidroxilasa, la enzima que determina la velocidad de síntesis de noradrenalina (v. cap. 16, I), llevó a relacionar este hallazgo con la hipótesis noradrenérgica de la depresión (v. más adelante). Sin embargo, este estudio no pudo ser replicado en investigaciones realizadas con otras familias norteamericanas o islandesas, lo que ha llevado a sugerir la posibilidad de que existan distintos genes que predisponen a la depresión. Otros estudios realizados con familias israelitas y del norte de Europa sugieren que la alteración genética en el trastorno bipolar está ligada al brazo largo del cromosoma X, lo que abunda en la posible heterogeneidad genética.

Independientemente de la dificultad que presentan estos análisis en una enfermedad como la depresión, que no puede diagnosticarse de forma objetiva, y del posible origen multifactorial de los trastornos depresivos, quizás estos análisis de ligamiento genético sirvan no sólo para confirmar la existencia, tanto tiempo perseguida, de factores genéticos en la depresión, sino que además revelen las alteraciones bioquímicas cruciales en todos o en algunos de los subtipos de esta enfermedad.

En numerosos estudios de farmacogenómica se intenta, por otra parte, caracterizar cambios en la expresión de genes que puedan estar relacionados con el origen de la depresión, en particular de genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos (v. apartado I, 2.2).

Así, se han descrito polimorfismos en genes posiblemente implicados en la aparición de trastornos depresivos estacionales y también en la acción de fármacos antidepresivos, como es el caso del gen del receptor serotonérgico 5-HT_{2A}. Se ha encontrado, asimismo, un polimorfismo funcional en la región reguladora 5′ del gen del transportador de serotonina, que afecta al proceso transcripcional y que se ha relacionado con el efecto antidepresivo de los inhibidores de la recaptación de serotonina (v. apartado II, 1.2), así como con el efecto beneficioso que puede suponer la deprivación de sueño en el tratamiento de la depresión.

2.2. Factores neuroquímicos

Desconocemos con precisión las áreas y regiones cerebrales que pueden estar afectadas en la depresión, si bien podemos deducirlas a partir de los síntomas más importantes. Pero esta afectación puede no ser morfológicamente visible, sino que puede tener sólo un componente funcional. Se han encontrado ciertos signos neurodegenerativos en el hipocampo y la corteza prefrontal de algunos pacientes con depresión. Las regiones cuyo estudio más atención merecen son el hipocampo y las regiones frontales de la corteza cerebral responsables de las alteraciones cognitivas y pérdida de memoria ejecutiva que a veces se observa, la amígdala y sus conexiones para recibir y enviar estímulos aversivos y gratificantes (humor y estado de ánimo, miedo y ansiedad), los sistemas de premio incluida el área tegmental ventral y núcleo accumbens (motivación, anhedonía), el hipotálamo y demás núcleos que intervienen en la regulación del sueño, el apetito y la apetencia sexual (insomnio, cambios de apetito y de la libido).

La carencia de buenos modelos animales de depresión humana obliga a indagar la neuroquímica de la depresión a través de las acciones que ejercen los fármacos antidepresivos, cuya eficacia fue hallada por azar. Los primeros antidepresivos mostraron una clara capacidad de incrementar la actividad monoaminérgica cerebral, tanto noradrenérgica como serotoninérgica, mientras que fármacos deplecionadores de ambas aminas, como la reserpina, podían deprimir el estado de ánimo. Ello dio origen a la *hipótesis monoaminérgica* de la depresión, de la que todavía dependemos aunque ha ido evolucionando con múltiples variantes y matizaciones.

La acción mantenida de factores estresantes como elementos que contribuyen a facilitar la depresión apunta al eje hipotálamo-hipofisario marcado por la *hiperactividad CRF-ACTH* y al sistema hipotalámico *Melanin Concentrating Hormone (MCH),* como sistemas contribuyentes en la patogenia, máxime si se recuerda la frecuencia con que pacientes con depresión muestran una pobre regulación de la funcionalidad de dicho eje en respuesta a la dexametasona. Sin poder definir si se trata de causas o de efectos, es de destacar también el aumento de actividad *glutamatérgica* y la reducción de la función gabaérgica que se observa en un buen número de pacientes con depresión. Se señala igualmente la posibilidad de que en la depresión exista una pérdida de la capacidad de plasticidad sináptica en respuesta al estrés, expresada a través de una pobre respuesta a los *factores neurotróficos*. Y ello estaría en relación con una menor capacidad para mantener el nivel de *neurogénesis* que se aprecia en el cerebro adulto.

La consideración de todos estos posibles factores patogénicos está promoviendo el desarrollo de líneas de investigación sobre nuevos antidepresivos, que se comentarán más adelante.

3. Clasificación de los fármacos antidepresivos

Para el tratamiento de los distintos subtipos de depresión existe una amplia gama de fármacos desarrollados a partir de la década de 1950. En esa década se puso de manifiesto que la iproniazida, fármaco pensado inicialmente como tuberculostático, inhibía la enzima monoaminooxidasa (MAO) y elevaba el estado de ánimo. Poco después se estudia la imipramina, un compuesto tricíclico inspirado en la estructura de las fenotiazinas y concebido como neuroléptico, en el que se encontró casualmente una acción antidepresiva. Estos fármacos fueron los primeros representantes de los dos grandes grupos de antidepresivos: *a) antidepresivos tricíclicos,* que bloquean en mayor o menor grado la recaptación de las aminas biógenas noradrenalina y serotonina, cuyo prototipo es la imipramina o la amitriptilina; *b) inhibidores de la MAO* (IMAO), como, por ejemplo, la iproniazida o la fenelzina (fig. 32-1).

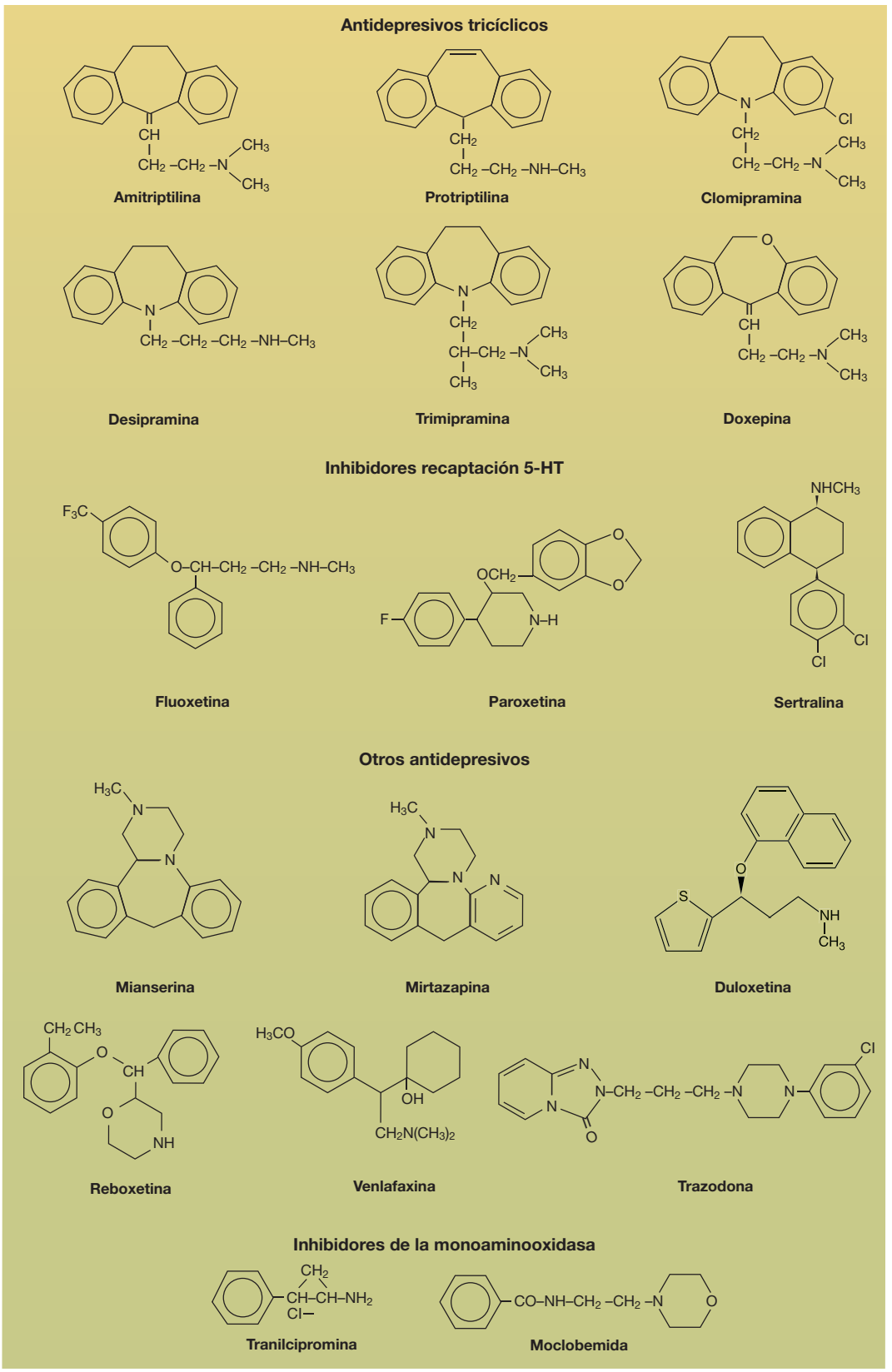


Figura 32-1. Estructura química de algunos fármacos antidepresivos representativos.

El término *antidepresivo tricíclico* tuvo un gran éxito a pesar de que implicaba asociar una estructura química con unas acciones farmacológicas concretas. Con posterioridad se desarrollaron nuevos compuestos en los que no se mantiene la estructura de tres ciclos condensados sino que pueden ser desde monocíclicos hasta tetracíclicos, pero que bloquean también más o menos selectivamente la recaptación de alguna de las aminas biógenas. Otros antidepresivos (iprindol o tianeptina) son tricíclicos, pero no bloquean la recaptación de aminas. Para todos estos compuestos se utilizó el término *antidepresivo atípico,* que recibió distintas acepciones, pues puede referirse simplemente, por ejemplo, a la falta de acción anticolinérgica, un efecto secundario típico de los tricíclicos clásicos.

Posteriormente aparecieron nuevos grupos que han tenido gran impacto clínico debido a dos propiedades: su selectividad en la acción inhibidora de la recaptación de alguna de las monoaminas, y su menor incidencia de los efectos secundarios propios de los tricíclicos clásicos; poseen, por su parte, otras características diferenciales.

II. FÁRMACOS BLOQUEANTES DE LA RECAPTACIÓN DE AMINAS

Se incluyen en este apartado todos los antidepresivos que no inhiben la MAO.

1. Clasificación

1.1. Antidepresivos tricíclicos

Conforman un grupo relativamente homogéneo que deriva del prototipo imipramina, y que se caracteriza por inhibir en proporción variable la recaptación de noradrenalina y serotonina, y por bloquear receptores de diversas aminas biógenas. Eso hace que tengan propiedades relativamente comunes, tanto terapéuticas como adversas. En función de la naturaleza del ciclo central de su estructura, de siete eslabones, se clasifican en:

a) Ciclo sin heteroátomos: **amitriptilina, nortriptilina, butriptilina, protriptilina** (derivados de dibenzocicloheptadieno); **amineptina, noxiptilina** (derivados de dibenzocicloheptenamina) y **melitraceno** (ciclo central hexagonal).

b) Ciclo con un heteroátomo, que preferentemente es nitrógeno: **imipramina, desipramina, clomipramina, lofepramina, trimipramina, opipramol** (derivados de dibenzoazepina), o también oxígeno: **doxepina,** o azufre: **dosulepina.**

c) Ciclo con más de un heteroátomo: **dibenzepina** (una diazepina), **amoxapina** (una oxazepina) y **tianeptina** (una tiazepina).

En todos estos compuestos la distancia entre el ciclo y la amina es usualmente de tres carbonos, aunque pueden existir cadenas laterales atípicas (metapramina, amineptina y tianeptina). Las cadenas usuales pueden ser lineales (imipramina y protriptilina) o ramificadas (trimipramina y butriptilina) y puede existir un doble enlace (amitriptilina y doxepina).

En cuanto a la amina terminal, puede ser terciaria (imipramina y amitriptilina), secundaria (desipramina y nortriptilina) o puede formar parte de un ciclo (amoxapina y opipramol). La desipramina y la nortriptilina son metabolitos activos de la imipramina y la amitriptilina, respectivamente.

1.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como **fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina** y **citalopram,** pueden considerarse un grupo aparte, también heterogéneo desde el punto de vista químico (fig. 32-1), pero con efectos terapéuticos muy próximos a los de los tricíclicos. De hecho, la clomipramina es también un inhibidor relativamente selectivo de la recaptación de serotonina, si bien su metabolito desmetilado es un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la **trazodona** (fig. 32-1), muestran algunos efectos farmacológicos diferenciales, que justifican su inclusión en un grupo distinto.

1.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Comparten esta acción fundamental con los del grupo 1.1., pero se distinguen de ellos en que afectan de manera muy diferente a otros receptores y, por ello, sus efectos secundarios son muy distintos. Están representados por la **venlafaxina,** la **duloxetina** y el **milnazipram.** La venlafaxina es un inhibidor algo más potente de la recaptación de serotonina que de la noradrenalina y carece virtualmente de afinidad sobre los receptores muscarínicos o α_1-adrenérgicos, lo que determinará una ausencia de efectos secundarios anticolinérgicos o hipotensores (v. apartado II, 4). El milnazipram, por su parte, inhibe con la misma potencia la captación de serotonina y de noradrenalina.

1.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

Se trata de la **reboxetina;** tiene muy escasa afinidad por los receptores amínicos, por lo que produce escasos efectos secundarios.

1.5. Otros antidepresivos

Incluimos aquí a fármacos con propiedades muy dispares. El **iprindol** carece en principio de propiedades bloqueantes de la recaptación de aminas. La **mianserina** posee una potente actividad antagonista α_1 y α_2. La **mirtazapina**, relacionada estructuralmente con la mianserina, bloquea receptores 5-HT_{2A} y α_2-adrenérgicos presinápticos y, consiguientemente, aumenta la liberación central de serotonina y noradrenalina; bloquea intensamente receptores H_1. El **bupropión** inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina pero no la de serotonina. La **trazodona** bloquea la recaptación de de serotonina y antagoniza receptores 5-HT_{2A}.

2. Acciones farmacológicas

La multiplicidad de afinidades de los antidepresivos por los transportadores de noradrenalina y serotonina, así como por los diversos tipos y subtipos de receptores noradrenérgicos (α_1, α_2), serotonérgicos (5-HT_2), histamínicos (H_1) y colinérgicos (muscarínicos) dotan al grupo de un heterogéneo espectro de acciones complejas (tabla 32-1). Conviene diferenciar, sin embargo, las acciones que van a favorecer la transmisión serotonérgica y noradrenérgica como consecuencia de la inhibición de la recaptación del transmisor y de la facilitación de su liberación (p. ej., por antagonismo en auto y heterorreceptores), de aquellas otras que van a contribuir a la presencia de reacciones adversas.

2.1. Acción antidepresiva

La mayoría de los fármacos antidepresivos no modifica el estado de ánimo en individuos sanos. En general, no producen efectos euforizantes y, por consiguiente, no son fármacos que puedan crear adicción. En pacientes depresivos deben transcurrir, salvo en contadas excepciones, al menos 10-15 días de tratamiento para que se empiece a manifestar el efecto antidepresivo, dato que dificulta la comprensión de los mecanismos bioquímicos, como se explicará más adelante. Uno de los actuales objetivos terapéuticos es acortar esta fase de latencia en la que todavía no aparece el efecto antidepresivo.

Este efecto no se manifiesta como euforizante sino más bien como supresor de las ideas o los sentimientos depresivos. No obstante, el tratamiento puede conducir a una fase de excitación maníaca en algunos pacientes. Los fármacos psicoestimulantes, del tipo anfetamina, carecen de efecto antidepresivo.

El espectro de la acción antidepresiva o la rapidez de esta acción no presentan diferencias acusadas entre los distintos fármacos, sino que son más claras las diferencias en la aparición y la gravedad de los efectos secundarios. Todos los antidepresivos continúan siendo referibles al prototipo, imipramina, que, junto con la amitriptilina y la clorimipramina, son los antidepresivos más utilizados en la práctica clínica.

Existen subtipos de depresión que pueden responder más satisfactoriamente a los IMAO (v. más adelante). El electro-

Tabla 32-1. Perfiles de las acciones monoaminérgicas de los fármacos antidepresivos

Fármacos	Acción preferente sobre recaptación de aminas	Afinidad sobre receptores: Acetilcolina	Noradrenérgicos		Serotonérgicos		Dopaminérgicos	Histamínicos
		Muscarínicos	α_1	α_2	5-HT_1	5-HT_2	D_2	H_1
Tricíclicos terciarios								
Amitriptilina	5-HT, NA	+++	+++	++	+	++		+++
Clomipramina	5-HT, NA	++	+++	+	+	++	+	++
Doxepina	5-HT, NA	++	+++	+	+	++		+++
Imipramina	5-HT, NA	++	++	+	+	+		++
Trimipramina	5-HT, NA							
Tricíclicos secundarios								
Amoxapina	NA > 5-HT	0	++	0	+	++	++	++
Bupropión	NA, DA							+
Desipramina	NA > 5-HT	+	+	+	0	+	0	+
Maprotilina	NA > 5-HT	+	+	+	0	+	+	+++
Nortriptilina	NA > 5-HT	++	++	+	+	++		++
ISRS								
Citalopram	5-HT	+	+	0	0	+		+
Escitalopram	5-HT	+	+	0	0	+		+
Fluoxetina	5-HT	0	0	0	0	+	+	+
Fluvoxamina	5-HT	+	+	+	0	+		0
Paroxetina	5-HT	+	0	0	0	0		0
Sertralina	5-HT	+	+	+	0	+		0
Varios								
Duloxetina	5-HT, NA	0	0	0	0	0	0	0
Mianserina	NA > 5-HT	+	+++	+++	0	+++	0	+++
Mirtazapina	5-HT, NA	+	+	+++	+	++	0	+++
Reboxetina	NA	0	0	0	0	+	0	+
Trazodona	5-HT	0	++	0	++	+++	0	+
Venlafaxina	5-HT, NA	0	0	0	0	0	0	0

shock se utiliza todavía en depresiones refractarias a todo tratamiento farmacológico.

2.2. Mecanismo de la acción antidepresiva

El mecanismo más comúnmente aceptado, pese a sus limitaciones e incluso contradicciones, es la inhibición específica que los antidepresivos provocan sobre la actividad de las moléculas transportadoras de serotonina y noradrenalina en la membrana presináptica de las respectivas neuronas cerebrales (v. cap. 3). En consecuencia, aumenta la concentración de ambas aminas en el espacio sináptico y la activación de los correspondientes receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos, tanto en la membrana postsináptica como en la presináptica y, en este último caso, tanto los autorreceptores como los heterorreceptores, sean en el soma o en la propia terminación neuronal. El dato clínico incontrovertible de que la eficacia antidepresiva tarde 2 o 3 semanas en iniciarse, a pesar de que la acción y respuesta bioquímicas son inmediatas, desplaza la atención hacia mecanismos adaptativos y reguladores que pueden aparecer como consecuencia del aumento de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en el espacio sináptico y la consiguiente modificación en la actividad de los diversos receptores monoaminérgicos.

En cuanto a la 5-HT, la inhibición de su recaptación y consiguiente incremento en el espacio sináptico produce inicialmente la activación de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} (autorreceptores del soma) y 5-HT_{1D} (autorreceptores en terminales), con inhibición de la actividad de la neurona 5-HT y de la liberación de 5-HT, lo que contrarrestará el aumento inicial de 5-HT en el espacio sináptico. Pero a la larga hay desensibilización de los receptores 5-HT_1 con restauración de la liberación del transmisor. De hecho, se ha comprobado que el bloqueo simultáneo de los autorreceptores 5-HT_{1A} favorece y promueve la liberación de 5-HT y puede abreviar la latencia de aparición del efecto antidepresivo. Simultáneamente hay desensibilización de receptores 5-HT_{2A} que, por ser heterorreceptores inhibidores en neuronas noradrenérgicas, facilitará la liberación de NA, contribuyendo así también a la acción antidepresiva. A favor de esta hipótesis está la eficacia de la mirtazapina que aumenta la neurotransmisión NA y 5-HT mediante el bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y α_2-adrenérgicos centrales situados en localización presináptica. Este bloqueo origina un aumento de liberación de NA y 5-HT, lo que parece determinante de una mayor rapidez en la instauración del efecto antidepresivo.

La inhibición de la recaptación de noradrenalina incrementa su presencia en el espacio sináptico; en consecuencia, activará los adrenoceptores α_2 (autorreceptores) y ello produce inicialmente inhibición de la liberación del transmisor, pero a la larga se produce desensibilización de los adrenoceptores α_2 y restauración de la liberación de NA (y de 5-HT, en cuyas neuronas actúan como heterorreceptores). De forma adicional, hay una desensibilización de los β-adrenoceptores y de la respuesta adenilil ciclasa, hecho que también ocurre tras la administración de un tratamiento no farmacológico, como es el electroshock (fig. 32-2).

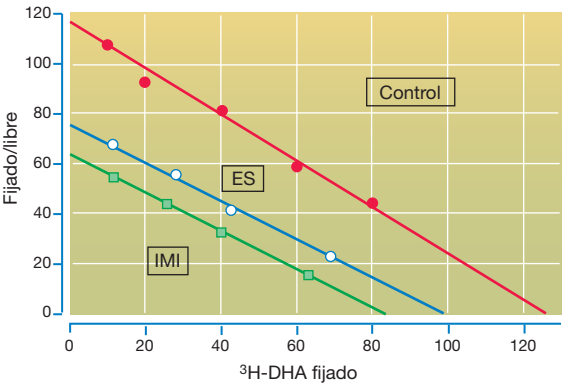


Figura 32-2. Representación de Scatchard de la disminución en el número de receptores β-adrenérgicos marcados con 3H-dihidroalprenolol en corteza cerebral de rata, tras administración crónica de imipramina (IMI) o electroshock (ES).

En definitiva, los antidepresivos tratan de normalizar por mecanismos a corto y largo plazo la disfunción de los sistemas monoaminérgicos cerebrales. Cada antidepresivo ejerce una acción última determinada, que depende de su capacidad relativa para actuar sobre el sistema serotonérgico y noradrenérgico, tal como se aprecia en la tabla 32-1. Se podría resumir diciendo que poseen predominio de acción noradrenérgica la protriptilina, la nortriptilina, la desipramina, la reboxetina y la maprotilina; predominio de acción serotonérgica todos los inhibidores selectivos, y actividad mixta la imipramina, la amitriptilina, la clomipramina, la duloxetina y, en menor grado, la venlafaxina. Pero a ello han de sumarse otros posibles mecanismos que pueden estar implicados en la patogenia de los síndromes depresivos, así como la capacidad para interactuar con otros receptores, como se indica en la tabla 32-1.

Diversos estudios han introducido la idea de que en el estrés crónico y en la depresión se instauran mecanismos que favorecen la apoptosis neuronal, reducen la neurogénesis en el hipocampo y disminuyen el volumen de algunas áreas corticales. El incremento de la actividad CRH favorecido por el estrés y el consiguiente incremento de corticoides reducen la neurogénesis. Se ha comprobado que la administración crónica de antidepresivos aumenta la proliferación neuronal en el giro dentado, un efecto que puede estar relacionado con la activación de receptores 5-HT_{1A}. Esta acción proneurogénica de los antidepresivos puede ser llevada a cabo por su estimulación a largo plazo de la cascada AMPc → CREB, y de la cascada MAP-cinasa activada por el factor neurotrófico BDNF.

La hipótesis neurotrófica de la depresión y de la acción de los antidepresivos se basa en estudios que han demostrado que el estrés agudo y crónico reducen la expresión de BDNF en el hipocampo, y que formas diversas de tratamiento antidepresivo producen el efecto contrario. El propio BDNF aplicado en hipocampo posee acción antidepresiva, y diversos antidepresivos facilitan la expresión de BDNF. En cuanto al factor CREB, la administración crónica de antidepresivos provoca una regulación al alza de la expresión de CREB, lo que ha motivado ensayar el incremento de AMPc por otros medios con fines anti-

depresivos, por ejemplo mediante la inhibición de la fosfodiesterasa-IV; el **rolipram** es un buen inhibidor de esta isoenzima y posee efectos antidepresivos si bien no es aplicable por sus reacciones adversas.

2.3. Acción ansiolítica y sedante

La distinción entre trastornos de ansiedad y depresión no siempre es muy neta y existe un grupo importante de pacientes en los que se superponen ambos síndromes hasta el punto de que algunos manuales de clasificación psiquiátrica adoptan una categoría de estados mixtos de ansiedad-depresión. De hecho, los trastornos de pánico (ansiedad intensa con síntomas vegetativos) tienden hoy día a considerarse trastornos afectivos que responden a menudo a los antidepresivos. En el tratamiento de las neurosis de ansiedad, de la agorafobia y otras fobias, de la bulimia y de los trastornos obsesivo-compulsivos también se emplean con éxito varios antidepresivos. En general, los ISRS al parecer son algo más eficaces que los tricíclicos en el tratamiento de los componentes de ansiedad de la depresión.

La acción sedante se ha asociado tradicionalmente al bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos histamínicos (H_1) centrales y existen antidepresivos, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina y trazodona, en los que esta propiedad es importante (tabla 32-1).

2.4. Acción analgésica

Es frecuente que coexistan dolor y depresión, y de hecho algunos de los sistemas de neurotransmisión que modulan ambos cuadros son los mismos, pero la eficacia antiálgica de los antidepresivos es independiente de su efecto antidepresivo. En efecto, estos fármacos alivian el dolor a dosis inferiores a las que habitualmente se emplean para tratar la depresión, y su efecto antiálgico se constata en pacientes con dolor y sin depresión. Su utilización es más frecuente en el dolor crónico de carácter neuropático (neuralgia postherpética, neuropatía diabética, etc.).

La acción antiálgica de los antidepresivos parece deberse al incremento de la actividad endógena de los sistemas descendentes inhibidores del dolor, que son de carácter noradrenérgico y serotoninérgico, como consecuencia de su acción inhibidora sobre los respectivos sistemas transportadores que promueven la recaptación de NA y 5-HT en las terminaciones nerviosas presentes en el asta posterior de la médula espinal. La práctica clínica indica que los antiálgicos más eficaces son los antidepresivos que inhiben ambos sistemas monoaminérgicos, no uno solo. De ahí que los más utilizados sean la amitriptilina, la clorimipramina, la venlafaxina y la duloxetina, mientras que los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina son mucho menos eficaces. En la acción antiálgica pueden participar otras acciones, como son la acción bloqueadora de receptores adrenérgicos α_1, colinérgicos muscarínicos, H_1, y NMDA; pero la duloxetina carece de esta acción bloqueadora de receptores y, sin embargo, presenta buena acción analgésica. Por último, se ha demostrado que varios antidepresivos, en especial los tricíclicos, poseen una acción anestésica local por bloqueo de canales de Na^+ sensibles a voltaje y dependientes del uso; esto significa que su actividad bloqueadora es tanto mayor cuanto mayor sea la probabilidad de apertura del canal en respuesta a los cambios de potencial.

2.5. Otras acciones farmacológicas

Pueden ser muy variadas y están determinadas por la afinidad de los antidepresivos por distintos receptores.

Los antidepresivos no muestran afinidad por los receptores β-adrenérgicos. Como puede verse en la tabla 32-1, la actividad bloqueadora de receptores α_1-adrenérgicos cerebrales es pronunciada en el caso de amitriptilina, clomipramina, doxepina y mianserina. Esta acción, así como la antihistamínica H_1, se correlaciona más o menos con la actividad sedante. A nivel periférico, el bloqueo α_1 determinará un efecto simpaticolítico y, como consecuencia, efectos secundarios, de los que el más importante es la hipotensión ortostática. El bloqueo de receptores adrenérgicos presinápticos α_2 es potente con mianserina y también con amitriptilina. Esta acción tenderá a reforzar el efecto bloqueador de la recaptación de noradrenalina. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 se observa fundamentalmente con amoxapina, lo que determinará la posible aparición de efectos secundarios de tipo neuroléptico con este compuesto.

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos clásicos tiene un efecto anticolinérgico bastante pronunciado, lo que determinará la aparición de los efectos secundarios derivados del bloqueo muscarínico. Este efecto suele ser de menor importancia con los bloqueadores selectivos de la recaptación de serotonina. La acción antihistamínica (receptores H_1) es variable, y es importante, por ejemplo, en el caso de la doxepina, la amitriptilina y la mirtazapina. La acción sobre receptores serotoninérgicos no se ha estudiado lo suficiente de forma sistemática, a la luz de la multiplicidad de subtipos de receptores que en la actualidad se conocen. En este sentido cabe destacar la potente acción bloqueadora de los receptores 5-HT_2 de la mianserina, nefazodona y trazodona.

Los antidepresivos ejercen otros efectos farmacológicos que pertenecen propiamente a las reacciones adversas, sin que podamos establecer con claridad su relación con las acciones hasta aquí consideradas. Hay que destacar los efectos cardiotóxicos de los tricíclicos, los gastrointestinales de los ISRS, el aumento de peso y la disfunción sexual.

3. Características farmacocinéticas

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos que se absorben bien por vía oral, si bien el efecto de primer paso suele ser intenso y la biodisponibilidad es generalmente baja (tabla 32-2). Se fijan fuertemente, en el 80-95%, a las proteínas plasmáticas. El fármaco libre alcanza con rapidez los distintos tejidos y su volumen aparente de distribu-

Tabla 32-2. Características farmacocinéticas y dosificación de los antidepresivos

Fármacos	Isozimas CYP	Metabolitos activos	$T_{1/2}$ (h)	Dosis habitual (mg/día)	Dosis extremas (mg/día)
Tricíclicos terciarios					
Amitriptilina	CYP1A2, 2D6, 3A3/4	Nortriptilina	9-38	100-200	25-300
Clomipramina	CYP1A2	Desipramina	17-28	100-200	25-300
Doxepina			11-23	100-200	25-300
Imipramina	CYP1A2, 2C19, 2D6	Desipramina	9-28	100-200	25-300
Trimipramina			9-11	75-200	25-300
Tricíclicos secundarios					
Amoxapina			8-30	200-300	50-600
Bupropión			20	200-300	100-450
Desipramina	CYP2D6	Desmaprotilina, maprotil-N-óxido	17-27	100-200	25-300
Maprotilina	CYP2D6		10-40	100-150	25-225
Nortriptilina	CYP2D6, 3A4, 1A2		16-90	75-150	25-250
ISRS					
Citalopram	CYP3A4	Di-, desmetilcitalopram	33	20-40	10-60
Escitalopram	CYP2C19, 3A4, 2D6	Di-, desmetilescitalopram	30	20-40	10-60
Fluoxetina	CYP2CP/10, 2D6 Inhibe 2D6	Norfluoxetina	24-72	20-40	5-50
Fluvoxamina	CYP1A2, 2D6		15-22	100-200	50-300
Paroxetina	CYP2D6 Inhibe 2D6		20	20-40	10-50
Sertralina	CYP2C9/19, 3A4, 2D6	Desmetilsertralina	25	100-150	50-200
Varios					
Duloxetina	CYP1A2, 2D6		12	60-120	30-120
Mianserina	CYP2D6	Desmetil-, OH-mianserina	6-40	60-90	30-200
Mirtazapina	CYP3A4	Desmetilmirtazapina	20-40	15-45	7,5-45
Reboxetina	CYP2D6, 1A2, 3A4		13	4-8	4-12
Trazodona	CYP3A4		6-10	150-200	50-600
Venlafaxina	CYP2D6	O-desmetilvenlafaxina	5	75-225	25-375

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

ción es elevado (10-50 L/kg). La alta liposolubilidad de los antidepresivos determina que atraviesen también la barrera placentaria y que pasen a la leche materna, donde pueden alcanzar concentraciones elevadas. La semivida de eliminación es alta y, si bien usualmente se sitúa entre 10 y 20 h, puede llegar a alcanzar las 80 h (protriptilina) o incluso más en pacientes de edad avanzada. En función de esta alta semivida, suelen ser suficientes una o dos administraciones diarias de fármaco para conseguir un efecto terapéutico.

Las concentraciones plasmáticas de antidepresivos tricíclicos a las que se manifiesta un efecto terapéutico suelen estar comprendidas entre 50 y 300 ng/mL, y en general empiezan a aparecer efectos tóxicos a partir de concentraciones de 0,5-1 µg/mL. Aunque la monitorización de las concentraciones plasmáticas no suele ser de gran utilidad para predecir la respuesta terapéutica o los efectos adversos en la práctica habitual, puede ser necesaria en ocasiones para asegurar que las concentraciones plasmáticas se encuentran en el intervalo terapéutico, máxime si se tiene en cuenta que los tricíclicos presentan la denominada *ventana terapéutica*, lo cual significa que estos fármacos carecen de eficacia tanto si las concentraciones están por debajo como por encima del intervalo terapéutico.

El metabolismo de los tricíclicos se produce por dos vías fundamentales, N-desmetilación e hidroxilación del anillo aromático, que depende de la actividad de las isozimas del citocromo P450 (tabla 32-2), y da lugar a metabolitos que con frecuencia retienen toda la actividad biológica o parte de ella. En la tabla 5-2 se aprecia la abundancia de isozimas que intervienen en el metabolismo, sobre las cuales pueden actuar también como inhibidores. La inactivación se lleva a cabo por glucuronidación de los metabolitos oxidados para dar origen a derivados que se excretan por vía renal.

En cuanto a los ISRS, la fluoxetina, la sertralina y el citalopram dan lugar a metabolitos que mantienen la actividad biológica. La norfluoxetina, metabolito desmetilado de la fluoxetina, tiene una semivida que alcanza los 7-15 días.

4. Reacciones adversas e interacciones

Los efectos adversos de los antidepresivos pueden llegar a manifestarse con reacciones de cierta importancia hasta en

el 5% de los pacientes. Como se ha comentado, varios antidepresivos tienen acciones potentes sobre distintos receptores centrales o periféricos (tabla 32-1), de donde derivan muchos de los efectos secundarios de estos fármacos. Por eso, en general los que producen más reacciones adversas son los antidepresivos tricíclicos, mientras que los ISRS y los nuevos antidepresivos son mejor tolerados y tienen menos riesgo de intoxicación.

La mayoría de los efectos secundarios disminuyen durante las primeras semanas; pero como el efecto beneficioso es lento en aparecer, será necesario extremar el apoyo durante la primera etapa para asegurar el cumplimiento del paciente.

En ocasiones, en especial si hay depresión bipolar, los antidepresivos pueden desencadenar un estado maníaco.

4.1. Efectos anticolinérgicos

Son muy apreciables en el caso de los tricíclicos con amina terciaria, y algo menos en los de amina secundaria. Se debe al bloqueo muscarínico, tanto periférico como central, por lo que provocarán sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento y visión borrosa, en función de la dosis y de la edad y la susceptibilidad del paciente. El síndrome anticolinérgico central cursa con desorientación, delirios y alucinaciones. Puesto que a veces la depresión puede cursar con alguno de los síntomas periféricos antes indicados, en ocasiones es difícil distinguir entre los síntomas somáticos de la depresión y los efectos secundarios de los antidepresivos.

4.2. Efectos cardiovasculares

Los tricíclicos producen hipotensión postural, palpitaciones y taquicardia, aunque también puede aparecer depresión directa del miocardio. La hipotensión postural deriva del bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos, mientras que la taquicardia se produce como consecuencia del bloqueo de la recaptación de noradrenalina y del efecto antimuscarínico. Es prudente realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento.

La hipotensión postural y la producción de arritmias pueden limitar gravemente el uso de antidepresivos, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos. Son preferibles en estos casos los bloqueadores selectivos de la recaptación de serotonina o los nuevos antidepresivos, con los que en principio los efectos secundarios de índole cardiovascular son mucho menos graves.

4.3. Otros efectos

La sedación es un efecto central que puede ser beneficioso o indeseable, según el caso, y que se considera, como ya se comentó, en función de la acción bloqueadora sobre receptores α_1-adrenérgicos e histamínicos (H_1). Es muy visible en el caso de los tricíclicos de amina terciaria y, dentro de los nuevos antidepresivos, en el caso de la mirtazapina y trazodona. La aparición de reacciones extrapiramidales no es usual, excepto con aquellos antidepresivos, como la amoxapina, que presentan una gran potencia bloqueadora de receptores dopaminérgicos. Se ha descrito con cierta frecuencia la aparición de un temblor persistente de manos y cabeza, que responde en ocasiones al propranolol. Los antidepresivos tricíclicos también pueden llegar a producir crisis convulsivas al rebajar el umbral necesario para que tenga lugar la descarga; con bupropión y maprotilina el riesgo puede ser elevado. La precipitación de la fase maníaca en personas con depresión bipolar es, además, relativamente frecuente en el tratamiento antidepresivo. También aparecen con cierta frecuencia estados de confusión y problemas de pérdida de memoria, sobre todo en personas de edad avanzada.

El aumento de peso es característico de los tricíclicos. Los ISRS suelen producir inicialmente anorexia y pérdida de peso, pero suele ser un efecto pasajero. Los ISRS suelen provocar molestias gastrointestinales en forma de dispepsia, diarrea o náuseas.

Todos ellos pueden producir disfunción sexual en forma de impotencia, reducción de la eyaculación o anorgasmia, salvo en el caso de la mirtazapina y el bupropión; la trazodona puede producir priapismo. Se ha descrito asimismo exceso de sudoración y otras reacciones más específicas, como hepatitis alérgica, erupciones dérmicas o fotosensibilidad.

Existe un *síndrome de retirada* que puede provocar malestar, mialgias, escalofríos, náuseas y vómitos.

4.4. Intoxicación

Dada la tendencia al suicidio de algunos enfermos depresivos, la frecuencia de intoxicación por sobredosificación es elevada, por lo que es conveniente que el paciente depresivo grave no disponga libremente de grandes cantidades de medicamento. Más de 1 g de imipramina provoca intoxicación grave. Los síntomas de la intoxicación representan una exacerbación de los efectos secundarios antes comentados; de ahí que, en principio, el riesgo sea algo menor con los ISRS y los nuevos antidepresivos. La toxicidad cardiovascular se manifiesta con taquicardia sinusal o supraventricular, extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular, que pueden producir muerte súbita. La toxicidad neurológica se manifiesta por excitación, convulsiones, movimientos coreoatetoides, depresión respiratoria y coma. Los síntomas derivados del bloqueo muscarínico son también muy pronunciados.

El *síndrome serotonínico* puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que incrementan el tono serotoninérgico, o por la interacción de éstos con otros fármacos que poseen acciones parecidas (petidina) o incrementan sus concentraciones plasmáticas. Muestra un conjunto de síntomas de gravedad creciente: acatisia, temblor, clonus inducible o permanente, alteraciones mentales, hipertonía muscular, hipertermia con diaforesis.

En el tratamiento de la intoxicación se utiliza fenitoína para la corrección de las alteraciones cardíacas y de las con-

vulsiones. Los bloqueantes β-adrenérgicos y la lidocaína también están indicados. La fisostigmina, inhibidor de la colinesterasa, puede aliviar muchos de los síntomas asociados a la intoxicación por antidepresivos, lo que resulta indicativo de la importancia de sus efectos atropínicos. El diazepam se utiliza para controlar las convulsiones.

4.5. Interacciones

En la medida en que los antidepresivos inhiben la recaptación de noradrenalina, potencian las acciones farmacológicas de esta amina biógena. Sin embargo, bloquean la acción de aquellos compuestos que para ejercer sus efectos farmacológicos deben incorporarse a la terminación presináptica utilizando el mismo mecanismo de transporte que la noradrenalina. Entre estos compuestos figuran los simpaticomiméticos indirectos, como la tiramina, o bloqueadores de neuronas adrenérgicas, como la guanetidina. También potencian, como es lógico, la acción de los IMAO y se han descrito alguna vez efectos neurotóxicos, si bien pueden administrarse en forma conjunta, controlando adecuadamente el desarrollo del tratamiento.

Desde un punto de vista farmacocinético, varios fármacos (fenitoína, aspirina, fenotiazinas, etc.) pueden desplazar la fijación de los antidepresivos a las proteínas plasmáticas. A su vez, los antidepresivos pueden desplazar la fijación de los anticoagulantes orales o inhibir su metabolismo, con riesgo de producción de hemorragias. Las concentraciones plasmáticas de antidepresivos tricíclicos se afectan por el tratamiento conjunto con fármacos que activan los sistemas oxidativos hepáticos (p. ej., fenobarbital) o que los inhiben (p. ej., cimetidina). Los ISRS, sobre todo la paroxetina y la fluoxetina, son los más problemáticos, ya que inhiben sistemas oxidativos de los microsomas hepáticos, sobre todo enzimas de la familia del citocromo P450, en particular CYP2D6 y CYP3A4, que intervienen en el metabolismo de otras varias clases de fármacos que incluyen no sólo los antidepresivos tricíclicos sino también antiarrítmicos, bloqueantes β-adrenérgicos, etc.

Por mecanismos no bien conocidos, los antidepresivos tricíclicos potencian fuertemente los efectos del alcohol y se han llegado a registrar muertes por depresión respiratoria tras la ingestión de cantidades normales de una bebida alcohólica.

5. Aplicaciones terapéuticas

5.1. Síndromes depresivos

Se estima que alrededor del 40% de las depresiones remite de forma espontánea. Mediante la utilización de fármacos antidepresivos, es posible llegar a alcanzar el 70-85% de remisiones. Suele hablarse de una fase de remisión (2-4 semanas) y de una fase de continuación (6-12 meses), pero en ocasiones es preciso entrar en una fase de mantenimiento. El tratamiento debe complementarse con una psicoterapia adecuada.

Los antidepresivos tricíclicos han constituido durante mucho tiempo el tratamiento más usual de los distintos síndromes depresivos, fueran éstos unipolares o bipolares, endógenos o reactivos, típicos o atípicos y estuvieran acompañados de otra sintomatología ajena al núcleo del síndrome depresivo o no. Si bien los antidepresivos tricíclicos son muy utilizados, en la actualidad se tiende a iniciar el tratamiento con alguno de los ISRS, de acuerdo con la menor incidencia de reacciones adversas que suelen presentar. La utilización del tricíclico suele representar una segunda opción cuando la eficacia del inhibidor de la recaptación de serotonina no es suficiente. La elección del fármaco debe hacerse, en cualquier caso, en función del cuadro clínico que se pretenda tratar y también de la posible gravedad en cada situación concreta de los efectos secundarios previsibles. Por ejemplo, la amitriptilina o la mianserina pueden ser fármacos de elección cuando se quiere conseguir además un efecto sedante, mientras que la viloxazina y la fluoxetina tienen un perfil estimulante. Las cardiopatías o la hipertrofia prostática representarán, entre otras, contraindicaciones graves al uso de los tricíclicos.

La pauta posológica también debe individualizarse. En general, durante la primera semana se aumenta de forma gradual la dosis hasta alcanzar la dosis mínima eficaz (tabla 32-2). En la segunda semana se sigue aumentando la dosis hasta llegar a la que se considere en cada caso dosis media, que se mantiene o se va disminuyendo paulatinamente durante 2-3 meses. Si transcurridas 3-4 semanas no se ha observado mejoría alguna, debe llegarse a la dosis máxima. En el caso concreto de la imipramina, prototipo de antidepresivo al que se refiere el resto de los fármacos, el tratamiento se empieza con 50 mg diarios, para llegar usualmente a los 150 mg y sólo en circunstancias excepcionales se alcanza la dosis máxima de 300 mg. Cuando se ha obtenido ya una buena respuesta al tratamiento, conviene continuar manteniendo la medicación durante al menos 6 meses para evitar en la medida de lo posible las recaídas. La supresión de la medicación ha de seguir una reducción paulatina que dure alrededor de 1 mes.

En cualquier caso, la respuesta terapéutica tarda entre 2 y 4 semanas en aparecer, y de 4 a 6 semanas para conseguir pleno efecto terapéutico. Pero sólo el 50% suele responder bien al primer fármaco prescrito. Por eso, si a pesar del buen cumplimiento del tratamiento por el paciente no se observa mejoría, debe cambiarse de antidepresivo o utilizar la asociación de un tricíclico con un ISRS. De forma alternativa puede recurrirse a un IMAO, o bien incorporar el IMAO a una dosis previamente establecida de tricíclico. Otra estrategia para aumentar la eficacia antidepresiva consiste en incorporar al tratamiento una pequeña dosis de hormona tiroidea (T_3). En algunos casos se recurre al electroshock.

5.2. Utilización en situaciones especiales

La depresión se presenta también frecuentemente en ancianos, si bien en menor grado que en adultos más jóvenes. Las diferencias más importantes asociadas a la edad en respuesta al tratamiento antidepresivo se deben a la disminución en el aclaramiento hepático y renal, que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas y a semividas de eliminación prolongadas. La reacción adversa más peligrosa de los antidepresivos en individuos de edad avanzada es la cardiotoxicidad: alteraciones en la conducción derivadas de la formación de metabolitos

hidroxilados cuya excreción depende de la función renal. La hipotensión ortostática a que pueden dar lugar algunos de los antidepresivos tricíclicos clásicos (p. ej., amitriptilina o imipramina; v. apartado II, 4.2) sugiere la conveniencia de prescindir de estos fármacos en personas de edad avanzada. Las acciones anticolinérgicas de algunos antidepresivos pueden conducir a una pérdida de concentración y memoria, con el consiguiente deterioro de un posible estado de demencia que coexista con el cuadro depresivo. Con estas salvedades, tampoco cabe hablar de que algún antidepresivo concreto resulte particularmente recomendable en ancianos.

Los niños parecen especialmente sensibles a los efectos cardiotóxicos de los antidepresivos. Debe evitarse, asimismo, la administración a niños de aquellos antidepresivos capaces de producir crisis convulsivas (v. apartado II, 4.3).

Por lo que se refiere a la administración de antidepresivos durante el embarazo, parece claro que los antidepresivos tricíclicos más clásicos no son teratógenos. Debe actuarse con precaución en el caso del resto de los antidepresivos.

Una atención particular debe prestarse al tratamiento de la depresión consecutiva a un infarto de miocardio. En este caso, debe evitarse en la medida de lo posible la utilización de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos.

5.3. Síndromes de ansiedad

Los antidepresivos se utilizan también ampliamente en el tratamiento de trastornos o ataques de *pánico* (ansiedad intensa con signos autónomos), de *agorafobia* y otras fobias, y de la *bulimia* (v. cap. 27, apartado I,C.2).

5.4. Síndromes de hiperactividad

Una aplicación relativamente reciente de los antidepresivos tricíclicos, imipramina y otros, es el tratamiento de los trastornos hipercinéticos con déficit de atención en niños, para los que usualmente se han estado empleando psicoestimulantes como el metilfenidato (v. cap. 34).

5.5. Dolor

Varios antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina y duloxetina) se emplean con éxito en el tratamiento de dolores neurogénicos (neuralgia postherpética, neuralgia diabética, dolor de miembro fantasma, etc.), en el dolor oncológico, en el dolor artrítico y en cefaleas (v. apartado II, 2.4). Las dosis suelen ser algo menores de las estrictamente antidepresivas, pero no necesariamente.

5.6. Otras aplicaciones

La *enuresis nocturna* constituye una indicación usual de la imipramina, administrada a dosis bajas antes de acostarse, y también de otros antidepresivos. También es útil la imipramina y duloxetina en los pacientes de edad avanzada con *incontinencia urinaria*. Se utilizan también en el tratamiento de la *narcolepsia* (v. cap. 27).

III. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

1. Clasificación

Los IMAO se han dividido tradicionalmente en dos grandes grupos:

a) Derivados hidrazínicos: iproniazida, isocarboxazida, fenelzina y nialamida.
b) Derivados no hidrazínicos: tranilcipromina y pargilina.

Todos los compuestos anteriores inhiben de forma no selectiva las dos formas enzimáticas, A y B, de la MAO. Existen también *inhibidores selectivos* de una u otra forma enzimática; los más conocidos son la clorgilina, para la forma A de la MAO, y la selegilina (o deprenilo), para la forma B.

Tanto los inhibidores selectivos como los no selectivos antes citados inhiben de forma irreversible la enzima. Recientemente se han desarrollado otros inhibidores selectivos de la forma A de la MAO que, a diferencia de los anteriores, determinan una inhibición reversible de la enzima. El más utilizado hasta la fecha es la moclobemida; otros inhibidores reversibles de la MAO A son la brofaromina, cuyo desarrollo clínico se ha interrumpido, y la befloxatona, que es algo más potente que la moclobemida.

2. Acciones farmacológicas

2.1. Acción antidepresiva

La MAO existe en dos formas funcionales (v. cap. 16). La forma A desamina preferentemente noradrenalina y serotonina, y es inhibida por clorgilina, mientras que la bencilamina y la feniletilamina son sustratos preferentes de la forma B enzimática, que es inhibida de forma selectiva por la selegilina; la pargilina a dosis bajas también se comporta como inhibidor selectivo de esta forma. La tiramina es un sustrato común para ambas formas enzimáticas, mientras que la dopamina es igualmente sustrato común en distintas especies animales, pero al parecer es sustrato preferente de la forma B en el cerebro humano. La gran mayoría de los tejidos, incluyendo el hígado y el cerebro, contienen las dos formas enzimáticas.

Los inhibidores irreversibles de la MAO inhiben completamente la enzima tras pocos días de administración, aunque los efectos terapéuticos pueden tardar 2 semanas o más en aparecer, al igual que ocurre con los antidepresivos tricíclicos. Para que se restauren los niveles enzimáticos normales deben transcurrir alrededor de 2 semanas tras la retirada del fármaco, pues debe volver a sintetizarse la proteína enzimática. Los efectos inhibidores de la tranilcipromina son algo menos duraderos. Este fármaco, que desde el punto de vista estructural es

un análogo cíclico de la anfetamina, tiene un espectro peculiar, ya que, al igual que la anfetamina, libera catecolaminas. La anfetamina, por su parte, es también un IMAO, si bien muy débil.

En principio, teniendo en cuenta la implicación preferente de la noradrenalina y de la serotonina en la depresión, los inhibidores selectivos de la forma A deberían utilizarse con preferencia a los de la B en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, la clorgilina nunca se ha llegado a utilizar mucho en psiquiatría. Los nuevos inhibidores reversibles de la forma A, sobre todo la moclobemida, parecen fármacos de interés en el tratamiento de varios síndromes depresivos. Con independencia de la seguridad que puede proporcionar la inhibición reversible de la enzima, la moclobemida es un antidepresivo útil y con efectos secundarios no muy importantes, aunque quizá menos eficaz que los antidepresivos tricíclicos. Su semivida es muy corta, inferior a 2 h.

Los IMAO producen inicialmente una fuerte subida de las concentraciones de aminas biógenas que, sin embargo, vuelven a sus valores normales tras algunas semanas de tratamiento debido a procesos reguladores sobre las enzimas determinantes de la velocidad de síntesis, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa. Al igual que en el caso de los antidepresivos tricíclicos, existe una falta de correlación entre la rapidez de aparición de los efectos agudos y la lentitud de la acción terapéutica. Asimismo, los efectos de la administración crónica de IMAO a animales de experimentación sobre distintos receptores (β-adrenérgicos, serotonérgicos 5-HT_2, etc.) son sustancialmente iguales que los producidos por los antidepresivos tricíclicos. Por consiguiente, las mismas incertidumbres existentes en cuanto al mecanismo causante de la acción terapéutica de los antidepresivos tricíclicos se dan en el caso de los IMAO.

2.2. Otras acciones centrales

Suprimen el sueño paradójico, lo que puede representar un efecto secundario o una propiedad de interés en el tratamiento de la narcolepsia. En el paciente depresivo suele ocurrir que un componente de la acción terapéutica de los IMAO es su efecto corrector de los trastornos del sueño, independientemente de la dirección en que éstos ocurran.

La acción ansiolítica es también importante y, con independencia de los problemas diagnósticos siempre presentes, se utilizan en el tratamiento de neurosis de ansiedad y de diversos trastornos fóbicos.

3. Características farmacocinéticas

Los inhibidores irreversibles se absorben bien por vía oral y se metabolizan abundantemente en el hígado. Las hidrazinas se metabolizan por acetilación del grupo hidrazínico, pero esta reacción es muy variable de un individuo a otro (acetiladores lentos y rápidos). La tranilcipromina sufre metabolismo oxidativo para formar un derivado N-acetilado.

En cuanto a la moclobemida, se absorbe bien por vía oral, pero el fenómeno de primer paso muestra saturabilidad, por lo que el aumento de dosis puede representar un fuerte aumento en la concentración plasmática; su semivida es de 1-2 h (v. datos sobre la selegilina en cap. 30).

4. Reacciones adversas

Pueden producir episodios de agitación e incluso de hipomanía y, muy raramente, alucinaciones y convulsiones. Se han señalado en ocasiones otros efectos adversos: neuropatía periférica, aturdimiento, cefaleas, debilidad y fatiga, sequedad de boca y estreñimiento.

Algunos IMAO, por ejemplo la pargilina, se han utilizado en el pasado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Como mecanismo posible se sugirió que las concentraciones elevadas de noradrenalina podían frenar, por una reacción de retroalimentación, la síntesis del neurotransmisor y desviar el proceso hacia la β-hidroxilación de tiramina para dar octopamina, que podría actuar como falso neurotransmisor. Este mismo mecanismo se invoca, entre otros, para explicar la hipotensión ortostática, que puede obligar a reducir la medicación o incluso a suprimir el tratamiento.

La hepatotoxicidad fue una reacción tóxica muy alarmante producida por algunos IMAO inicialmente utilizados, sobre todo la iproniazida, que puede ser transformada *in vivo* en isopropilhidrazina, un metabolito altamente hepatotóxico. Con los inhibidores más utilizados en la actualidad, el riesgo de hepatotoxicidad es bajo.

5. Interacciones

La reacción tiramínica es la interacción de los IMAO más popular. La tiramina es un simpaticomimético indirecto (v. cap. 16) contenido en alta concentración en quesos fermentados (reacción «del queso») y en otros alimentos y bebidas: hígado, salchichas, embutidos, higos, chocolate, vinos, cerveza, etc. La inhibición del metabolismo de la tiramina puede determinar mayor liberación de catecolaminas y la producción de una crisis hipertensiva. Son menos peligrosos en este sentido los inhibidores selectivos de la MAO puesto que, al ser la tiramina un sustrato común para ambas formas enzimáticas, la amina simpática siempre podrá ser desaminada por una de las dos formas no afectadas. No obstante, debe mantenerse siempre cierta precaución con los alimentos consumidos, aun en el caso de los inhibidores selectivos, puesto que esta selectividad puede ser menor o incluso llegar a perderse tras la administración repetida del fármaco.

Los simpaticomiméticos de acción indirecta, incluidos a menudo en preparaciones anticatarrales, como efedrina o fenilpropanolamina, representan un grave peligro de interacción farmacodinámica.

Los IMAO inhiben las reacciones de oxidación metabólica de varios grupos de fármacos, entre los que se incluyen anestésicos generales, sedantes, alcohol, antihistamínicos, anticolinérgicos, analgésicos opioides (en particular, petidina), etc. La posible potenciación del efecto de otros fármacos debe sopesarse cuidadosamente en pacientes depresivos tratados con IMAO.

La asociación de estos inhibidores con antidepresivos tricíclicos puede hacerse en ciertos casos siempre que se empiece el tratamiento con el tricíclico y posteriormente se incorpore el inhibidor; si se hace a la inversa, es necesario dejar transcurrir unos 7 días antes de cambiar de tratamiento.

6. Aplicaciones terapéuticas

La utilización de los IMAO ha aumentado bastante en los últimos años, en parte por el convencimiento de que sus efectos adversos no son tan graves como en un tiempo se

pensó y en parte por el desarrollo de nuevos inhibidores reversibles, selectivos para la forma A de la enzima, que han mostrado eficacia terapéutica. En cualquier caso, estos fármacos se utilizan en general cuando falla el tratamiento con los antidepresivos tricíclicos u otros antidepresivos. No obstante, también se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento de depresiones atípicas y, sobre todo, de depresiones u otros trastornos psíquicos en los que el componente de ansiedad es importante: agorafobia y otras fobias, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y disforia histeroide.

Las indicaciones anteriores se refieren a los inhibidores no selectivos o selectivos para la forma A de la enzima. Los inhibidores selectivos de la forma B, sobre todo la selegilina, no han sobrepasado prácticamente la fase de ensayo clínico en el tratamiento de la depresión; en cambio, la selegilina se utiliza cada vez más, en general asociada a L-dopa, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30), y se está ensayando en la enfermedad de Alzheimer.

IV. OTROS ANTIDEPRESIVOS

El **alprazolam,** una triazolobenzodiazepina (v. cap. 27), se utiliza mucho en pacientes con síntomas mixtos de ansiedad y depresión. En la depresión endógena también su eficacia supera la que cabría esperar del espectro ansiolítico-hipnótico de las benzodiazepinas. Tiene el inconveniente de que, a diferencia de los antidepresivos, el riesgo de dependencia es grave. Otras benzodiazepinas utilizadas en la depresión son el **adinazolam** y el **clonazepam.**

El extracto de ***Hypericum perforatum*** («planta de San Juan»), ampliamente utilizado en Alemania, parece deber su acción antidepresiva a un bloqueo de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Entre los principios activos del extracto figuran la hipericina y la hiperforina.

A la luz de las nuevas hipótesis patogénicas de la depresión, ya expuestas, se han desarrollado diversas líneas de estudio sobre posibles fármacos nuevos antidepresivos, con éxito muy variable: reguladores del complejo del receptor NMDA del glutamato, antagonistas del sistema GABA, antagonistas de la sustancia P, antagonistas de la CRH, antagonistas de la MCH *(Melanin Concentrating Hormone),* antagonistas del receptor V3 de la vasopresina, y análogos sencillos de factores neurotróficos.

V. ANTIMANÍACOS

A. SALES DE LITIO

Se introdujeron en psiquiatría en 1949 para el tratamiento de la manía y para la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Para las crisis agudas de manía se utilizan sobre todo los neurolépticos. Los anticonvulsivantes carbamazepina y valproato se emplean también en el tratamiento de la manía.

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El litio es un metal alcalino monovalente, del que se utilizan varias sales, sobre todo el carbonato y el citrato.

Las sales de litio constituyen el tratamiento más específico de la manía, así como la profilaxis más adecuada de la depresión bipolar. El mecanismo de acción de estas sales no está bien definido. A diferencia de los demás fármacos psicotropos, su administración a animales de experimentación, incluso a dosis altas, no produce signos aparentes.

Los mecanismos que se han invocado para explicar la acción terapéutica del litio son muy variados. A continuación se citan los que han sido más aceptados en general, tanto según su efecto profiláctico en la depresión bipolar como según su acción antimaníaca:

a) El litio es capaz de pasar por los canales de sodio dependientes del voltaje, pero no por los de potasio, y puede alterar procesos de trasiego iónico. Se ha descrito que en los eritrocitos de pacientes con trastorno bipolar es más baja la velocidad máxima de transporte activo de Li^+-Na^+. Se ha asociado también el tratamiento con litio a un aumento en la actividad de la ATPasa-Na^+/K^+ sensible a digoxina de eritrocitos de pacientes maníacos y depresivos. Se ha sugerido también que el Li^+ podría competir con los sitios de fijación del calcio y afectar la liberación dependiente del calcio de neurotransmisores.

b) La potenciación de los sistemas serotonérgicos centrales ha recibido también mucha atención a la hora de explicar los mecanismos de acción del litio. Este ion aumenta la velocidad de recambio de serotonina en animales de experimentación y además hay estudios clínicos demostrativos de que potencia algunas de las respuestas al precursor de serotonina 5-hidroxitriptófano. De hecho, se ha encontrado en algunos casos que el litio puede acelerar la respuesta al tratamiento con tricíclicos de la depresión unipolar.

c) Hay numerosos estudios demostrativos de que en animales el desarrollo de las manifestaciones conductuales de supersensibilidad de receptores dopaminérgicos tras tratamiento crónico con neurolépticos puede ser bloqueado con litio. No se ha establecido aún el mecanismo de esta acción del litio.

d) Gracias al litio se pudo bloquear el ciclo de los fosfatidilinositoles y llegar a conocer el papel de segundos mensajeros del IP_3 y otros inositolfosfatos, así como del diacilglicerol (v. cap. 3). El litio inhibe la mioinositol-1-fosfatasa, enzima que transforma el mioinositol-1-fosfato en mioinositol (fig. 3-17). Esta enzima, que ha sido recientemente purificada y secuenciada, es crucial para el mantenimiento de inositol destinado a la síntesis de los correspondientes fosfolípidos. El litio inhibe esta monofosfatasa a concentraciones (0,5-1 mM) que están dentro del intervalo terapéutico y, además, la inhibición es mayor con concentraciones crecientes de sustrato. Esta propiedad confiere una selectividad para la acción del litio en función de la intensidad del estímulo sobre el receptor asociado, que dará lugar a mayor o menor producción de inositolfosfatos. Así, neuronas sometidas a un alto nivel de estimulación, situación concebible en la manía, serán muy sensibles a la acción del litio, mientras que otros sistemas en reposo no serán afectados. No obstante, no ha podido precisarse aún si estas acciones también se producen tras la administración *in vivo* de litio y, por encima de esto, la ubicuidad del sistema de fosfatidilinositoles hace dudar de que un fármaco de acción tan específica tenga un mecanismo de acción asociado a un sistema de segundos mensajeros tan ampliamente utilizado en distintos sistemas de neurotransmisión.

e) En relación con la atrofia neuronal encontrada en el hipocampo de pacientes con trastornos afectivos (v. apartado I, 2.3), se ha en-

contrado que el litio reduce los niveles de factores proapoptóticos, tales como p53 y Bax, mientras que aumenta los del factor neuroprotector Bcl-2. Puede ser también relevante la inhibición, tanto por litio como por valproato sódico (v. apartado VI), de la GSK-3, una cinasa cuya sobreexpresión potencia determinados procesos apoptóticos.

2. Características farmacocinéticas

Las sales de litio se absorben de forma satisfactoria por vía gastrointestinal y alcanzan un $t_{máx}$ en plasma al cabo de 2-4 h. Con los preparados de liberación lenta se consiguen concentraciones plasmáticas más estables. El volumen de distribución final es algo mayor que el total de agua corporal. El paso a través de la barrera hematoencefálica es lento. La semivida de eliminación está en torno a las 20-24 h.

Los problemas del tratamiento con litio se derivan de que su índice terapéutico es muy bajo (2-3) y de que existen amplias diferencias interindividuales en la absorción. Por lo tanto, para obtener una respuesta satisfactoria sin la aparición de reacciones adversas de importancia es imprescindible la monitorización de sus concentraciones plasmáticas. La dosis diaria inicial de carbonato de litio suele ser 600 mg, tres veces al día, para posteriormente bajar a la mitad, de forma que se alcance una concentración plasmática de 0,6-1 mEq/L. Por encima de 1 mEq/L suelen empezar a aparecer los efectos secundarios que más adelante se indican.

3. Reacciones adversas

Cuando las concentraciones plasmáticas de litio son superiores a 1 mEq/L, suelen presentarse trastornos intestinales y anorexia. Por encima de 1,5 mEq/L aparecen sacudidas musculares, hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalográficas e incluso convulsiones. Estos efectos adversos son más probables en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dieta sin sodio o sometidos a tratamiento con diuréticos que provoque una depleción de este ion. En estos casos, la eliminación urinaria del litio será menor o bien aumentará su reabsorción, por lo que el riesgo de intoxicación será mayor. El litio también puede alterar la función tiroidea y producir bocio. Reduce la acción de la vasopresina y pueden aparecer los síntomas de la diabetes insípida. Un aspecto muy debatido es su posible acción teratógena al administrarlo en los primeros meses del embarazo (v. cap. 7).

Los efectos secundarios suelen tratarse con diuréticos osmóticos. En ocasiones debe recurrirse incluso a la hemodiálisis.

4. Aplicaciones terapéuticas

El litio es el tratamiento de elección en la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Reduce de forma significativa la frecuencia de las crisis, tanto maníacas como depresivas, así como su gravedad. El efecto profiláctico suele ser mejor frente a la recurrencia de las crisis maníacas que de las depresivas. También se utiliza en el tratamiento agudo de la manía, si bien el efecto tarda en instaurarse y además existe siempre un porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento. Recientemente se ha extendido el uso del litio asociado a antidepresivos en el tratamiento de la enfermedad unipolar.

B. OTROS FÁRMACOS ANTIMANÍACOS

Los neurolépticos **haloperidol** y otros, entre los que se incluyen los antipsicóticos atípicos **risperidona** y **olanzapina,** constituyen el tratamiento más usual de los ataques agudos de manía (v. cap. 31). En ocasiones se utilizan asociados al litio.

También se emplean los antiepilépticos **carbamazepina** y **valproato sódico,** así como, en menor medida, **lamotrigina** y **gabapentina** (v. cap. 29). La carbamazepina es un fármaco que, además de su utilización en crisis convulsivas y en la neuralgia del trigémino, representa una alternativa de interés para los pacientes maníacos y depresivos que no mejoran con litio. La eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de los episodios agudos de manía es comparable a la de los neurolépticos, con la ventaja de que los efectos adversos suelen ser menores. Sin embargo, como profiláctico de las recurrencias de crisis maníacas, parece menos eficaz que el litio.

El valproato ha sido hasta ahora menos utilizado, pero también produce remisión de la sintomatología maníaca en los pacientes (más del 30%) que no responden al litio o bien que presentan una intolerancia acusada. El efecto suele observarse a los 1-4 días de alcanzarse una concentración plasmática mínima de 50 µg/L.

Otros fármacos que se han estudiado para el tratamiento de la manía son: **clonazepam, oxcarbazepina, verapamilo, propranolol** y **clonidina.**

BIBLIOGRAFÍA

Adell A, Castro E, Celada P, Bortolozzi A, Pazos A, Artigas F. Strategies for producing master active antidepressants. Drug Discovery Today. 2005;10:578-85.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.ª ed. Washington: APA Press; 1994.

Barden N, Reul JMHM, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? Trends Neurosci. 1995;18:6-11.

Beck M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. Drugs. 2001;61:1407-14.

Belmaker RH. Bipolar disorder. N Eng J Med. 2004;351:476-86.

Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. Drugs. 2001;61:1407-14.

Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. Nature Rev Neurosci. 2006;7:137-51.

Cusak B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psycho-pharmacology. 1994;230:94-102.

Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker effect than clomipramine in a controlled multicenter study. J Affect Disord. 1993;28:105-16.

Del Río J, Lasheras B. The role of different serotonin receptor subtypes in psychiatric syndromes. En: Palomo T, Archer T, editors. Strategies for studying brain disorders. I. Depressive, Anxiety and drug abuse disorders. Londres: Farrand Press; 1994.

Flórez J. Analgésicos coadyuvantes. En: Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars Medica; 2007.

Frechilla D, Otano A, Del Río J. Effect of chronic antidepresant treatment on transcription factor binding activity in rat brain regions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1998;22:787-802.

Gareri P, Stilo G, Bevacqua I, Mattace R, Ferreri G, De Sarro G. Antidepressant drugs in the elderly. Gen Pharmacol. 1998;4:465-75.

Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther. 2000;85:11-28.

Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology. 2000;23:477-501.

Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. Neuropsychopharmacology. 1999; 20:226-47.

Mann JJ. The medical management of depression. N Eng J Med. 2005;353:1819-34.

Martin JB. Molecular genetic studies in the neuropsychiatric disorders. Trends Neurosci. 1989;12:130-7.

Meana JJ, Barturen F, García-Sevilla JA. α_2-Adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. Biol Psychiatry. 1992;31:471-90.

Nelson JC. A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression. Biol Psychiatry. 1999;46:1301-8.

Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment. J Neurosci. 1995;15:7539-47.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosci. 1996;16:2365-72.

Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:789-813.

Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JL. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:62-8.

Popper C, editor. Psychiatric pharmacosciences of children and adolescents. Washington: American Psychiatric Press; 1987.

Richardson E. Pharmacology of antidepressants. Mayo Clin Proc. 2001; 76:511-27.

Schloss P, Henn FA. New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. Pharmac Ther. 2004;102:47-60.

Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: State of the art ten years later. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001;25:855-66.

Taylor C, Fricker A, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signalling pathways. Cell Signal. 2005;17:549-57.

Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: Pharmacotherapy and related therapeutic strategies. Biol Psychiatry. 2000;48:558-72.

Vetulani J, Nalepa I. Antidepressants: past, present and future. Eur J Pharmacol. 2000;405:351-63.

Willner P. The validity of animal models of depression. Psychopharmacology. 1984;83:1-16.

33 Farmacodependencias

F.J. Ayesta, M. Rodríguez y J. Santamaría

I. CUESTIONES BÁSICAS GENERALES

1. Trastornos adictivos

Tanto los seres humanos como otras especies animales tienden a repetir aquellas conductas que les resultan agradables o les proporcionan alguna utilidad. Cuando los beneficios percibidos disminuyen o desaparecen, las conductas suelen extinguirse, dejan de realizarse.

Sin embargo, con un limitado grupo de moléculas químicas que reciben el nombre de adictivas o reforzadoras ocurre que, quienes las consumen, además de desarrollar patrones de administración repetidos (lo que puede ocurrir con muchas otras sustancias y actividades), con cierta frecuencia tienen dificultad para extinguir estos patrones. De hecho, no sólo es difícil extinguir estas conductas, sino que además se recuperan con relativa facilidad.

De este modo, una proporción de los consumidores de estas sustancias, variable según el compuesto específico que sea, refiere ser —o sentirse— incapaz de abandonar el consumo. Lo más característico de un patrón adictivo es que parte de los consumidores que desean abandonar el consumo (así parecen justificarlo sus repetidos intentos de cesación) presentan muchas dificultades para conseguirlo; es decir, no sólo consumen de manera esporádica, sino que *recaen* en sus patrones de administración previos.

Las sustancias sobre las que versa el presente capítulo se caracterizan por generar patrones de conducta adictivos. Estas sustancias constituyen un conjunto muy heterogéneo en el que se incluyen compuestos cuyo consumo forma parte de nuestros hábitos alimentarios o diarios, como el alcohol o la nicotina, medicamentos comercializados, como algunos tranquilizantes o analgésicos, y productos sólo disponibles mediante manufactura y distribución ilegal, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). Para designar estas sustancias suele utilizarse el término «droga», término de carácter popular, con connotaciones sociales y un tanto ambiguo, ya que, en su uso habitual, además de designar a lo que *engancha* (a aquello de lo que no es fácil prescindir), se utiliza para designar a lo que *coloca* o emborracha, lo que modifica la percepción consciente, lo cual no ocurre con todas las sustancias adictivas.

Esta dificultad de extinción y facilidad de readquisición de una conducta puede también observarse en circunstancias que no implican la administración de una sustancia. Entre estas *adicciones sin droga*, como en ocasiones se las denomina, destacan el juego patológico, diversas parafilias y, probablemente, algunas bulimias. Aunque no siempre son clasificadas como trastornos adictivos, presentan notables semejanzas con ellos.

Abuso de drogas. Esta expresión presenta un doble significado. Por una parte, el manual psiquiátrico DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuarta edición) define *abuso* como un patrón de consumo de sustancias que no llega a reunir los criterios de dependencia y que se manifiesta por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido de sustancias: sería un diagnóstico menos grave que el de dependencia. Y por otra parte, *abuso de drogas* se utiliza también como juicio de valor para referirse a la ingestión de drogas en cantidades y circunstancias que se desvían de las pautas sociales o médicas de una determinada cultura; incluye desaprobación social y no es descriptivo de una forma particular de consumo; existen diferencias transculturales en lo que se considera abuso de drogas: en nuestra cultura, por ejemplo, la intoxicación etílica moderada en reuniones lúdicas no tiene el mismo rechazo que en la cultura musulmana. Que haya abuso de drogas no implica que se establezca o se haya establecido una conducta de dependencia.

Uso no médico de drogas. Este término hace referencia al consumo ocasional o circunstancial de sustancias con finalidades instrumentales de carácter no terapéutico. Entre las pautas de uso no médico se incluyen el uso de medicamentos para indicaciones no reconocidas, como sería la preparación de un examen, el consumo circunstancial de fármacos con fines de experimentación y el consumo ritual de sustancias en el marco de determinados ritos.

Adicción y dependencia. Hace varias décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconsejó la sustitución del término *adicción* por el concepto más preciso y con menores connotaciones negativas de *dependencia*. A pesar de esto, el término «adicción» (y «adicto») está muy arraigado y frecuentemente se utiliza de forma más o menos equivalente al de dependencia.

1.1. Descripción y delimitación del fenómeno

Una dependencia es un trastorno que se caracteriza por la *disminución en el control sobre el consumo de una sustancia*. Los esfuerzos que se realizan por reducir o eliminar la ingesta de *esa* sustancia fracasan reiteradamente, por lo que en circunstancias precisas se percibe como una necesidad o compulsión hacia su toma, que origina *conductas de búsqueda*.

Lo diagnóstico en toda dependencia no es que el consumo sea elevado, sino la percepción de fallo en el control intencionado del consumo. Lo realmente característico de una dependencia es *la existencia de recaídas*, de vueltas —ni bus-

cadas ni deseadas— al patrón de consumo original. Sin un previo intento serio fallido de cesación no hay certeza de la existencia de una dependencia: sólo existen indicios o signos potencialmente indicadores de su presencia.

No puede hablarse de dependencia cuando no existe una administración repetitiva, ya que los consumos puntuales no son dependencias ni cuando el consumo, por alto que sea, no está por encima del que se desearía (en este caso sólo habría consumos reiterados o regulares). En definitiva, no toda persona que consume una sustancia adictiva tiene por qué ser dependiente de ella.

No siempre es fácil delimitar la frontera entre un consumo periódico, regular o frecuente y una dependencia. Una dependencia no es un fenómeno de todo o nada, sino que es un síndrome que presenta diversos grados. Suele observarse que, a medida que se instaura la dependencia, el consumo pasa a ser más regular y el sujeto fracasa en sus intentos de cesación o reducción; la conducta prosigue pese a la aparición de efectos adversos y a la disminución de los efectos placenteros, que quizás en las primeras etapas era lo que la persona perseguía experimentar.

La dependencia es un fenómeno que presenta una notable variabilidad interindividual: muchas personas consumen sustancias adictivas con moderación o de forma ocasional o social, mientras que otras, en cambio, tras un período más o menos prolongado, se convierten en consumidores compulsivos, con gran dificultad para abandonar su consumo. Asimismo, la intensidad de la necesidad o compulsión por consumir varía entre las diversas personas, así como a lo largo de la historia personal de cada consumidor.

Las sustancias capaces de generar dependencia son muy diversas, al igual que lo son las distintas dependencias a las que dan lugar. Aunque cada dependencia presenta características propias (en los patrones de consumo, en los síntomas de la intoxicación y abstinencia, en la reducción del círculo de intereses vitales que ocasionan, en su compatibilidad con el cumplimiento de las obligaciones habituales, etc.), las distintas dependencias tienen unas características en común, como son los mecanismos conductuales empleados y los circuitos neuronales implicados.

1.2. Autoadministración y condicionamientos

Puestos en las condiciones adecuadas, los animales de experimentación se administran las mismas sustancias que, con fines no médicos, nos administramos los seres humanos. Cuando se les proporciona acceso continuo a estas sustancias, sus patrones de autoadministración son muy similares a los de las personas consumidoras.

Para la adquisición de una conducta adictiva se requiere la presencia de tres constantes, que se utilizan tanto para explicar su adquisición como su extinción y readquisición:

a) La existencia de una *sustancia psicoactiva* cuyos efectos son considerados merecedores de ser reexperimentados. Una sustancia es psicoactiva si altera alguna función del sistema nervioso central (SNC), si produce cambios perceptibles en el humor, la cognición o la conducta; no es necesario que altere la conciencia o que «coloque».

Para poder alterar alguna función central la molécula en cuestión debe ser capaz de llegar al SNC. Para ello, debe ser capaz de atravesar membranas biológicas; en concreto, la barrera hematoencefálica, que recubre a los vasos cerebrales protegiendo a las neuronas de posibles tóxicos presentes en la circulación sanguínea. Salvo que se utilicen transportadores específicos, sólo las sustancias muy liposolubles consiguen atravesar esta barrera (v. cap. 4).

La presencia de efectos psicoactivos se considera necesaria para la incentivación (v. apartado c). Aun así, los efectos biológicos aislados de las diversas sustancias no son suficientes para generar una dependencia: al ser fruto de un aprendizaje, en su establecimiento intervienen también las características de la persona y del entorno en el que se realiza el consumo. Esto es especialmente relevante de cara al abordaje y el tratamiento.

b) La instauración de un *condicionamiento de tipo instrumental u operante* debido a que la sustancia actúa como elemento reforzador. La conducta de administración queda así condicionada por sus consecuencias y tiende a perpetuarse: con el tiempo la conducta va haciéndose menos voluntaria, disminuyendo el control existente sobre ella, pudiendo llegar incluso a desaparecer. Sin la presencia de este tipo de condicionamiento, no hay conducta de búsqueda y, consecuentemente, no existe dependencia.

El término ***reforzador*** se utiliza en psicología para eludir el empleo de términos más difícilmente objetivables, como necesidad, deseo o compulsión. En contraposición a un estímulo aversivo, un estímulo es reforzador si su aplicación aumenta la probabilidad de que vuelva a ser aplicado; mediante su aplicación, la conducta queda reforzada por sus consecuencias. Aun así, en adicciones el concepto de reforzador es descriptivo de la realidad, pero no es explicativo: no justifica toda la fuerza del fenómeno.

Conceptualmente, suele distinguirse entre reforzamiento positivo y negativo: positivo es el que ocasiona placer o euforia en un estado de ánimo normal; reforzamiento negativo es aquel que alivia una situación de malestar, estrés o disforia, devolviendo —o acercando— al sujeto a un estado de ánimo normal. Un tipo especialmente importante de reforzamiento negativo es el alivio de la sintomatología de abstinencia. Ambos tipos de reforzamiento, que en la práctica no siempre es fácil diferenciarlos, contribuyen a la génesis y al mantenimiento de una dependencia; el papel de cada uno es variable según la sustancia consumida y los antecedentes de administración, y las circunstancias personales del consumidor.

La mera funcionalidad o valor instrumental de la conducta no genera por sí misma una dependencia. Así, en la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), en la categoría que se titula *Abuso de sustancias que no producen dependencia* (F55), se incluyen los consumos de laxantes, analgésicos menores, vitaminas, antiácidos, diuréticos y, más discutiblemente, hormonas esteroideas. En ocasiones hubo una indicación terapéutica inicial, y la facilidad de adquisición favoreció posteriormente el desarrollo de un consumo desproporcionado. El consumo persistente e injustificado de estas sustancias da lugar a gastos y a contactos con dispositivos asistenciales innecesarios, y frecuentemente ocasiona también daños somáticos. Aunque muchos pacientes oponen gran resistencia a los intentos de disuadir o impedir el consumo de estas sustancias, no se reúnen los criterios de dependencia, porque carecen de efectos psicoactivos y por ello de la posibilidad de que estos queden condicionados con estímulos ambientales externos o internos (v. apartado c). Muchos consumos de plantas medicinales o remedios populares pueden ser englobados en este apartado.

Este criterio muy probablemente pueda ser extendido también a otras conductas repetitivas que no conllevan administración de sustancias químicas. Así, a determinadas conductas repetitivas, como compra compulsiva, videojuegos o internet, probablemente se les aplique mejor el sentido de *abuso* del CIE-10 que el de *dependencia*.

c) La existencia de diversos estímulos que se presentan simultáneamente a la administración de la sustancia adictiva y que quedan asociados a ella o a sus efectos por un *condicionamiento clásico o pavloviano*. Estos estímulos, que originalmente eran neutros, acaban asociándose a la conducta y ejercen una gran influencia en que el consumo se perpetúe. El término *asociados* no refleja plenamente la relevancia del tipo de vínculo que se establece entre la conducta y el estímulo. En la realidad, estos estímulos quedan bastante más que asociados: *quedan «incentivados», dotados de una significación particular,* que hace que posean un gran poder evocador de la conducta asociada a ellos. Estos estímulos no sólo *recuerdan* la conducta de consumir; en cierto modo, la *exigen*. En los intentos de cesación, estos estímulos —al desencadenar deseos intensos y urgentes de consumir— aumentan las probabilidades de recaída. Por ello, en el tratamiento de toda dependencia es muy importante conseguir la extinción de estas asociaciones.

Lo característico de una adicción no es que existan deseos más o menos irrefrenables de consumir una sustancia; la existencia de éstos puede deberse a gustos, caprichos o manías, y no a una dependencia. Lo característico de una adicción es que estos deseos por consumir vienen precipitados por unos estímulos, originalmente neutros, a los que posteriormente se asoció el consumo.

Estos estímulos, denominados *antecedentes* de la conducta, pueden ser internos (sentimientos de tristeza, estrés) o externos (encontrarse con algunos amigos, un olor característico o una esquina concreta) y no tienen por qué tener que relacionarse con las propiedades farmacológicas de la sustancia.

En el caso de la nicotina, por ejemplo, los estímulos ambientales, la conducta de fumar y el reforzamiento de la nicotina ocurren juntos muchas veces al día, por lo que estos elementos quedan fuertemente asociados. El *sabor,* el olor, así como el modo de ver un cigarrillo, o un anuncio, los estímulos generalmente presentes al fumar (amigos que fuman, una llamada de teléfono, una bebida alcohólica, una taza de café) y el ritual de obtener, manejar, encender y fumar el cigarrillo se vuelven estímulos que señalizan el fumar y que, por sí mismos, pueden ser muy agradables para el fumador. De la misma manera, cuando se intenta dejar de fumar, la presencia de estos estímulos aumenta las probabilidades de recaída, ya que señalan la acción de fumar y, en algunas personas, pueden precipitar deseos intensos y urgentes *(craving)* por fumar.

El conocimiento, reconocimiento y afrontamiento de los estímulos que a lo largo del tiempo han quedado asociados al consumo es una de las claves del tratamiento de toda adicción. Hay personas que adquieren o desarrollan estas capacidades sin necesidad de ayuda profesional; otras, en cambio, necesitan ayuda en este proceso.

1.3. Problemas derivados

En las sociedades occidentales, el alcohol y el tabaco constituyen las sustancias adictivas más consumidas y las que ocasionan mayores problemas sanitarios. Les sigue en proporción de consumo el uso no médico de fármacos hipnosedantes y después el de las sustancias ilegales. Entre éstas, el consumo de hachís y de los derivados anfetamínicos es el más prevalente, aunque no comporta los problemas sanitarios y sociales que se derivan del consumo más minoritario de otras sustancias ilegales como la heroína o la cocaína. La cafeína es consumida de forma regular por la mayoría de personas adultas, si bien ello no se traduce en mayores consecuencias sanitarias.

Gran parte de los problemas derivados del consumo de sustancias adictivas no derivan de la propia sustancia sino de las circunstancias que acompañan al consumo. Así, por ejemplo, la heroína es mucho menos tóxica por cualquier vía alternativa a la intravenosa y la mayor parte de toxicidad del tabaco no se debe a la nicotina, sino a los otros productos presentes en los cigarrillos.

En otras ocasiones la dependencia no es el único problema que pueden ocasionar las sustancias adictivas y, en ocasiones, ni siquiera es el más importante. Así, por ejemplo, en el caso del alcohol en nuestra sociedad, muchos de los problemas a los que da lugar —como accidentes de tráfico, maltrato o prácticas sexuales de riesgo— se derivan del mero consumo y no se presentan exclusiva ni mayoritariamente en personas que han desarrollado un síndrome de dependencia alcohólica.

2. Bases biológicas de las dependencias

El desarrollo de patrones de autoadministración de sustancias adictivas requiere la integridad de una serie de circuitos cerebrales, denominados «de recompensa», así como de otras estructuras sensoriales y motoras.

2.1. Circuitos cerebrales «de recompensa»

Estos circuitos se han ido desarrollando a lo largo de la evolución con el fin de proveer una serie de mecanismos que faciliten la supervivencia del individuo o de la especie. Estos circuitos refuerzan las conductas útiles y extinguen las dañinas, y son activados por un conjunto de impulsos relacionados con el placer y el dolor, la satisfacción emocional y sexual, el hambre, la sed y la saciedad. Por razones aún no bien entendidas, su activación produce una compulsión poderosa a mantener ese estado de estimulación. Con los reforzadores naturales las propias conductas ejercen una influencia inhibidora protectora, existiendo un límite superior de aplicación. Este mecanismo de control frecuentemente se basa en la adaptación de los mecanismos responsables de la transducción sensorial y de la propagación de impulsos nerviosos. Así, por ejemplo, la sensación de plenitud gástrica limita la ingesta de comida o el nervio pudendo se vuelve refractario tras la consecución de un orgasmo.

Se supone que las sustancias adictivas actúan en estos sistemas de recompensa interfiriendo la acción de los neurotransmisores naturales. Al poder activar directamente los mecanismos centrales de reforzamiento, los fármacos parecen eludir los mecanismos protectores de la vía de entrada, pudiendo saturar los receptores o los sistemas de transducción en un grado difícilmente alcanzable por los reforzadores naturales. De-

pendiendo de qué sustancia se utilice, la intensidad de esta estimulación puede llegar a desplazar el interés por los placeres biológicos, ya que la estimulación provocada por éstos, o bien no alcanza ya el umbral de excitación, que puede estar elevado, o bien no puede ser transmitida por las vías habituales, que se encuentran adaptadas para contrarrestar la saturación. En realidad, podría decirse que no es que determinadas sustancias sean adictivas (que lo son), sino que somos nosotros los que respondemos de esa manera frente a ellas: nuestras estructuras cerebrales están hechas de tal modo que, al ser estimuladas, tendemos a reaccionar así.

En adicciones, el paradigma diagnóstico es la presencia de conductas de autoadministración. Ésta puede verse facilitada o inducida por causas muy diversas, como son situaciones de anhedonia, déficits en el control de impulsos o problemas en los procesos de aprendizaje. Por ello se supone que no todas las conductas de autoadministración de una sustancia tienen por qué ser homogéneas, ni en su génesis ni en su manejo.

Los efectos reforzadores primarios, y consiguientemente las conductas de autoadministración, dependen críticamente de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica de los sistemas mesotelencefálicos, especialmente del mesolímbico. El *haz prosencefálico medial*, que va desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo *accumbens*, es la estructura más relevante de este sistema (fig. 33-1).

La activación de este sistema mesolímbico puede ser directa (como ocurre con los psicoestimulantes) o indirecta, a través de neuronas cercanas (posiblemente opioides), o mediante vías no dopaminérgicas heterogéneas que convergen ahí, y que establecen y modulan el tono hedónico. Estas fibras provienen de estructuras como el hipotálamo anterior lateral, área lateral preóptica, núcleo magnocelular preóptico, tubérculo olfatorio, etc., y tienen sus sinapsis en los núcleos ventrales mesencefálicos.

El núcleo *accumbens* se considera una interfase neural entre motivación y acción motora. Presenta dos territorios definidos: núcleo *(core)* y corteza *(shell)*. Su misión fundamental parece ser la incentivación de estímulos no condicionados, no su recuerdo o recuperación y tampoco la percepción cognitiva de los estímulos ambientales. Ante estímulos relevantes, por nuevos o por incentivados, sus células —las de la corteza— liberan dopamina. La corteza del núcleo *accumbens* —a través de sus múltiples conexiones, sobre todo con el denominado sistema amigdalar ampliado— es capaz de activarse en situaciones

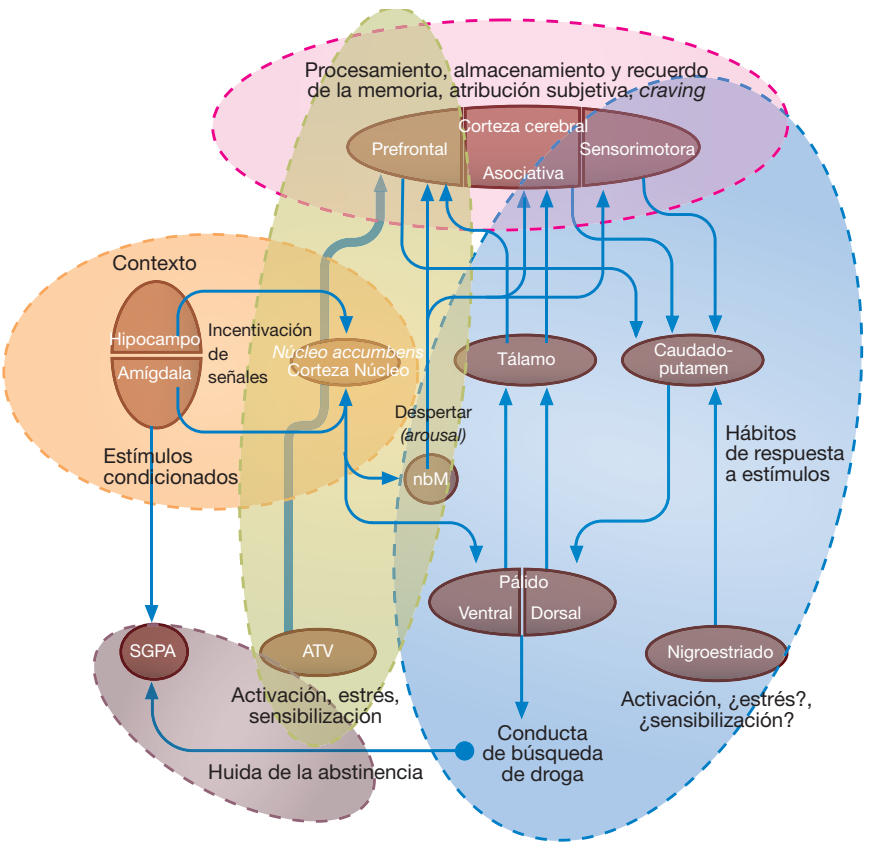


Figura 33-1. Principales circuitos cerebrales implicados en los procesos de dependencia y en las conductas de búsqueda. Los sombreados en color indican las correspondientes zonas cerebrales: verde, haz prosencefálico medial; naranja, estructuras límbicas, responsables de los procesos de condicionamiento; azul, principales núcleos motores que intervienen en los procesos de aproximación; lila, sistemas responsables de algunos aspectos aversivos; rosa, estructuras y circuitos corticales responsables de determinadas conductas. ATV: área tegmental ventral; nbM: núcleo basal de Meynert; SGPA: sustancia gris periacueductal. (Modificado de Ayesta y Rodríguez.)

conductuales con valor adaptativo. Esto refuerza secuencias motoras *intencionales* en el *núcleo* del núcleo *accumbens,* que proyectan mediante fibras encefalinérgicas y/o gabaérgicas hacia la corteza prefrontal, áreas con conexiones motoras, como el pálido ventral.

Además de los diversos componentes del haz prosencefálico medial, entre las estructuras cerebrales implicadas en las conductas adictivas se encuentran (fig. 33-1): *a)* una serie de componentes del cerebro límbico, como el hipocampo y la amígdala, responsables de los procesos de condicionamiento ambiental; *b)* diversas estructuras motoras, como el estriado dorsal (caudado-putamen), encargado de la formación de hábitos, vías estriatales que llegan a regiones ejecutivas cerebrales y la vía dopaminérgica nigroestriatal, la cual podría participar en la sensibilización y en el estrés; *c)* las conexiones descendentes que pasan por la sustancia gris periacueductal y algunos núcleos, como el noradrenérgico *locus coeruleus,* que median algunos aspectos aversivos; *d)* relevancia especial presentan los mecanismos neocorticales, implicados en los fenómenos de aprendizaje, en el procesamiento complejo a nivel cognitivo, como algunas memorias, la atribución subjetiva y el *craving*, y *e)* otras estructuras diversas, como las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, que participan en la activación cortical, y el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, responsable de las conductas reforzadas.

La administración crónica de sustancias químicas se correlaciona con diversos cambios celular o molecular (p. ej., incremento o disminución en el número de receptores, en los segundos mensajeros o en factores de transcripción). No es claro hasta qué punto cada una de estas asociaciones subyace en la génesis o mantenimiento de los trastornos adictivos. Éstos parecen relacionarse más bien con fenómenos aún no bien discernidos en procesos de aprendizaje, memoria y motivación.

2.2. Potencial de reforzamiento

Se denomina *potencial de reforzamiento* de una sustancia al conjunto de características que determinan la probabilidad de que, en unas determinadas circunstancias, sea autoadministrada. Depende de sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y de otras circunstancias. Entre estos factores que influyen en que un animal se administre o no una sustancia, y cuánto y cómo, se encuentran la dosis, la vía de administración, la cantidad de esfuerzo requerido para obtener una dosis, la relación temporal entre este esfuerzo y el efecto, la presencia de otros compuestos, el estado de ánimo y los antecedentes previos de exposición del animal a la misma o a otras sustancias adictivas.

Los términos *potencial de abuso* y *adictividad* son prácticamente equivalentes al de potencial de reforzamiento. El potencial de reforzamiento no es una propiedad absoluta de la sustancia: refleja el exceso de características reforzadoras frente al de aversivas existente en un individuo concreto y en una situación determinada. Así, una sustancia puede tener un mayor poder reforzador en una persona con un problema de depresión o de ansiedad, que puede ser subclínico o no estar diagnosticado; de la misma manera, una sustancia puede ser más reforzadora al ser consumida con un grupo de amigos o, por el contrario, al ser consumida en soledad.

El potencial de reforzamiento de una sustancia depende fundamentalmente de sus propiedades farmacodinámicas: de qué receptores activa, con qué circuitos neuroquímicos interactúa; en definitiva, de los efectos que produce. Los miembros de las diversas familias de fármacos comparten cualitativamente sus propiedades reforzadoras; así, por ejemplo, todos los agonistas opioides μ o todas las benzodiazepinas pueden llegar a producir dependencia. Aun así, hay grandes diferencias entre ellos, ya que el potencial de reforzamiento también depende crucialmente de las características farmacocinéticas de la sustancia.

Por una ley farmacocinética general, en igualdad de dosis administrada, cuanto más rápida sea la absorción de una sustancia, mayores son las concentraciones plasmáticas que se alcanzan y también más rápidos son su aumento y descenso (fig. 33-2). Por ello, la intensidad de los efectos de la toda sustancia adictiva y, consiguientemente, su poder reforzador dependerá de lo rápidos que se ocasionen éstos, lo cual a su vez depende fundamentalmente de su capacidad de llegar al cerebro, es decir, de su liposolubilidad, y de la vía de administración empleada. Como regla general, puede decirse que la adictividad de una sustancia es directamente proporcional a su liposolubilidad; además, algunas vías de administración son más adictivas que otras, ya que a través de ellas las sustancias llegan más rápido al cerebro: 8-10 s por vía inhalatoria pulmonar y 12-15 s por vía intravenosa.

Esto explica las diferencias en adictividad existentes entre cigarrillos y puros o pipas, el *crack* y el clorhidrato de cocaína esnifado, y entre la heroína y la morfina. En estos tres pares de sustancias, bien por la liposolubilidad o por la vía empleada, el primer componente del par es más adictivo.

En los modelos animales se observa que hay poderosos reforzadores, como es el caso de la cocaína intravenosa, que hacen que un sujeto, en una gran variedad de circunstancias, realice grandes esfuerzos para intentar administrárselos y que, por el contrario, existen reforzadores débiles, como la cafeína, con los que sólo con dificultad se consigue generar patrones de autoadministración.

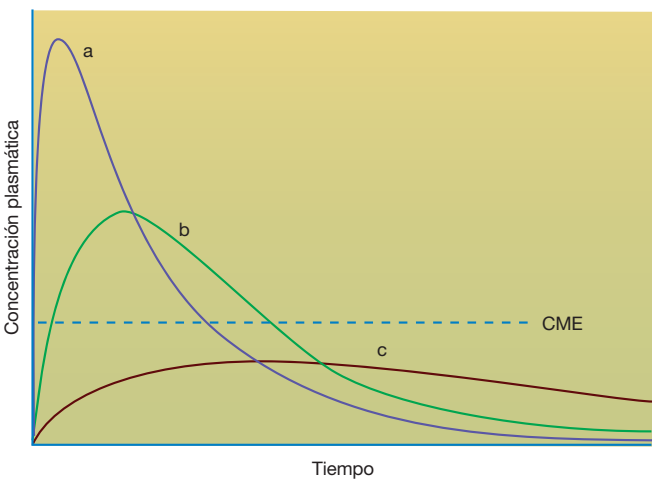


Figura 33-2. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de una sustancia según su velocidad de absorción (a > b > c). La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la vía de administración y la liposolubilidad del preparado. A mayor velocidad de absorción, mayores concentraciones plasmáticas —y más rápidamente— se alcanzan, lo que aumenta la adictividad (CME: concentración mínima eficaz para un determinado efecto).

En los seres humanos se observa que con las sustancias que se comportan como poderosos reforzadores (como heroína, cocaína y nicotina) es más frecuente que los consumidores regulares sean dependientes. Por el contrario, con las que se comportan con reforzadores débiles (como etanol, tetrahidrocannabinol [THC] o metilenodioximetanfetamina [MDMA]) se observa que es más improbable que el consumo regular evolucione a una dependencia. Esta evolución depende no sólo de la sustancia en sí, sino también de cómo sea el patrón de consumo. Independientemente del poder reforzador original en modelos animales, en seres humanos se aprecia que, una vez desarrollado el trastorno adictivo, la dificultad de extinción es relativamente similar con todas las sustancias.

Síndrome neuroadaptativo (tolerancia y sintomatología de abstinencia). La administración crónica de algunas sustancias —como heroína, etanol o nicotina— suele acompañarse del desarrollo de un síndrome neuroadaptativo, caracterizado por la presencia de tolerancia y por la aparición de síntomas de abstinencia o de retirada al cesar o disminuir el consumo. Aunque esta manera de responder del organismo a los efectos agudos y sobre todo crónicos de una sustancia puede contribuir a reforzar la intensidad del proceso adictivo en algunas personas, este síndrome no es condición necesaria ni suficiente para el desarrollo de dependencia.

Así, hay sustancias no adictivas —como los β-bloqueantes, nitritos o corticoides— que producen un síndrome de retirada; del mismo modo, como ocurre en algunos enfermos crónicos o quirúrgicos, o en recién nacidos de madres consumidoras, pueden existir síntomas de abstinencia que no se acompañan de la conducta de búsqueda característica de toda dependencia. La frecuente presencia con algunas sustancias de este síndrome neuroadpatativo (denominado a veces —nunca en las guías clave— con el equívoco nombre de *dependencia física*) llevó a algunos autores a considerarlo como algo nuclear en toda dependencia, cuestión ya descartada por la evidencia científica, experimental y terapéutica, hace ya varias décadas. Pese a ello, en algunos sectores de la población persiste aún la identificación de dependencia (o de las conductas de búsqueda) con la presencia de síntomas de retirada y la paliación de éstos como lo más clave del tratamiento.

No siempre es fácil diferenciar la presencia de sintomatología de abstinencia con la exacerbación de situación clínicas previas y que el consumo de la sustancia enmascaraba o era utilizado para paliar. Esto es relativamente frecuente con algunos síntomas inespecíficos como la ansiedad.

La sintomatología, intensidad y evolución temporal de la abstinencia depende de diversas variables, como la frecuencia, cantidad y antigüedad en el consumo, pero sobre todo de las propiedades farmacocinéticas de la sustancia. Así, un compuesto que desaparece del cerebro o que se excreta del organismo rápidamente dará lugar a una abstinencia de rápida aparición, gran intensidad y duración breve, caso típico de la nicotina o de la heroína. En cambio, una sustancia con tendencia a la acumulación ocasionará un síndrome de abstinencia de menor intensidad, de aparición más lenta, pero también de más larga duración; éste sería el caso de la metadona o del diazepam. La abstinencia más florida y de aparición más rápida es aquella *precipitada* por la administración de antagonistas farmacológicos específicos; es lo que ocurre al administrar naloxona a un dependiente de opioides. Cuando una sustancia elimina o mitiga los síntomas de abstinencia de otra, se habla de la existencia de *dependencia cruzada;* esto ocurre, por ejemplo, entre los componentes de un mismo grupo farmacológico, como es el caso de los diversos agonistas opioides μ, así como entre barbitúricos, benzodiazepinas y alcohol.

Con el objeto de discernir las conductas de búsqueda de la sintomatología de retirada *(withdrawal)*, el DSM-IV y otros manuales no consideran que los deseos intensos y urgentes de consumir una sustancia *(craving)* sean un componente diagnóstico de la sintomatología de abstinencia.

Tolerancia es la disminución progresiva de los efectos de una sustancia a medida que se consume de forma reiterada o, alternativamente, la necesidad de aumentar progresivamente la dosis para alcanzar los efectos iniciales. La tolerancia es una manifestación de la capacidad de adaptación del organismo a la presencia continuada de un compuesto extraño y puede originarse por muy diversos mecanismos. No se produce tolerancia por igual a todas las sustancias, ni siquiera a todos los efectos de una misma sustancia: así, aunque los consumidores de heroína pierden con cierta rapidez los efectos euforizantes y placenteros que experimentan durante los primeros meses, no se desarrolla tolerancia con la misma celeridad a otros efectos, como la miosis o el estreñimiento. Habitualmente suele ser reversible. Por otra parte, hay grupos farmacológicos que presentan *tolerancia cruzada* entre sí; es lo que ocurre en los alcohólicos, que necesitan dosis mayores de tranquilizantes.

2.3. Factores de riesgo de las farmacodependencias

El hecho de que todos los individuos de cualquier especie puedan adquirir patrones de autoadministración resalta una característica fundamental de todas las conductas adictivas: para adquirirlas no se requiere la presencia previa de patología, psiquiátrica o social; basta el contacto con la sustancia adictiva. Cualquier persona *sana* que entre en contacto regular está en riesgo de acabar desarrollando una dependencia.

Aun así, existe una fuerte asociación estadística entre consumos de sustancias adictivas y presencia de sintomatología psiquiátrica: cualquier dependencia es más frecuente en personas con problemas psiquiátricos; a la par, diversos trastornos psiquiátricos son más frecuentes en personas dependientes (patología dual). En ocasiones, la dependencia puede derivarse de intentar paliar sintomatología previa; más frecuentemente, la patología psiquiátrica es consecuencia del consumo regular de la sustancia adictiva; en otros casos, es difícil establecer una relación causal entre ambos procesos. La presencia de un mayor consumo o de mayores dificultades para desarrollar conductas alternativas no implica necesariamente la existencia de una mayor dependencia en los pacientes psiquiátricos.

Una farmacodependencia es un trastorno pluricausal: en su génesis y mantenimiento intervienen numerosas variables. Como éstas no son propiamente catalogables como etiológicas o causales, prefiere hablarse de *factores de riesgo*, que son aquellas características personales o circunstancias ambientales que se asocian con una frecuencia mayor de lo normal con la presencia de una dependencia. *Factores de protec-*

ción son justo lo contrario. Son múltiples y diversos los factores que condicionan quién experimentará con una determinada sustancia, quién continuará con un uso esporádico o quién progresará a formas de consumo más intensivas o compulsivas. Los factores de riesgo y protección pueden ser distintos en las diversas culturas y evolucionan a lo largo del tiempo. No obstante, hay algunos que parecer asociarse sistemáticamente con las conductas adictivas.

Experimentar con una sustancia con propiedades reforzadoras es ya de por sí un factor de riesgo. En líneas generales, la experimentación depende de la aceptación social, de la disponibilidad, de la actitud y consumo de la familia y del grupo de amigos, de la percepción de riesgo asociado al hecho de probar, de la tendencia del individuo a buscar nuevas sensaciones y de su actitud frente a las normas sociales.

Entre los factores de riesgo más críticos para el desarrollo de dependencia de una sustancia se encuentran el consumo de la propia sustancia adictiva en la familia y la edad del primer consumo. Otros factores de riesgo importantes son la existencia de una familia disfuncional (aquella en la que, por ejemplo, existe muy poca comunicación, gran autoritarismo o abuso físico o sexual), el consumo en el grupo de amigos y el aprendizaje previo con sustancias toleradas socialmente.

La vulnerabilidad a una dependencia está también relacionada con algunas características del individuo, como la edad, el sexo y la presencia de alteraciones psicológicas, como personalidad antisocial. La adolescencia es una edad de riesgo para muchas dependencias; se piensa que esto se debe a la propia inestabilidad emocional de esta etapa vital y a la influencia que puede ejercer el grupo de amigos, sobre todo en personas con problemas de autoestima, frecuentes también en esta etapa. En general, todas las dependencias de sustancias ilegales son más frecuentes en varones.

En algunas dependencias se ha identificado la presencia de factores hereditarios. De hecho, es ilógico asumir que el poder reforzador de una sustancia sea el mismo en todas las personas: al igual que varía según las circunstancias personales, varía también según las características biológicas o psicológicas personales. La existencia de factores hereditarios no implica que una dependencia sea un trastorno hereditario; más bien se interpreta como que diversos rasgos heredables (impulsividad, predisposición a la depresión, rapidez de metabolismo hepático, etc.), son factores de riesgo —o de protección— frente a una determinada dependencia. La identificación de factores predisponentes hereditarios (a los que se suele atribuir un 30% de la influencia) no implica ausencia de riesgo en personas aparentemente menos vulnerables.

Aunque una dependencia, sobre todo una vez establecida, es un trastorno con un claro componente biológico, la influencia de los factores no biológicos o no farmacológicos en ella no es pequeña ni desdeñable. Así, por ejemplo, que las mujeres en el pasado fumaran menos se debe sin duda a condicionamientos socioculturales, como probablemente también se debe a ello el hecho de que ahora las mujeres jóvenes fumen más.

3. Abordaje y tratamiento: consideraciones generales

Una dependencia es un trastorno conductual crónico. Para su tratamiento se requiere modificar la conducta; más que controlar el consumo directamente, se requiere dotar a la persona de una capacidad de control suficiente sobre las situaciones y decisiones que, de forma consciente o automática, le conducen al consumo. Como una adicción es un proceso de aprendizaje, su manejo requiere un proceso de desaprendizaje o, al menos, de reaprendizaje. Por ello, requiere voluntariedad por parte del paciente y no es una cuestión que se resuelva en unos pocos días, sino que lleva bastante más tiempo: meses o años.

Para que una persona dependiente abandone una dependencia es necesario que *ella* considere necesario dejar de serlo, que sea consciente de que *ella* tiene un problema. Es prácticamente imposible recuperar a un dependiente en contra de su voluntad. Dado que en ocasiones la capacidad volitiva y de decisión pueden estar sensiblemente disminuidas, no parece lógico exigir siempre una gran motivación al comienzo del tratamiento.

La eficacia de las intervenciones en adicciones debe medirse como tasas de abstinencia al cabo de 1 año. Aunque en ocasiones pueden valorarse los resultados obtenidos al cabo de 6 meses, es más conveniente que los resultados se midan, al menos, al cabo de 12 meses. Esto es así por la propia cronicidad del proceso y porque se considera que es muy posible que al cabo de 1 año se presenten casi todas las posibles circunstancias asociadas al consumo.

Ante una solicitud de tratamiento se realiza una valoración de la problemática personal, familiar y social. La profundidad de esta evaluación varía según las sustancias y los trastornos hasta entonces generados. Tras esto, de acuerdo con el paciente, se establece un plan terapéutico individualizado.

El objetivo ideal de este plan sería la abstinencia completa, ya que la experiencia muestra la práctica imposibilidad de la recuperación del consumo controlado en quien ha sido consumidor dependiente (otra cuestión distinta es el abordaje de los meros consumidores regulares o de riesgo, situación relativamente frecuente en alcohol, por ejemplo). Cuando pacientes y terapeutas encuentren inasequible a corto plazo el objetivo de la cesación, puede ser conveniente plantearlo como objetivo a largo plazo, fijando entre tanto alguna estrategia intermedia, variable según las sustancias. Similarmente, la amenaza de enfermedades mortales en personas no dispuestas a asumir programas libres de drogas o de mantenimiento puede hacer conveniente ofrecerles programas menos exigentes, como los de reducción de riesgos (p. ej., distribución o intercambio de jeringuillas), con el fin de que, cuando quieran o estén en condiciones de dejar de consumir, mantengan unas expectativas de vida razonables.

Todo abandono de una dependencia implica un cambio comportamental, por lo que la base de todo tratamiento es siempre algún tipo de terapia conductual, en el que se procura utilizar los recursos personales y sociales de los que disponga el paciente. Desde el punto de vista del trastorno adictivo, los objetivos que las estrategias que los terapeutas pretenden aportar a sus pacientes pueden resumirse tal como sigue.

3.1. Motivación para el cambio

El propio concepto de lo que es una dependencia implica la existencia de una valoración (consciente o inconsciente) de las consecuencias positivas y negativas que se derivan del consumo. Exista o no dependencia, todo consumo es sensible a los

aumentos en la motivación para el cambio. Por ello, conseguir aumentar la motivación y eliminar las posibles resistencias u obstáculos al cambio es un objeto inespecífico, pero ineludible en toda intervención. La motivación puede definirse como la probabilidad de que una persona comience y continúe cumpliendo una determinada estrategia de cambio. El cumplimiento del tratamiento es un factor predictor de abandono del consumo. Para aumentar la motivación —además de determinadas presiones sociales— es útil ayudar a los pacientes a profundizar en sus decisiones, proporcionándoles información sobre su conducta (antecedentes y consecuentes del consumo, que los deseos de consumir no son signos de debilidad, etc.), dialogando sobre los posibles beneficios del cese y de las posibles consecuencias, bien personalizadas, del mantenimiento del consumo.

3.2. Valoración adecuada de las recaídas

En el proceso de tratamiento lo habitual es que haya recaídas. Aunque hay quien abandona al primer intento, lo más frecuente es que la abstinencia se alcance tras varios intentos frustrados. Por ello, la recaída no se debe considerar como un fracaso del proceso terapéutico, sino como lo que realmente es: *una parte integrante del proceso de abandono*, a través de la cual se puede adquirir mayor experiencia sobre estímulos insospechados (o sospechados) que precipitan el consumo, sobre la ausencia de habilidades de abordaje y manejo de situaciones, sobre sus ideas inadaptadas o irracionales, sobre su percepción de debilidad respecto a la sustancia, sobre su voluntad real de cambio, tanto en lo que se relaciona directamente con el consumo como en la modificación de estilos de vida que pueden influir sobre él, etc. De cara al tratamiento, el análisis de las recaídas y de las circunstancias en las que se produjeron es la fuente de información diagnóstica más relevante. Este análisis es el que permite estudiar a fondo el o los obstáculos reales que dificultaron la adquisición del cambio de conducta.

3.3. Análisis de los estímulos asociados al consumo

Aunque es imposible conocerlos todos con antelación, una de las claves más importantes en el tratamiento de toda adicción es ser capaz de conocer y reconocer los estímulos que a lo largo del tiempo han quedado asociados al consumo de la sustancia adictiva. Además, conviene tener previsto al menos mínimamente cómo enfrentarse a ellos cuando se presenten.

El simple hecho de ser capaz de reconocerlos puede disminuir la intensidad de las urgencias que ocasionan. Hablar con los pacientes sobre qué pueden hacer cuando estos estímulos se produzcan, les ayuda a enfrentarse a ellos. El análisis funcional de la conducta ayuda a conocer muchos de los estímulos asociados al propio consumo. En cualquier caso, los pacientes deben ser conscientes de que, independientemente de cómo se originen, los deseos de consumir no van incrementándose con el tiempo. Cuando vienen, lo cual suele ocurrir cada vez de manera más esporádica, los deseos acaban desapareciendo al cabo de un corto período de tiempo.

3.4 Análisis de la funcionalidad o valor instrumental de la conducta

Una conducta se realiza porque se considera que su balance de costes y beneficios es favorable. En general, una persona consume porque le aporta algo, el consumo se representa —se experimenta— como algo que compensa: sus beneficios (reales o no) se perciben como mayores a los costes o riesgos (económicos, sociales o potenciales de enfermedad). La presencia de dependencia puede distorsionar la percepción de ventajas e inconvenientes del consumo y frecuentemente desequilibra la libertad de elección, pero aun así suele seguir existiendo un balance percibido como favorable. Los beneficios del consumo pueden ser bastante intangibles o difíciles de percibir para el observador externo, pero esto no implica que sean irreales o irrelevantes.

Estos beneficios pueden derivarse de las propiedades farmacológicas de la sustancia adictiva: efecto antidepresivo o ansiolítico, sensaciones placenteras, control de apetito, aumento del rendimiento psicomotor o paliación de determinados déficits.

En otras ocasiones el consumo puede presentarse asociado a una serie de valores no estrictamente ligados a los efectos biológicos de la sustancia consumida: aparentar ser mayor, más libre, más trasgresor, estar más a la moda o ser símbolo de estatus social o de aceptación en algún colectivo. Con las sustancias legales, estas asociaciones suelen ser fruto de la presión publicitaria (directa o a través de las situaciones creadas en películas y series televisivas); con las ilegales, el tipo de promoción varía según la subcultura.

Los consumos como herramienta de afrontamiento de estados de ánimo negativos. Las sustancias psicoactivas presentan la capacidad de poder reducir el número de mecanismos de enfrentamiento a la realidad de sus consumidores. Por ser psicoactivas, las sustancias adictivas pueden producir este efecto; el hecho de que su consumo sea repetitivo aumenta las posibilidades de que ocurra así. Cada persona dispone de recursos diversos —algunos de ellos peregrinos— para enfrentarse a las situaciones generadoras de estados de ánimo negativos (como estrés, frustración, ira, incertidumbre, soledad, aburrimiento, etc.). Ante estas situaciones, los consumidores regulares de una sustancia psicoactiva pueden ser incapaces de acudir a otro recurso que no sea ese consumo: acostumbrados durante años a enfrentarse de ese modo (mediante el consumo) a estos momentos, han perdido u olvidado estrategias que en el pasado les servían para enfrentarse a esas situaciones.

Si se comprueba que el consumo tiene un fuerte valor instrumental de este tipo, es imprescindible que el paciente —espontáneamente o con ayuda— desarrolle algún mecanismo alternativo que adquiera este valor instrumental. Si no se desarrollan, es posible que se permanezca un cierto tiempo, más o menos prolongado, sin consumir; pero frecuentemente se acaba llegando a una situación que desborda los muros de contención (y esto no por la aparición de deseos *irresistibles* de consumir, sino por vacíos funcionales).

3.5. Valoración y búsqueda de recursos disponibles

El descubrimiento de las razones personales que pueden facilitar el cambio, la percepción de que el cambio es posible y de que para ello se cuenta con el apoyo, la comprensión y la profesionalidad del equipo terapéutico y la búsqueda de recursos externos (ayuda de familiares o amistades concretas) son factores que consiguen aumentar las tasas de cese a largo plazo.

3.6. Empleo de fármacos útiles

En cuanto al manejo del trastorno adictivo, el empleo de fármacos es relativamente accesorio, aunque habitualmente es imprescindible. En algunas dependencias (tabaco, heroína y, en ocasiones, alcohol) el uso de algunos fármacos aumenta las tasas de cesación a largo plazo. Muy frecuentemente, el manejo de las complicaciones fisiológicas o patológicas derivadas del consumo se consigue más adecuadamente con el empleo de algunos fármacos.

Históricamente se ha distinguido entre desintoxicación y deshabituación. Se denomina *deshabituación* al proceso, largo y complejo, en el que se pretende que el paciente efectúe un aprendizaje de estrategias que le permitan enfrentarse, con probabilidad de éxito, a las circunstancias que normalmente tenderían a precipitar un nuevo consumo. Sería el tratamiento propiamente dicho de los trastornos adictivos. El término *desintoxicación* se aplica al proceso por el que se consigue que el paciente deje de consumir la sustancia objeto de su dependencia sin experimentar un sustancial síndrome de abstinencia. Éste es solamente un primer paso que se emplea en algunas sustancias y cuya importancia, aunque no despreciable, es relativa. Dependiendo de las circunstancias, los procesos de desintoxicación y de deshabituación se realizan de forma simultánea o consecutiva.

Con las sustancias más marginales el tratamiento puede realizarse mediante un alejamiento temporal del medio (comunidades terapéuticas, granjas, etc.); en cualquier caso, la eficacia del tratamiento ha de medirse o comprobarse tras la vuelta de la persona dependiente a su medio, sea aquel del que provenía originalmente o uno nuevo.

Con las personas dependientes de las sustancias más marginales, a menudo será preciso también realizar una labor de reinserción social; es decir, una progresiva integración del individuo en el medio familiar y social que sea factible, reestructurando su conducta hasta hacerla compatible con una forma de vida responsable y autónoma, sin dependencia de la sustancia. Esto puede incluir asesoramiento y ayuda legal, la facilitación de algún tipo formación educativa y/o actividad laboral, así como la adquisición de habilidades sociales básicas.

El tratamiento de una dependencia se acompaña de una mejora de la salud, así como —según la sustancia consumida— de la situación mental, social y laboral. La mejor manera de prevenir las complicaciones clínicas derivadas de la patología adictiva es tratar ésta, algo que, aunque es obvio, suele omitirse. Por ejemplo, a la mayoría de los alcohólicos que ingresan en un centro sanitario para ser tratados de alguna complicación derivada de su alcoholismo no se les ofrece la posibilidad de tratar su alcoholismo ni se les aconseja que lo hagan; en ocasiones, ni siquiera se les aconseja reducir el consumo.

4. Clasificación

Las sustancias adictivas pueden clasificarse según muy diversos puntos de vista: farmacológico, comportamental, clínico, social, epidemiológico o legal, entre otras posibilidades. Toda clasificación tiene sus ventajas e inconvenientes. En el presente capítulo se ha utilizado un criterio farmacológico que tiene en cuenta fundamentalmente su mecanismo de acción y sus efectos biológicos predominantes. En este sentido, se ha distinguido entre depresores, psicoestimulantes y alucinógenos.

II. DEPRESORES

El término «depresores del SNC» suele aplicarse habitualmente al etanol y a los diversos hipnóticos-sedantes, es decir, a aquellas sustancias que actúan fundamentalmente potenciando la acción del GABA, que es el neurotransmisor inhibidor más relevante en el SNC. En el presente epígrafe se engloban también los opioides y el cannabis porque, entre sus efectos farmacológicos prominentes, destaca la reducción de la actividad funcional cerebral.

1. Opioides

1.1. Importancia y características de su consumo

El **opio** es una resina que se obtiene de los frutos de la adormidera *(Papaver somniferum);* la **morfina,** principal responsable de sus efectos, fue aislada por Sertürner en 1806. La utilización de la morfina inyectable se generalizó en la guerra civil norteamericana y en la guerra franco-prusiana de finales del siglo XIX, donde se apreciaron las primeras epidemias de consumo problemático (fue denominada «la enfermedad del soldado»). Aunque anteriormente había existido disponibilidad de opio y morfina, no se habían observado las actuales pautas de consumo compulsivo, aunque sí otros patrones de dependencia. La **heroína** (diamorfina, diacetilmorfina) fue desarrollada a partir de la morfina y comercializada en 1898 por Bayer. Al principio, fue apreciada por su aparente capacidad de *curar* la adicción a la morfina; poco después se reconoció su adictividad y cesó su prescripción en casi todos los países.

Todos los agonistas opioides μ (v. cap. 26) presentan propiedades reforzadoras. Por su gran liposolubilidad, éstas son mucho mayores en el caso de la heroína, que, tras atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, es desacetilada en morfina, que es la forma activa (fig. 33-3). No obstante, cuando la morfina y la heroína se administran por vía subcutánea, ni siquiera los sujetos experimentados son capaces de distinguirlas.

La mayoría de los heroinómanos son policonsumidores: además de fumar tabaco, consumen regularmente benzodiazepinas y alcohol, y más o menos regularmente cannabis y cocaína. En España los heroinómanos ya no utilizan primariamente la vía intravenosa: actualmente se consume más

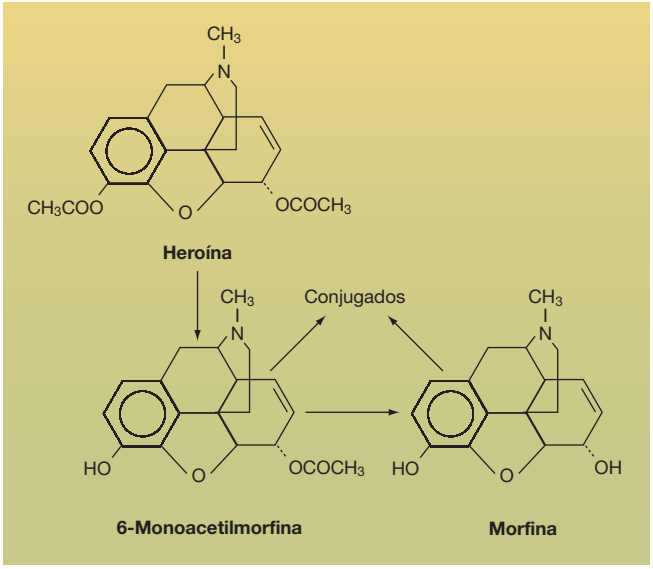


Figura 33-3. Estructura química de la heroína (diacetilmorfina) y su metabolismo en los seres humanos. La heroína se transforma en 6-monoacetilmorfina y ésta, a su vez, en morfina. Los principales metabolitos en orina son la propia morfina y sus conjugados, sobre todo glucurónidos.

fumada *(chinos)* o por vía nasal (esnifada). Ello se debe a la difusión del sida y a la mayor presencia de otras heroínas, como la marrón.

1.2. Efectos subjetivos y desarrollo de dependencia

Aunque las primeras experiencias con opioides pueden acompañarse de náuseas y vómitos, en ellas predomina la sensación eufórica, más con la administración repetida. La inyección intravenosa de heroína u otro opioide produce una breve sensación placentera, descrita como similar a un orgasmo, seguida de un período más o menos prolongado de euforia. Además de los efectos eufóricos, se observa lenguaje farfullante, deterioro de la memoria y una gran disminución de la atención al entorno. Con la administración repetida se crea tolerancia a parte de estos efectos, lo que obliga a aumentar la dosis para alcanzar los mismos efectos iniciales, y además es frecuente que la reiteración conduzca a un consumo compulsivo; en la actualidad es inusual encontrar consumidores esporádicos o sociales de heroína. Con el tiempo, los períodos entre las sucesivas administraciones cursan con síntomas de abstinencia, por lo que la conducta de autoadministración se dirige también a paliar el malestar de la deprivación.

La tolerancia a los efectos opioides no se desarrolla de manera uniforme: es rápida para la acción emética y la euforia; apenas existe para el estreñimiento y algunos efectos hormonales, como la pérdida de libido en el varón y la amenorrea en la mujer (v. cap. 26). Aunque la dosis mortal está muy elevada en individuos tolerantes, algunos factores ambientales pueden disminuir el grado de tolerancia. Ésta se reduce al disminuir o cesar el consumo de opioides, por lo que es frecuente observar accidentes por sobredosificación tras un período de abstinencia voluntaria o forzosa. En caso de intoxicación grave, los signos más característicos son miosis (midriasis si hay anoxia), depresión respiratoria y somnolencia o coma.

La mayoría de las complicaciones del consumo crónico de opioides derivan de la utilización de la vía parenteral. Las principales complicaciones de esta vía son el riesgo de sobredosis opioide, que es potencialmente mortal a causa de la parada respiratoria, edema agudo de pulmón y coma, y los procesos infecciosos derivados de las malas condiciones higiénicas en las que se realiza la inyección: hepatitis, endocarditis, abscesos, sepsis y sida. El consumo crónico de heroína se asocia con trastornos de la personalidad y con otra sintomatología psiquiátrica, en particular ansiedad y depresión.

1.3. Sintomatología de abstinencia

Tras cesar o disminuir el consumo de opioides suele manifestarse el síndrome de abstinencia *(el mono)*. Sus signos y síntomas, en parte, son opuestos a las acciones opioides y, en parte, derivan de una hiperactividad en la sustancia gris periacueductal y en el sistema noradrenérgico central relacionado con neuronas del *locus coeruleus*. Los primeros síntomas que se perciben son subjetivos (ansiedad, inquietud e irritabilidad) y se acompañan de dolores y calambres musculares. También se observa disforia, náuseas o vómitos, lagrimeo, rinorrea, midriasis, sudación, diarrea, bostezos e insomnio, piloerección y fiebre. El cuadro se asemeja a un fuerte resfriado con insomnio y depresión. No representa un riesgo vital, pero en casos graves pueden presentarse alteraciones cardiocirculatorias e hidroelectrolíticas.

Dependiendo de la semivida del agonista empleado, existen diferencias en la evolución temporal del síndrome de abstinencia (fig. 33-4): con

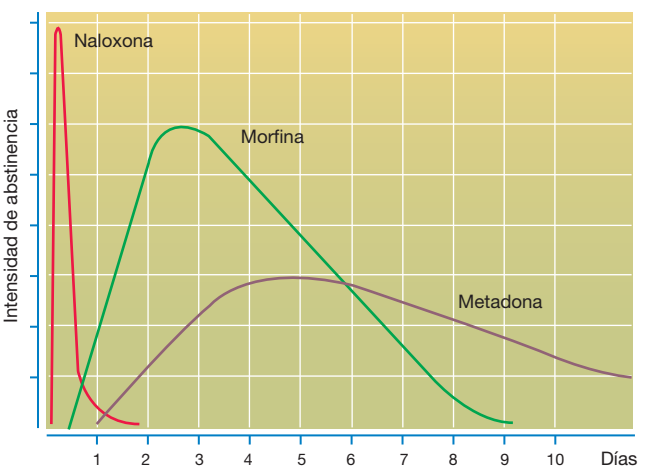


Figura 33-4. Variaciones en el curso temporal de la abstinencia espontánea según la semivida de diferentes agonistas μ (morfina frente a metadona). Se muestra también la simulación del curso de la abstinencia precipitada por un antagonista como la naloxona.

la heroína y la morfina los síntomas aparecen unas 8 h después de la última dosis, alcanzan su máximo a las 36-72 h y ceden poco a poco en 5-10 días; con la metadona la máxima intensidad tarda en alcanzarse algunos días y puede durar varias semanas, no siendo la sintomatología tan intensa o florida. La administración de antagonistas opioides provoca un síndrome mucho más intenso y de aparición más rápida (síndrome de abstinencia precipitado). Toda esta sintomatogía es suprimida por la administración de agonistas opioides.

Abstinencia retardada (protracted). Este término intenta encuadrar un conjunto de signos y síntomas (deseos de consumo, episodios de ansiedad, insomnio, sentimientos de baja autoestima, etc.) que presentan algunos pacientes meses después del cese del consumo.

El recién nacido de madre heroinómana presenta un síndrome de abstinencia que aparece el primer día de vida, o pocos días después si la madre toma metadona. Cursa con llanto incoercible y muy agudo, succión inoperante, temblores, hiperreflexia, estornudos y diarrea e hiperpnea, con sus consecuencias metabólicas. Se trata con tintura de opio (paregórico), reduciendo paulatinamente la dosis.

El tratamiento de la sintomatología de abstinencia se denomina desintoxicación; en ocasiones es una etapa previa o la primera fase del tratamiento de la dependencia opioide; otras veces, como en los programas de mantenimiento con agonistas, se realiza en una fase muy tardía del tratamiento de la dependencia. Hay una gran cantidad de pautas de desintoxicación que no difieren notablemente en su eficacia.

Suelen utilizarse habitualmente agonistas opioides μ de semivida larga, como la **metadona** y el **dextropropoxifeno,** u otros opioides como el agonista parcial buprenorfina. En general, se sustituye la cantidad diaria de heroína consumida por la dosis equivalente del opioide que se piensa utilizar y se reduce gradualmente la dosis diaria. La reducción diaria es variable: puede oscilar entre un 10 y un 75%, pero lo más frecuente es entre un 25 y un 50%. En personas en mantenimiento con metadona la desintoxicación debe ser más lenta.

Como parte de la sintomatología de la abstinencia se debe a una hiperactividad noradrenérgica central, se puede utilizar la **clonidina.** Su empleo permite reducir el período de desintoxicación. Sus reacciones adversas características son hipotensión ortostática, bradicardia, sequedad de boca y sedación. Como regla general, 10 mg de metadona vienen a equivaler a 0,3 mg de clonidina. La **lofexidina** parece originar menos hipotensión que la clonidina. Aunque las benzodiazepinas palian síntomas importantes de la abstinencia, en general no son superiores a los fármacos citados para el tratamiento de desintoxicación.

También pueden emplearse pautas de desintoxicación «ultrarrápidas». Consisten básicamente en la inducción de abstinencia aguda mediante dosis elevadas de naloxona y posterior transferencia a una pauta de mantenimiento con naltrexona. La administración inicial de antagonistas opioides debe realizarse bajo anestesia con midazolam y requiere la administración concomitante de antieméticos; combinándose a veces con la pauta de agonistas adrenérgicos. La eficacia de estas pautas de desintoxicación es satisfactoria, pero el procedimiento conlleva riesgos y requiere la tecnología propia de una unidad de cuidados intensivos. Su posible ventaja sería la disminución del tiempo necesario para realizar la desintoxicación. En ocasiones se presentan engañosamente como «curaciones en un día de la adicción».

1.4. Tratamiento de la dependencia de opioides

El tratamiento de la dependencia de opioides es complejo, por su duración y por el apoyo multidisciplinario que requiere. En algunos programas se distingue entre desintoxicación, deshabituación y reinserción; en otros programas no es tan fácil delimitar las fases. El tratamiento se dirige a mantener una abstinencia lo más prolongada posible y a dotar a la persona de los recursos que le permitan evitar las recaídas (v. apartado I, 3). A lo largo del mismo muchos pacientes presentan crisis de ansiedad u otra sintomatología psiquiátrica, por lo que —con prescripción o sin ella— con frecuencia toman hipnótico-sedantes u otros psicofármacos de forma más o menos prolongada. El apoyo psicoterapéutico y la ayuda para la obtención de vías de reinserción social se consideran imprescindibles para la resolución del trastorno adictivo, ya que gran parte de los problemas (familiares, laborales o legales) asociados con el consumo de heroína no son fundamentalmente médicos y requieren un abordaje específico.

En determinadas personas pueden ser útiles los programas de mantenimiento con el antagonista opioide **naltrexona.** Una dosis oral diaria de 50 mg (o una de 150 mg cada 2-3 días) antagoniza continuadamente los efectos euforizantes y reforzadores de la heroína, ayudando a extinguir condicionamientos previos y conseguir nuevas competencias conductuales. Estos programas duran 6 meses o más y requieren una fase previa de desintoxicación para evitar la precipitación de un síndrome de abstinencia.

Muchos heroinómanos son candidatos a programas de mantenimiento con agonistas, que son los programas con los que se consiguen los mejores resultados, si lo que se analiza es la interrupción o reducción del consumo de heroína o las tasas de retención de los programas. Estos programas no requieren desintoxicación previa y están especialmente indicados en personas que han tenido recaídas, que presentan patología orgánica y en embarazadas.

En ellos se emplean por vía oral agonistas opioides μ de larga semivida; sobre todo **metadona,** que es un fármaco con gran variabilidad interindividual en su farmacocinética y cuyo metabolismo es inducible por algunos fármacos (como tuberculostáticos o antirretrovirales). Suele comenzarse con una dosis de 40-120 mg/día. La metadona produce estabilización, disminuye los deseos de consumir, disminuye los efectos de la inyección de heroína y permite el restablecimiento de los ritmos neuroendocrinos, así como una mejor asimilación de los otros componentes terapéuticos y el desarrollo de una actividad escolar, laboral o social normalizada. Así, por ejemplo, la conducción de vehículos no está sustancialmente alterada en una persona en mantenimiento con metadona. La difusión de los programas de mantenimiento con metadona parece ser responsable de la disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas por vía parenteral. No obstante, es frecuente que algunas personas en mantenimiento con metadona consuman otras sustancias, como alcohol, benzodiazepinas o, menos habitualmente, cocaína.

La **buprenorfina,** agonista parcial μ, administrada por vía sublingual es similarmente útil en el manejo de la dependencia de opioides. Por su mecanismo de acción, presenta un efecto techo: 16 mg equivaldrían a unos 60 mg de metadona. Es un fármaco seguro, con menor riesgos de sobredosifica-

ción y con menor variabilidad individual que la metadona. Puede producir toxicidad hepática y sus reacciones adversas más frecuentes derivan de ser agonista parcial: en ocasiones produce efectos opioides y otras veces precipita abstinencia. Con el objetivo fundamental de evitar su desviación al mercado ilegal, se ha comercializado un preparado de buprenorfina y naloxona en proporción 4:1.

En general, los programas de mantenimiento con agonistas son medios para conseguir la abstinencia a corto o medio plazo. No obstante, hay personas que, por su deterioro personal o el de su entorno, pueden necesitar años de rehabilitación, lo que les hace candidatas a períodos de mantenimiento indefinidos.

2. Etanol (alcohol etílico)

2.1. Consideraciones generales y características de su consumo

El etanol es una sustancia psicoactiva muy consumida en el mundo industrializado. A dosis moderadas se usa como facilitador de la interacción social y es un ansiolítico aceptado; dosis excesivas producen distintos grados de embriaguez en la que predominan las alteraciones del rendimiento psicomotor. Aunque su mortalidad es menor que la del tabaco, produce una morbilidad significativa y da lugar a un gran número de problemas familiares, laborales y sociales, y es también una de las primeras causas de accidentes, laborales y de tráfico. Su consumo excesivo es, en muchos países, el principal problema social y de salud pública.

La disponibilidad de alcohol y su consumo excesivo ante la presencia de conflictos personales son factores que contribuyen al establecimiento de conductas de ingestión de riesgo y al alcoholismo; asimismo, en algunos casos se ha comprobado la existencia de factores genéticos que justifican mayores propiedades reforzadoras o aversivas del etanol.

El alcohol etílico o etanol se obtiene de la fermentación anaeróbica de líquidos azucarados; por destilación de bebidas fermentadas o de otras soluciones de azúcar se obtienen las bebidas destiladas, con un mayor contenido alcohólico. El nomograma de la figura 33-5 sirve para calcular la masa absoluta de alcohol presente en las diversas consumiciones. Se considera que el consumo de más de 200 g de alcohol puro a la semana (equivalente a tres cañas de cerveza diarias) empieza a constituir un riesgo de patología alcohólica y de dependencia, lo que es más evidente a partir de los 400 g (equivalente a medio litro de vino de mesa al día o a dos güisquis diarios). Por los motivos explicados en el siguiente apartado, estas cifras orientativas deben reducirse en un tercio en las mujeres.

2.2. Características farmacológicas

El etanol es fundamentalmente un depresor de la transmisión nerviosa en el SNC. Como esta acción se ejerce inicialmente en los sistemas inhibidores de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa, el efecto inicial se manifiesta en forma de aparente estimulación: la conducta aparece más espontánea y menos autocontrolada; la ideación y su expresión verbal pueden aparecer más fluidas, pero la habilidad psicomotora fina está disminuida. La afectación del sistema reticular activador disminuye la capacidad de atender y procesar la información sensorial que llega simultáneamente desde diversas fuentes. Por ello, las funciones complejas que requieren un estado de alerta y la toma de decisiones rápidas se ven más afectadas que aquellas en las que el tiempo no es un factor crítico.

Conforme aumenta la alcoholemia, se generaliza la depresión central y se hace más manifiesta, tanto a nivel psicológico como psicomotor. Así se perturba de forma creciente la capacidad ideativa y asociativa, aparece una torpeza expresiva y motora (disartria y ataxia) con pérdida de reflejos, sopor y sueño. Concentraciones más elevadas producen coma, depresión bulbar y muerte.

Dentro de una gran variabilidad individual, los efectos centrales del etanol son proporcionales a su concentración sanguínea (tabla 33-1). Dependiendo de los países y del tipo de vehículo, suele estar prohibida la conducción de vehículos de motor con alcoholemias superiores a 20-50 mg/100 mL, ya que con estos niveles se observa una mayor propensión a sufrir accidentes. La proporcionalidad entre concentraciones y efectos se ve alterada por la aparición de tolerancia tras el consumo crónico y por el aprendizaje.

El etanol interactúa con determinadas proteínas situadas en la membrana neuronal y que son responsables de la transmisión de señales. La mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores concretos: el receptor $GABA_A$ y el receptor NMDA del glutamato (v. caps. 3 y 25). El etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; en consecuencia, a nivel cerebral potencia al inhibidor e inhibe al excitador: sus acciones son propiamente las de un depresor del SNC. La exposición crónica al etanol origina un aumento *(up-regulation)* en el número de subunidades α_6 del receptor $GABA_A$ y en el de receptores NMDA, que explicarían parte de la tolerancia y parte de la hiperexcitabilidad que se ve en la abstinencia alcohólica. Asimismo, se produce un incremento de canales de calcio dependientes de voltaje, sobre todo tipo L, que es responsable de parte de la sintomatología de abstinencia, como la hiperactividad neuronal y las convulsiones.

El etanol es una molécula pequeña y poco polar que atraviesa bien las membranas biológicas. Se absorbe por difusión simple en el estómago y, sobre todo, en el intestino, distribuyéndose en el agua total del organismo y atravesando con facilidad las barreras hematoencefálica y placentaria. Los factores que retrasan el vaciamiento gástrico, como la presencia de comida o el ejercicio físico, disminuyen la velocidad de absorción y, por consiguiente, las concentraciones máximas que se alcanzan. Existe un primer paso gástrico y, una vez absorbido, un primer paso hepático. Además de un menor peso corporal, las mujeres presentan un menor primer paso gástrico y, sobre todo, un menor volumen de distribución (ya que la cantidad de agua corporal es menor); por ello, en igualdad de ingesta, en ellas se alcanzan mayores alcoholemias.

Más de un 90% del etanol sufre metabolización hepática. En una primera oxidación pasa a acetaldehído que, a su vez, es oxidado a ácido acético, que forma acetil-CoA y se metaboliza en CO_2 y agua. La mayor parte del etanol es catabolizado por la alcohol deshidrogenasa, enzima citoplasmática que presenta polimorfismo genético y que, por su alta afinidad por el etanol, se satura fácilmente, presentando ciné-

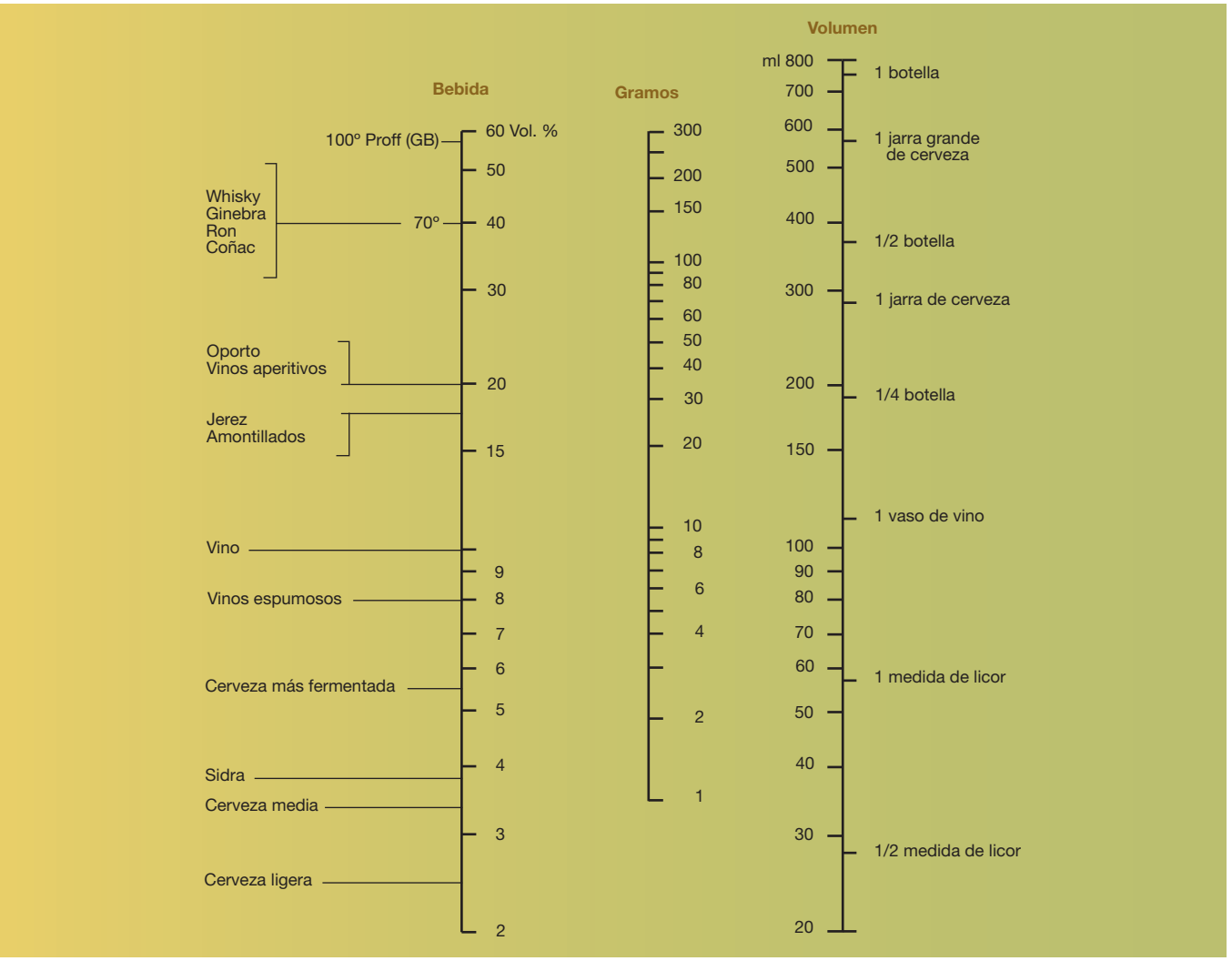


Figura 33-5. Nomograma para calcular la masa de alcohol en diversas bebidas. La masa de alcohol absoluto se obtiene en la intersección en la escala central de una línea que une la escala de volumen con la escala de los tipos de bebidas.

Tabla 33-1. Relación entre la concentración sanguínea de alcohol y sus efectos en el sistema nervioso central

Alcoholemia (mg/100 mL)	Efectos en el SNC
20-30	Primeros síntomas en el estado de ánimo Ligera incoordinación motora
50	Primeras pruebas cerebelosas positivas Disminución de la capacidad de percepción
75	Signos de disfunción cerebelosa y vestibular Prolongación del tiempo de reacción
150	Notable deterioro psicomotor Límite de reacción coordinada
170-300	Confusión
250-350	Estupor
300-450	Coma
> 400	Muerte

tica de orden cero (velocidad de eliminación constante). Un 10% del etanol, o más con alcoholemias altas, es oxidado por el sistema de oxidasas mixtas microsómicas del retículo endoplásmico liso hepático; este complejo enzimático presenta cinética de orden uno (velocidad de eliminación dependiente de concentración) y es autoinducible, siendo responsable de la mayoría de las interacciones medicamentosas que se observan con el etanol. El acetaldehído formado por ambas vías es metabolizado por la aldehído deshidrogenasa, enzima citoplasmática y mitocondrial, que también presenta polimorfismo. Entre el 2 y el 10% del etanol, dependiendo de la cantidad ingerida, se elimina sin metabolizar por la respiración, la orina y el sudor. Estas pequeñas cantidades permiten determinar indirectamente la alcoholemia.

2.3. Toxicidad crónica e interacciones

La ingestión crónica de etanol produce una amplia gama de efectos dependientes de la dosis en el hígado, que van des-

de una acumulación inicial de depósitos grasos hasta la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática. La ingestión crónica de etanol facilita la aparición de pancreatitis, tanto aguda como crónica. La perturbación hepática y/o pancreática ocasiona síndromes de mala absorción, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y en su regulación, y un síndrome de feminización en el varón, con impotencia, atrofia testicular y ginecomastia. El alto contenido calórico del etanol provoca una disminución en la ingesta de otros principios inmediatos, lo que conduce a dietas desequilibradas, y puede provocar malnutrición, déficit vitamínicos (sobre todo del complejo B) y de aminoácidos esenciales. Esto puede dar lugar a anemia, glositis, estomatitis, pelagra, etc.

En el sistema nervioso, el déficit de tiamina es responsable de polineuropatías periféricas, de la encefalopatía de Wernicke y de parte de la sintomatología del síndrome de Korsakoff. En el alcohólico crónico se observan también otras formas de demencia no carenciales, así como varios cuadros degenerativos cerebelosos.

Aunque la ingesta de *pequeñas* dosis de etanol (10 g/día) se correlaciona con una menor incidencia de enfermedad coronaria, el uso crónico de etanol produce diversas alteraciones miocárdicas irreversibles y es probablemente la causa más frecuente de miocardiopatía en nuestro medio. En el músculo esquelético produce una miopatía crónica, relativamente similar a la cardíaca. Los alcohólicos presentan también una mayor incidencia de enfermedad hipertensiva y cerebrovascular. Por otra parte, diversos cánceres, como el de mama, faringe, esófago e hígado, son más frecuentes en los bebedores crónicos. Por estos motivos, así como por una mayor incidencia de accidentes y de suicidios y por un consumo de tabaco más elevado, la tasa de mortalidad de los alcohólicos es mayor que la de la población general.

Síndrome alcohólico fetal. La ingestión crónica por parte de la embarazada de grandes cantidades de etanol puede dar lugar a la aparición del *síndrome alcohólico fetal,* caracterizado por microcefalia y una serie de anomalías faciales características (fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar y mandibular), retraso en el crecimiento y un conjunto variable de otras malformaciones mayores y menores. Va asociado a deficiencia mental y a otros trastornos conductuales, como hiperactividad y dificultades en el aprendizaje. El síndrome alcohólico fetal completo sólo se ha descrito en grandes bebedoras. No obstante, parte de la sintomatología se observa con mayor frecuencia y no sólo en grandes bebedoras; al no haber sido posible establecer la existencia de un umbral por debajo del cual éste no se produzca, se recomienda a las embarazadas reducir al máximo la ingesta alcohólica. El consumo elevado de alcohol se ha asociado también con una mayor incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros.

Interacciones. a) Administrado de forma aguda, el etanol potencia los efectos de otros depresores del SNC: ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, etc.; *b)* la administración aguda de etanol reduce temporalmente la depuración de diversos fármacos metabolizados por oxidación microsómica (paracetamol, doxiciclina, isoniazida, fenitoína, barbitúricos, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales) prolongando su vida media; en cambio, por inducción enzimática, la exposición crónica acelera la depuración de estas sustancias, y *c)* determinados fármacos (como algunas cefalosporinas, cloranfenicol, metronidazol y las sulfonilureas) pueden inhibir la aldehído deshidrogenasa y producir una reacción parecida, aunque menor, a la del disulfiram (v. apartado 2.5).

2.4. Síndrome de abstinencia alcohólico

En bebedores crónicos la disminución brusca de la ingestión etílica o la aparición de una enfermedad intercurrente puede dar lugar a un síndrome de abstinencia potencialmente mortal. Sus signos y síntomas son, en parte, rebote de los efectos del etanol. Su intensidad depende del grado y la duración del consumo de alcohol, así como de la velocidad con que el etanol es metabolizado.

En él se observan alteraciones del complejo receptor $GABA_A$-ionóforo Cl^- y del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, así como una hiperactividad noradrenérgica central. Grados moderados de consumo sólo ocasionan una sintomatología menor. Ésta aparece 6-8 h después de la última ingesta e incluye temblor distal matutino, insomnio, agitación, irritabilidad, náuseas, vómitos, anorexia, taquicardia e hipertensión leves. Su evolución natural es variable: puede remitir al cabo de 3 o 5 días o dar paso (1 o 2 días después de suprimir la ingesta) a alucinosis alcohólica o a convulsiones tonicoclónicas tipo gran mal. Si entonces no es tratado, puede remitir o progresar al *delirium tremens,* urgencia médica con un 10-15% de mortalidad, que se desarrolla con alucinaciones visuales muy vivas, agitación, confusión, fiebre y un cuadro de hiperactividad autonómica (con sudación, taquicardia, midriasis, piloerección e hipertensión) muy llamativo. La presencia de fiebre, malnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas complica la morbilidad de la abstinencia alcohólica. De forma excepcional algunos alcohólicos presentan sólo una manifestación clínica prominente, que puede ser convulsión, temblor, alucinaciones o arritmia cardíaca.

Los signos leves de abstinencia pueden tratarse con medidas generales de apoyo. No obstante, para prevenir complicaciones como el *delirium tremens* es necesaria la farmacoterapia, sobre todo en pacientes con patología orgánica asociada. Puede utilizarse cualquier depresor del SNC a dosis equisustitutivas. Habitualmente se emplea **clormetiazol** o **benzodiazepinas** de semivida larga, como el diazepam. En general, el primer día se administra la cantidad de fármaco necesaria para aliviar la mayor parte de los síntomas.

El diazepam se administra a dosis de 20 mg cada 1-2 h hasta que mejora la sintomatología; si no se puede administrar por vía oral, se utiliza la intravenosa. El clormetiazol se administra a dosis de 400-800 mg hasta que el paciente está sedado; su administración intravenosa debe hacerse en dilución y muy lentamente, ya que puede provocar apnea. Una vez controlado el paciente, se van reduciendo las dosis en un 20% aproximadamente, ajustándolas según la aparición de temblor e insomnio o de sueño e hipotensión ortostática. Excepcionalmente el tratamiento de las complicaciones puede requerir el uso de otros fármacos. Deben corregirse las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. En casos de alcoholismo crónico e indigencia está indicada la administración de tiamina (dosis única de 100 mg por vía intravenosa), con el fin de prevenir trastornos neurológicos por carencia. Si existe polineuropatía debe administrase piridoxina (50 mg/día). Conviene, además, que la habitación esté bien iluminada, lo que alivia el delirio y las alucinaciones; la presencia de familiares, amigos o colaboradores ayuda a tranquilizar y orientar al paciente.

2.5. Tratamiento de la dependencia alcohólica

En primer lugar conviene valorar si la persona consumidora presenta *problemas relacionados con el alcohol* o un *síndrome de dependencia alcohólica*. En el primer caso, *sólo* será necesario intentar cambiar los patrones de ingesta hacia otros que minimicen los problemas originados por el consumo alcohólico. En el segundo, como en toda dependencia, se requiere una terapia multidisciplinaria —médica, psiquiátrica y social— que aborde el problema en toda su profundidad. El alcoholismo es una enfermedad compleja y pluricausal; el modelo de tratamiento debe amoldarse a las características del paciente.

Para conseguir un cambio de conducta, algún tipo de terapia cognitivo-conductual es la base del tratamiento. En nuestro medio, los grupos de autoayuda (del tipo de las asociaciones de alcohólicos rehabilitados) constituyen un sistema que sirve a algunas personas a mantener su abstinencia. Además, algunos fármacos pueden ayudar en este proceso, aunque de momento su papel es secundario. Clásicamente se han empleado los interdictores o aversivos, que originan un síndrome muy molesto y alarmante tras la ingestión etílica. Más recientemente, han mostrado cierta eficacia la naltrexona, el acamprosato y quizá algunos eutimizantes.

Fármacos aversivos del alcohol. El **disulfiram** o la **cianamida cálcica** inhiben la aldehído deshidrogenasa y dan lugar, tras la ingesta de etanol, a una acumulación plasmática de acetaldehído, que produce un síndrome caracterizado por vasodilatación cutánea con rubefacción facial, sudación, sed, cefalea pulsátil intensa, disnea, náuseas, vómitos, debilidad, desasosiego, vértigo, visión borrosa, reacción sincopal y confusión mental. Esta reacción es usada como técnica de condicionamiento que refuerza la decisión de evitar la toma de alcohol en aquellas personas muy motivadas para eliminar su consumo alcohólico. Estos fármacos ocupan un lugar secundario en el tratamiento del alcoholismo; su utilización —no exenta de dificultades ni de controversias— por vía oral o subcutánea requiere que el paciente esté abstinente. Podrían presentar sinergia en su acción con la naltrexona.

Fármacos que disminuyen el consumo. Son fármacos muy bien tolerados en general. Entre ellos se encuentran:

a) La **naltrexona** (50 mg/día) es un fármaco útil que presenta un efecto terapéutico consistente, aunque pequeño en su tamaño, en el tratamiento de la dependencia alcohólica; parece que un subgrupo de pacientes, con características aún no bien determinadas, responden bien a ella. Su dispensación debe realizarse en el marco de programas terapéuticos más amplios. Se han comercializado preparados *depot,* que podrían facilitar el cumplimiento terapéutico. Es un fármaco bien tolerado, que apenas produce reacciones adversas; debe tenerse en cuenta su posible hepatotoxicidad a dosis altas.

b) El **acamprosato** (2 g/día) es una molécula estructuralmente relacionada con el GABA, que actúa como antagonista del receptor NMDA y modulador del metabotrópico 5. Su efecto es menos constante que el de la naltrexona y de un tamaño parecido; es un fármaco bien tolerado. Al igual que con la naltrexona, se están investigando las características de los pacientes que responden a acamprosato. Su empleo debe integrarse en un programa terapéutico. Otros antagonistas del NDMA, como la *memantina* y el *neramexano,* están en fase experimental.

c) El **topiramato** y otros **eutimizantes** (como oxcarbamazepina o lamotrigina; v. cap. 30) no han demostrado aún eficacia en el tratamiento de dependencia alguna. El topiramato es la sustancia más prometedora de este grupo; a nivel molecular presenta múltiples acciones que podrían justificar algún tipo de efecto: es antagonista de los receptores AMPA y kaínicos, realiza acciones pro-$GABA_A$ no mediadas por el receptor BZD, inhibe canales de calcio tipo L, reduce la despolarización y la excitabilidad de canales de sodio voltaje-dependiente, aumenta la conductancia del potasio, siendo además un inhibidor débil de determinadas isoformas de la anhidrasa carbónica. Desde el punto de vista clínico, a medida que sigan apareciendo estudios controlados en humanos se podrá determinar su posible utilidad.

d) Relacionados con la serotonina: los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** no han satisfecho aún en humanos las expectativas creadas con los animales de experimentación, aunque quizá podrían servir en algún tipo (A) de pacientes, contrariamente a la **ondansetrona** de la cual se ha postulado que podría ser útil en los alcohólicos tipo B.

3. Hipnótico-sedantes

Actualmente tienen especial relevancia las benzodiazepinas (v. cap. 27); el uso de barbitúricos y otros compuestos (como meprobamato, hidrato de cloral o glutetimida) ha decaído notablemente. En general, existe preferencia por los barbitúricos de semivida corta-intermedia (butalbital y pentobarbital, secobarbital y amobarbital). En ambientes juveniles, los tranquilizantes consumidos provienen más de la síntesis clandestina que del desvío de especialidades farmacéuticas; entre estos productos destaca el gamma-hidroxibutirato (GHB).

3.1. Benzodiazepinas

En nuestro medio se distinguen dos patrones de consumo de benzodiazepinas:

a) Por una parte, algunas personas, pocas dado el gran uso de estos compuestos, las consumen de forma crónica sin una clara indicación terapéutica (aunque frecuentemente hubo una prescripción médica inicial). Este tipo de automedicación se ha extendido entre la población adulta de mediana edad; gran parte de estos consumidores tienen dificultades para abandonarlas, sin ser a menudo conscientes de ello. La cesación del consumo suele ir acompañada de mezcla de signos y síntomas de abstinencia y de otras alteraciones, indistinguibles de lo que sería la reaparición del trastorno preexistente que dio lugar a su utilización (irritabilidad, insomnio, ansiedad, depresión); esto dificulta el diagnóstico de un verdadero cuadro de dependencia. La sintomatología previa puede retornar transitoriamente con mayor intensidad y originar un síndrome de rebote, que con las benzodiazepinas de acción corta llega a observarse el día siguiente a su ingesta. El tratamiento de desintoxicación, cuando se considera necesario, suele ser ambulatorio. Se hace mediante sustitución por una benzodiazepina de semivida prolongada, como el diazepam, y una disminución gradual durante 4-6 semanas de la dosis total.

b) Por otra parte, algunos consumidores de otras sustancias, como la heroína y la cocaína, las consumen de forma más intensiva bien para paliar efectos secundarios, sintomatología de abstinencia o para buscar sus efectos euforizantes.

Por razones no bien conocidas, el alprazolam es la benzodizepina más consumida por este grupo. En estos pacientes las benzodiazepinas no suelen ser la *sustancia* problema, aunque pueden requerir una desintoxicación controlada.

Se considera que existe un síndrome de abstinencia común a todos los depresores centrales, que puede ser producido —y paliado— por benzodiazepinas, barbitúricos, etanol y otros compuestos. El de las benzodiazepinas es similar al del alcohol y debe ser tratado por su potencial mortalidad. Su rapidez de aparición e intensidad dependen de la semivida del producto: con los compuestos de semivida corta los síntomas empiezan a observarse a las 12-16 h; con los de semivida más larga a los 2-3 días, alcanzando el máximo al cabo de 1 semana. La sintomatología puede aparecer aun tras el uso de dosis terapéuticas, cuando éstas se han tomado de manera continuada durante varios meses. La aparición de insomnio de rebote y algo de ansiedad pueden ser los únicos síntomas, pero con dosis más altas se observan movimientos musculares involuntarios, *tinnitus* persistente y trastornos sensoriales (parestesias, hiperacusia, fotofobia y gusto metálico). En casos graves —más con los compuestos de semivida corta— pueden aparecer convulsiones tonicoclónicas y *delirium tremens.* En la desintoxicación se utiliza preferentemente, por su semivida prolongada, el fenobarbital; pueden utilizarse también benzodiazepinas de semivida prolongada o algún antiepiléptico como el valproato o la carbamazepina. En recién nacidos de madres dependientes de hipnoticosedantes puede aparecer un síndrome de abstinencia, más o menos grave, con síntomas parecidos al descrito para los opioides; se trata con benzodiazepinas o barbitúricos.

3.2. Gamma-hidroxibutirato

El gamma-hidroxibutirato es un derivado del GABA más conocido como *GHB* o *éxtasis líquido* (v. caps. 25 y 27). Su presentación más habitual es líquida disuelta en agua, incolora (a veces lleva colorante) e inodora en unos frascos de cristal. Su consumo ha aumentado notablemente en los últimos años en los países occidentales. Presenta potencial adictivo cuantitativamente parecido al de alcohol.

El GHB es un neurotransmisor endógeno que actúa como agonista sobre sus propios receptores, denominados GHB, de carácter inhibidor. A las dosis empleadas como recreativas sus efectos parecen derivarse de su interacción como agonista en el receptor $GABA_B$, también inhibidor. Presenta una cinética dependiente de la dosis que hace que la posibilidad de sobredosificación sea más imprevisible, ya que los efectos no son lineales.

A dosis recreativas produce euforia, una mayor capacidad de interacción y una sensación de borrachera (pero sin resaca según los usuarios). A dosis mayores produce depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión, movimientos inusuales, hipotonía, vómitos, confusión, amnesia y coma. El tratamiento requiere apoyo respiratorio y cardíaco; la mayoría de los efectos son transitorios. La recuperación de la somnolencia, incluso del coma, puede ser instantánea (efecto rebote). Sus efectos son potenciados por el alcohol y otros hipnosedantes, que es su interacción más relevante o más peligrosa; en prácticamente todas las muertes atribuidas al GHB se hallaban estos compuestos también.

Tras el consumo crónico, la sintomatología de abstinencia es similar a la del alcohol y otros hipnótico-sedantes. Se caracteriza por ansiedad, insomnio y temblor, que puede originar un *delirium tremens,* con alucinaciones visuales y auditivas, que en los casos graves —tras inestabilidad autonómica— puede desembocar en la muerte.

4. Inhalables

4.1. Concepto y características de su consumo

El abuso de inhalables, o inhalantes, consiste en la aspiración de disolventes orgánicos volátiles o de gases anestésicos con fines intoxicantes. Es un grupo heterogéneo de sustancias (tabla 33-2) que se encuentra en multitud de pro-

Tabla 33-2. Inhalables más frecuentemente consumidos

Inhalable	Principales productos que lo contienen
Acetato de etilo	Pegamentos
Acetona	Pegamentos, quitaesmaltes de uñas y disolvente general
Bromoclorodifluorometano (BCF)	Extintores
Butano	Gas combustible embotellado (bombonas, mecheros, etc.)
Butanona (metiletilcetona)	Pegamentos y disolvente general
Cloroformo	Disolvente de laboratorio
Criofluorano (CFC-114)	Aerosoles (lacas, desodorantes, ambientadores, etc.)
Diclorodifluorometano (CFC-12)	Aerosoles y refrigerante
Diclorometano	Disolvente de pinturas
Éter (dietiléter)	Disolvente de laboratorio
Halotano, enflurano, etc.	Anestésicos
n-hexano	Disolvente general
Hidrocarburos alifáticos	Gasolina
Metilisobutilcetona (isopropilacetona)	Disolvente general
Óxido nitroso	Anestésicos y algunas cremas batidas
Propano	Gas combustible embotellado
Tetracloroetileno (percloroetileno)	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Tolueno	Pegamentos, pinturas acrílicas y disolvente de pinturas
1,1,1-Tricloroetano (metilcloroformo)	Líquido corrector de mecanografía
Tricloroetileno	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Triclorofluorometano (CFC-11)	Aerosoles y refrigerante
Xileno	Pegamentos de carpintería

ductos comerciales: gasolina, aerosoles, pinturas, barnices, lacas, pegamentos y adhesivos, líquidos correctores, limpiacristales y anticongelantes, etc. Se consumen metiendo la cabeza en una bolsa de plástico con la sustancia, aplicando un trapo empapado a la cara o pulverizándolos directamente en boca o nariz. Además de los solventes volátiles, a los que se refiere el presente apartado, suelen incluirse en este grupo por su similar mecanismo de aplicación, diversos gases anestésicos (óxido nitroso, éter) o vasodilatadores de acción corta (nitrito de amilo o de butilo), aunque sus pautas de consumo son distintas y los mecanismo de acción también.

El efecto buscado fundamentalmente por los inhaladores es una especie de borrachera rápida; para ello, aunque suele haber preferencias o modas, se inhala indistintamente unas sustancias u otras y, en ocasiones, mezclas de varios productos. A pesar de que existen diferencias en los efectos orgánicos y psicoactivos de los diferentes compuestos, sus efectos diferenciales no son lo suficientemente conocidos como para distinguirlos.

El inicio del consumo ocurre durante la adolescencia temprana. Muchos consumos son transitorios o fruto de modas, pero algunas personas se vuelven inhaladoras crónicas. En su mayoría, los niños inhaladores provienen de grupos socioeconómicamente bajos, viven en barriadas con carencias básicas, pertenecen a familias desestructuradas y presentan un bajo rendimiento escolar. Su gran accesibilidad, bajo coste y fácil administración determinan que estas sustancias sean las *drogas de la pobreza*. La prevalencia de consumo es mayor en los países en vías de desarrollo que en las sociedades desarrolladas. Aunque en nuestro medio las dimensiones epidemiológicas del problema sean reducidas, su gravedad reside en la toxicidad que ocasionan, en la dificultad que existe para tratar a las personas consumidoras de estos productos y en que el abuso de inhalables es factor de riesgo de consumo posterior de otras sustancias adictivas.

4.2. Efectos farmacológicos y toxicidad

Tras su inhalación, las concentraciones plasmáticas de los inhalables alcanzan su máximo en unos pocos minutos concentrándose poco después en los lípidos del organismo. Aunque cada compuesto es diferente y los mecanismos de acción no están del todo dilucidados, su acción fundamental parece ser potenciar la acción hiperpolarizante del GABA a través de receptores $GABA_A$.

Los inhalables son depresores centrales. Poco tiempo después de su inhalación, producen una euforia por desinhibición, similar a la alcohólica, que se acompaña de mareos, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía, nistagmo), incoordinación y marcha inestable, lenguaje farfullante y temblores. La intoxicación por inhalables puede originar conductas agresivas. A dosis altas puede aparecer confusión, apatía, letargia, debilidad muscular generalizada, disminución de los reflejos, estupor y coma. En ocasiones puede aparecer distorsión perceptual y alucinaciones. Con el consumo crónico puede aparecer pérdida de peso, debilidad muscular, desorientación y falta de atención y de coordinación.

Se han descrito casos de muerte súbita tras el consumo de inhalables por anoxia, aspiración del vómito, síncope vagal, arritmias cardíacas o traumatismo. Las prácticas inhalatorias ocasionan eccema perioral e inflamación crónica de las vías respiratorias altas. La toxicidad de estas sustancias varía notablemente de una a otra; en general, son bastante tóxicas, pudiendo originar patología orgánica irreversible. La toxicidad descrita más frecuentemente es la neurológica: los síndromes más comunes son neuropatía periférica y encefalopatía; más raramente se observa disfunción cerebelosa o parkinsonismo. Con relativa frecuencia, estos compuestos producen también lesiones a nivel renal y hepático.

Aunque algunos de los inhalables producen una cierta resaca (son características las cefaleas), su uso crónico no parece ocasionar un síndrome de abstinencia específico. El tratamiento de los inhaladores crónicos es complicado, ya que los esfuerzos suelen ser inútiles si no se modifican sustancialmente las condiciones socioeconómicas de la persona.

5. Cannabis

5.1. Importancia y características de su consumo

El uso de derivados de la planta del cáñamo (*Cannabis sativa*, en sus variedades india y americana) como sustancias embriagantes se remonta a la antigüedad. En los últimos años su consumo en nuestro medio ha aumentado. La planta sintetiza gran cantidad de productos químicos, de los que más de 60 son cannabinoides. El Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC) es responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos (fig. 33-6).

Habitualmente, los derivados del cannabis se fuman, pero pueden ser consumidos por vía oral, mezclados con té, sopas, pasteles u otras comidas. La preparación cannábica más popular en nuestro medio es el hachís, exudado resinoso de la planta presentado en pastillas de consistencia pétrea, que se consume deshecho al calor y mezclado con tabaco rubio *(porro)*. La marihuana es una preparación triturada y seca de las flores, hojas y pequeños tallos de la planta, que se fuma directamente en forma de cigarrillos.

Las propiedades farmacológicas de los derivados cannábicos vienen determinadas por la distinta proporción de cannabinoides en las preparaciones, siendo generalmente más concentrado el hachís que la marihuana. Tras inhalar el humo

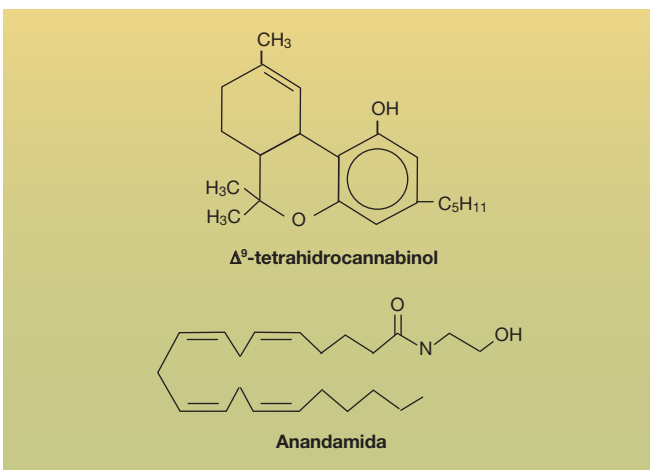


Figura 33-6. Estructura química del Δ^9-tetrahidrocannabinol y de la anandamida (ligando endógeno del receptor cannabinoide).

de un cigarrillo de hachís o de marihuana, los efectos son inmediatos, tiene su máximo a los 20-30 min y pueden durar 2-3 h. Por vía oral, los efectos son más diferidos, más prolongados y menos intensos (en parte por un fenómeno de primer paso), siendo cualitativamente distintos.

5.2. Mecanismo de acción y farmacocinética

El Δ^9-THC y los diversos cannabinoides actúan a través de receptores específicos (v. cap. 3); las acciones farmacológicas importantes de los cannabinoides, sobre todo las centrales, parecen estar mediadas exclusivamente por el receptor CB1 presente en diversas áreas cerebrales (v. cap. 25). Los cannabinoides desaparecen con rapidez del plasma y del cerebro pero, al ser muy liposolubles, tienden a acumularse en el tejido adiposo, eliminándose lentamente del organismo. Por ello, es posible detectarlos en orina varias semanas después de su consumo. El Δ^9-THC se metaboliza principalmente en el sistema microsómico hepático, originando gran variedad de metabolitos. Entre ellos destacan el 11-hidroxi-THC, con actividad semejante a su precursor, y el 9-carboxi-THC, que se elimina en su mayor parte en la orina y se utiliza como marcador biológico del consumo de cannabinoides. La mayoría de los metabolitos se eliminan por las heces.

5.3. Efectos farmacológicos

El consumo de cannabis produce un estado de relajación y bienestar eufórico. Al igual que ocurre con el alcohol y los hipnosedantes, cuando se consume en solitario predominan los efectos depresores, como la apatía y la somnolencia; pero, en un ambiente social apropiado, el efecto eufórico puede manifestarse como logorrea, gregarismo y aparente hilaridad. Se producen cambios en la percepción subjetiva del tiempo, que parece transcurrir lentamente, y en la esfera de lo visual. A veces se producen alucinaciones auditivas, visuales o táctiles, en las que el juicio de realidad se mantiene intacto. Se pierde la capacidad para realizar pequeñas tareas que requieran cierto número de procesos y aparecen trastornos en la capacidad de concentración y en la memoria inmediata. Los efectos agudos se diferencian de los de una borrachera alcohólica en los cambios que aparecen sobre la percepción, pero al final la intoxicación termina con sedación, letargia y somnolencia.

Típicamente, los cannabinoides aumentan el apetito y alteran la coordinación motora. También producen taquicardia y la dilatación de los vasos conjuntivales y esclerales, lo que ocasiona la característica inyección conjuntival. A veces, se observa ptosis palpebral, cierta amimia, sequedad de boca e inhibición de la sudación.

Usos terapéuticos. La única indicación de las preparaciones de cannabinoides con un balance beneficio-riesgo claramente favorable es su uso como antieméticos de segunda línea en el tratamiento combinado de los vómitos que produce la quimioterapia antineoplásica. Suelen utilizarse el **dronabinol** (forma sintética del Δ^9-THC) o la **nabilona** (análogo de los cannabinoides) (v. cap. 43). Por el aumento del apetito y por la disminución de las náuseas que producen se usan también en el síndrome caquectizante asociado al sida *(AIDS-wasting syndrome).* El **sativex** es un extracto de cepas seleccionadas de *Cannabis sativa* que producen concentraciones altas y reproducibles de THC y de cannabidiol (CBD). El THC activa receptores CB1 y CB2 (v. cap. 25); el CBD posee escasa afinidad por ambos receptores pero puede potenciar los efectos de THC y modular el receptor TRPV1 (receptor vaniloide: v. cap. 3, apartado I, A, 3.2). Se emplea como spray sublingual y orofaríngeo; cada puf proporciona 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD. Se va aceptando oficialmente su utilización para aliviar la espasticidad y el dolor de la esclerosis múltiple, así como dolores neuropáticos de diverso origen, en los que se ha descrito un incremento de receptores CB2 en la microglía y en neuronas de ganglios raquídeos. Otras acciones con posible utilidad terapéutica serían la estimulación del apetito, la analgesia y la disminución de la presión intraocular. Su falta de especificidad es el mayor obstáculo a su empleo terapéutico. La aparición de vértigo, confusión, adormecimiento y euforia limita a menudo la actividad normal tras su empleo; esto se está intentando evitar mediante el desarrollo de parches de liberación retardada y mediante la síntesis de agonistas y antagonistas más selectivos.

Las características farmacocinéticas de los preparados cannábicos disponibles distan de ser las idóneas. Por ello, algunos autores piensan que la administración de derivados del cannabis con un mejor perfil farmacocinético (fumar marihuana, por ejemplo) podría aportar mejoras terapéuticas. Esta hipótesis es coherente, pero hasta el momento no ha podido ser comprobada mediante ensayos controlados.

5.4. Toxicidad e interacciones

El índice terapéutico de las preparaciones de cannabis es muy alto; de hecho, no se han descrito muertes atribuibles inequívocamente a sobredosis. Sin embargo, como produce incoordinación motora y sedación, su consumo puede alterar la conducción de vehículos; esto ocurre especialmente cuando se asocia con otros depresores centrales, como el alcohol, lo cual no es infrecuente, ya que así se aumenta la sensación de intoxicación de ambas sustancias.

El consumo de cannabis puede precipitar, aun en ausencia de psicopatología previa, ataques de pánico. Algunos estudios indican que un 50% de los usuarios de marihuana ha sufrido una experiencia de ansiedad. Estas reacciones son más frecuentes por vía oral y en consumidores no experimentados. Se ha descrito una psicosis aguda tóxica inducida por cannabis, caracterizada por la presencia de alucinaciones paranoides con juicio de realidad intacto, que desaparece al cabo de unos días de cesar el consumo. En los esquizofrénicos los derivados del cannabis pueden precipitar recaídas.

Aparte de la psiquiátrica, la principal toxicidad crónica del cannabis es la respiratoria: hay una mayor frecuencia de bronquitis, asma y enfisema. A la toxicidad del humo del cannabis (las inspiraciones suelen ser prolongadas y profundas) se suma la del tabaco. El consumo de cannabis durante el embarazo aumenta el riesgo de dar a luz niños de bajo peso; quizás aumente también el riesgo de prematuridad.

5.5. Dependencia

Las expectativas de tipo cognitivo contribuyen enormemente a los efectos subjetivos; por ello un consumidor experimentado puede percibir efectos con pequeñas dosis, siendo capaz, además, de ejercer un cierto control de la intoxicación. Al igual que en el caso del alcohol, la mayoría de los consumidores regulares de derivados cannábicos no son dependientes, por lo que suelen ser capaces de abandonar el

consumo; no obstante, un pequeño porcentaje de consumidores regulares (en torno al 10% dependiendo el patrón de consumo) presenta algún grado de dependencia, pudiendo requerir ayuda profesional en el proceso de cesación.

En general, se desarrolla tolerancia a la mayor parte de los efectos cardiovasculares y psicológicos de los cannabinoides; suele ser cruzada, en parte, con el alcohol y otros depresores centrales, pero no con la LSD. La deprivación de cannabinoides rara vez produce sintomatología; cuando lo hace, es en grandes consumidores y suele ser poco intensa y relativamente inespecífica: irritabilidad, alteraciones del sueño y temblor, remedando en cierta forma a la abstinencia benzodiazepínica.

III. PSICOESTIMULANTES

Se conoce como psicoestimulante el fármaco capaz de estimular determinadas conductas por un mecanismo que implica la reducción del umbral de los sistemas de alerta o de vigilia. De esta manera, quien los consume se encuentra en situación de responder con más facilidad o prontitud a los estímulos exógenos y endógenos.

Los antidepresivos también elevan la capacidad de respuesta, pero lo hacen esencialmente y sólo en las personas cuyo humor y vitalidad se encuentran previamente deprimidos.

Las plantas que contienen psicoestimulantes se encuentran entre los medicamentos más antiguos que se conocen. Históricamente los psicoestimulantes han sido utilizados en rituales sagrados, para aumentar el rendimiento en diversas tareas, como uso recreacional y con alguna finalidad terapéutica.

1. Cocaína y anfetaminas

La cocaína y las anfetaminas difieren en su estructura química, farmacocinética y mecanismos de acción. Sin embargo, sus efectos farmacológicos, su toxicidad crónica y los tipos de dependencia que generan son similares. Las diferencias que se observan en los patrones de autoadministración derivan fundamentalmente de las características farmacocinéticas de los diversos preparados de cocaína y de anfetaminas.

1.1. Origen, preparados y consumo de cocaína

La **cocaína** es un alcaloide que se extrae de las hojas de la planta de coca *(Erythroxylon coca),* arbusto cultivado en las regiones tropicales de los Andes y consumido ya por civilizaciones preincaicas. Mascar hojas de coca es aún una *costumbre* entre campesinos y mineros de las zonas rurales andinas. En Europa, el interés por la coca no surgió hasta el siglo XIX: en 1860 se aisló la cocaína y unos 20 años más tarde se descubrieron sus propiedades anestésico-locales en cirugía oftalmológica. Hasta la primera década del siglo XX se difundieron libremente preparados con coca y cocaína, tanto con fines medicinales como para el consumo alimentario. Este consumo fue reemplazado posteriormente por las anfetaminas, sustancias que tenían las ventajas de ser más baratas, estar menos restringidas y poseer efectos más prolongados.

Entre los preparados de cocaína se encuentran las sales de hidrocloruro (las más abundantes en nuestro medio), sólo administrables por vía oral o parenteral, ya que al ser fumadas la cocaína se combustiona casi por completo. Existen también formas fumables o inhalables, tanto de cocaína base (*free base* y *crack*) como de sulfato de cocaína (llamada *pasta base, PBC* o *basuco*); en ellas, la cocaína se vaporiza al ser calentada a temperaturas elevadas, pudiendo así ser inhalada.

Los efectos de la cocaína intranasal se empiezan a percibir al cabo de 3 a 5 min y alcanzan su máximo a los 10-20 min; fumada o por vía intravenosa los efectos se producen en unos 10 s y desaparecen en unos pocos minutos. La rapidez de inicio y término de los efectos dota a estas vías de una gran capacidad reforzadora (tabla 33-3). La cocaína (metiléster de benzoilecgonina) se hidroliza en el plasma; también sufre transformaciones metabólicas en el hígado. Su semivida de eliminación es de 1 h, aunque la duración de sus efectos guarda mejor relación con la semivida de distribución, que es más corta.

En nuestro medio, gran parte del consumo sigue un patrón recreacional o situacional, que frecuentemente se acompaña de una percepción de control sobre el consumo que no siempre es totalmente real. La cocaína es también utilizada, y en grandes cantidades, por los policonsumidores, estén o no incluidos en programas de mantenimiento con metadona: en ellos la cocaína es una sustancia más en su arsenal de policonsumo, y a veces es su droga «problema». La combinación de cocaína y heroína es denominada *speedball* o *rebujao*.

1.2. Características químicas y consumo de anfetaminas

La **efedrina** es el principio activo de la planta efedra (*Ephedra vulgaris,* en chino *ma huang*), conocida por sus propiedades estimulantes y

Tabla 33-3. Características de los diversos preparados de cocaína

Vía de administración	Modalidad y preparado	Inicio de acción (s)	Duración del efecto (min)	Desarrollo de dependencia
Oral	Mascar hoja de coca	300-600	45-90	Muy improbable
Intranasal	Esnifar cocaína (ClH)	120-180	30-45	Posible, a medio-largo plazo
Intravenosa	Cocaína (hidrocloruro)	30-45	10-20	Muy probable, a corto plazo
Fumada Intrapulmonar	Pasta de coca (sulfato) Base libre, crack	8-10	5-10	Muy probable, a corto plazo

broncodilatadoras desde hace miles de años (v. cap. 16). Entre 1930 y 1950, como una alternativa terapéutica y comercial a la efedrina para el tratamiento del asma y la narcolepsia, se introdujeron la **anfetamina** y la **metanfetamina.** Hasta hace unos 30 años, algunos preparados farmacéuticos que contenían anfetaminas fueron ampliamente consumidos como fármacos antifatiga, para aumentar el rendimiento físico y para el control de la obesidad, habitualmente al margen de la prescripción médica. En nuestro medio su consumo por vía oral se dio típicamente entre estudiantes, conductores profesionales y deportistas. Debido a las restricciones en su disponibilidad, en la actualidad este uso es limitado. Sin embargo, se ha extendido su consumo recreativo; obtenidas generalmente por síntesis en laboratorios clandestinos, suelen ser empleadas por quienes también consumen algunas otras sustancias psicoactivas.

La anfetamina pertenece a la familia de los fármacos adrenérgicos (fig. 33-7) (v. cap. 16). A nivel central es más potente el isómero *d*. Se absorbe bien en el tubo digestivo y por vía oral sus efectos aparecen a los 30-60 min. Atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica. Es hidrolizada y desmetilada en el hígado, y se elimina en la orina como p-hidroxiefedrina y norefedrina y, en parte, sin metabolizar. Su excreción urinaria aumenta al acidificar la orina. Su semivida es de unas 10 h.

Diversos análogos de la anfetamina presentan potencial de abuso; entre ellos destaca, sobre todo, la metanfetamina, que penetra con mayor rapidez en el cerebro; su semivida es de unas 5 h. Una forma fumable de metanfetamina *(ice)* presenta un potencial de abuso comparable al de la cocaína base.

La anfetamina y sus análogos presentan escasas indicaciones terapéuticas; se utilizan en la narcolepsia (v. cap. 27), en los síndromes de déficit de atención en la infancia (v. cap. 34) y como anticinetósico en grandes aceleraciones (v. cap. 43). Las propiedades anorexiantes de la anfetamina han promovido el desarrollo de análogos sin potencial reforzador para el tratamiento de la obesidad.

1.3. Mecanismos de acción y efectos farmacológicos

La cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y serotonina debido a que actúa específicamente sobre el recaptador; de hecho, lo que a veces se denomina «receptor de la cocaína» es el recaptador de dopamina (v. cap. 16). La anfetamina también bloquea la recaptación de estos neurotransmisores, y además es capaz de penetrar en la terminación y provocar la liberación de dopamina y noradrenalina. También puede activar directamente receptores adrenérgicos pre y postsinápticos.

La cocaína y las anfetaminas producen su euforia característica mediante un aumento de la actividad de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. Se cree que estos efectos son el resultado de la interacción simultánea de las vías serotoninérgicas y catecolaminérgicas. Los psicoestimulantes objeto de abuso tiene en común el estímulo de estas vías. El consumo crónico de psicoestimulantes ocasiona una supersensibilidad de los receptores D_2 postsinápticos y otras disfunciones neurofisiológicas que justificarían la anhedonia y la sintomatología depresiva que se puede observar tras la cesación. Este proceso neuroadaptativo afecta principalmente a vías dopaminérgicas de estructuras límbicas y olfatorias y, de forma secundaria, a vías relacionadas con éstas.

La administración de cocaína o anfetamina produce una elevación del humor y un aumento de la energía y del estado de alerta, que se acompañan de una disminución del apetito y de la sensación subjetiva de cansancio. También disminuye

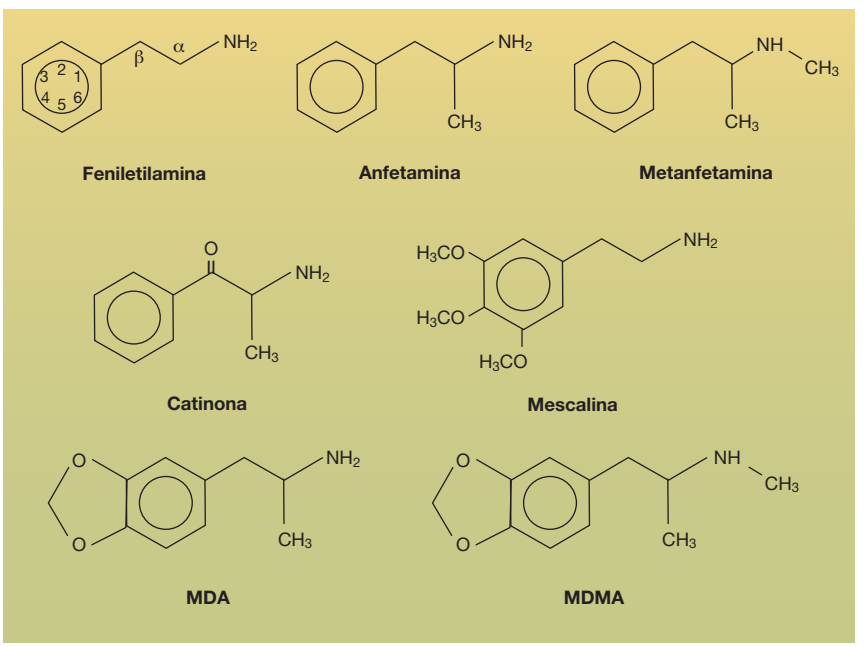


Figura 33-7. Estructura química de diversos compuestos relacionados con la feniletilamina.

el sueño, sobre todo en su fase REM. Provoca un aumento general de la actividad psicomotora, y mejora la realización de tareas simples y repetitivas. Se experimenta, en definitiva, un incremento subjetivo de las capacidades y habilidades.

A medida que la reacción eufórica desaparece, se experimenta una sensación de disforia y decaimiento, más pronunciada cuanto más rápidos e intensos han sido los efectos. A nivel central, la cocaína y las anfetaminas pueden también producir nerviosismo, agitación, temblor, fiebre, insomnio, confusión y, en algunos casos, estados de delirio y de pánico, no siendo infrecuente la ideación paranoide. A nivel periférico los psicoestimulantes ejercen efectos adrenérgicos de carácter α y β. Producen taquicardia, hipertensión sistólica y diastólica, vasoconstricción, midriasis, aumento de la glucemia y de la temperatura, constricción de esfínteres y enlentecimiento de la función digestiva.

1.4. Características de la dependencia

Al igual que ocurre con todas las sustancias adictivas, las propiedades reforzadoras de la cocaína vienen limitadas por el patrón de consumo: patrones episódicos, circunstanciales o recreativos son claramente menos adictivos, y no generan problemas a la mayoría de los consumidores. Esto no implica que estos patrones no sean reforzadores. De manera similar al alcohol, donde la diferencia entre bebedores de riesgo y dependientes no es una línea nítida, en la cocaína la distinción entre consumo regular y dependencia no siempre es evidente, lo que dificulta el adecuado diagnóstico, propio o profesional.

Algunos consumidores pierden el control sobre su consumo, desarrollando graves problemas. Entre los factores que predisponen al consumo problemático destacan las pautas de consumo, la disponibilidad del psicoestimulante y la vía de administración. Aunque se puede ser dependiente utilizando solamente cocaína esnifada, el cambiar de vía pasando al consumo por vía inhalatoria o intravenosa frecuentemente manifiesta o condiciona la aparición de una dependencia grave.

El paradigma clínico de pérdida de control son unos episodios de consumo exagerado o atracones *(binges)* de carácter cíclico, denominados crisis toxicoletárgicas, y que se observan tanto en humanos como en animales de experimentación con disponibilidad ilimitada de psicoestimulantes. En estos ciclos, tras los episodios de consumo sin control, viene una etapa caracterizada por una quiebra o derrumbe psicofisiológico *(crash),* que se acompaña de disforia aguda y crisis de hiperfagia e hipersomnolencia. A esta etapa sigue otra de disfunción emocional, en ocasiones descrita como síndrome de abstinencia, en la que se observa disforia y anhedonia y que remeda —quizá lo sea— a un cuadro depresivo.

El tratamiento de las personas dependientes de psicoestimulantes es, en líneas generales, similar al que se realiza en otras dependencias, debiendo centrarse en abordajes terapéuticos de tipo psicosocial. Los tratamientos farmacológicos disponibles apenas aumentan las tasas de cesación a medio o largo plazo. De hecho, ninguna medicación ha demostrado inequívocamente eficacia en el tratamiento de la dependencia por estimulantes; entre los más prometedores se encuentran disulfiram, bacofleno, tiagabina y topiramato. El desarrollo de anticuerpos (la vacuna cocaínica) sigue en fase experimental.

El consumo regular de psicoestimulantes se encuentra frecuentemente acompañado de patología psiquiátrica asociada, sobre todo de carácter depresivo, que debe ser tratada de forma adecuada. Junto a los trastornos directamente ocasionados por la sustancia, a menudo existen problemas familiares, económicos, legales y sociales, que también requieren asistencia. Una minoría puede sufrir accidentes estando intoxicado o realizar intentos de suicidio.

1.5. Toxicidad aguda y crónica

Dosis altas de psicoestimulantes ocasionan los síntomas típicos de la hiperestimulación simpática: sequedad de boca, sudación, midriasis, tensión muscular e hiperreflexia, náuseas y vómitos, palpitaciones, hipertensión, cefalea, dolor torácico, ataxia y movimientos mandibulares anormales (bruxismo). Se producen estados extremos de excitación y activación psicomotora en los que se observa lenguaje prolijo o confuso, ansiedad y comportamientos estereotipados y repetitivos; también pueden presentarse ideaciones delirantes pasajeras. Los cambios durante la intoxicación remedan, en cierto sentido, a cuadros de manía o hipomanía, con impulsividad, grandiosidad, generosidad atípica o crisis de hipersexualidad. Durante la intoxicación pueden emprenderse irreflexivamente acciones con posteriores consecuencias económicas y psicosociales adversas.

Conforme la dosis y la duración de la administración de psicoestimulantes aumentan, la euforia puede convertirse en disforia; pueden desencadenarse crisis de ansiedad (tipo ataque de pánico) y, en intoxicaciones graves, pueden aparecer cuadros de psicosis tóxicas, episodios de carácter delirante con alucinaciones de predominio táctil que remedan los brotes agudos de la esquizofrenia paranoide. En casos extremos, particularmente en consumidores de *crack,* puede generarse violencia por comportamiento agresivo; estos casos suelen remitir tras la administración de haloperidol.

La toxicidad más común de los psicoestimulantes es la cardiovascular; la aparición de formas fumables de psicoestimulantes ha aumentado el riesgo de complicaciones más graves, como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y muerte súbita por parada cardiorrespiratoria. Esnifar cocaína se asocia con una mayor frecuencia de sinusitis, irritación y hemorragia de la mucosa nasal. El empleo de la vía parenteral conlleva un riesgo elevado de contraer enfermedades infecciosas, sobre todo hepatitis y sida. Por otra parte, el consumo de cocaína por las embarazadas se asocia a irregularidades placentarias, placenta previa y nacimiento de niños con bajo peso.

La cocaína prolonga la euforia del alcohol y mejora algunos de sus efectos depresores; sin embargo, la interacción entre etanol y cocaína

potencia la toxicidad cardíaca y convulsiva de ésta última y la hepática del alcohol. Esto se atribuye al *cocaetileno,* metabolito generado con el consumo conjunto.

2. Otros psicoestimulantes

2.1. Metilenodioxianfetaminas

A algunas variantes de la anfetamina sintetizadas a principios del siglo XX se les aplica el nombre de **drogas de síntesis** o **de diseño.** Se trata de compuestos cuyos efectos predominantes son de tipo anfetamínico, pero que también presentan efectos sobre la percepción, es decir, su perfil está a medio camino entre un psicoestimulante y un alucinógeno. En general, las sustancias de este grupo son relativamente similares entre sí.

Prototipo del grupo y la más consumida es la metilenodioxianfetamina **(MDMA),** también conocida como *éxtasis*. Su forma de presentación habitual es como pastillas, que reciben gran variedad de nombres (XTC, Adán, M&M, etc.); la MDMA en polvo suele denominarse *cristal*. Otras moléculas de este grupo son la **MDA** o *píldora del amor*, la **MDEA** o *Eva* y la **MBDB** o Edén.

El patrón de consumo más frecuente es el experimental o recreativo. Se administran por vía oral en una gran variedad de presentaciones; en las pastillas circulantes se han encontrado —a veces en exclusiva— anfetaminas, cafeína y efedrina. Su consumo suele asociarse al de alcohol y otras sustancias. Su poder reforzador es cuantitativamente similar al de productos como el alcohol o el cannabis (v. apartado I, 2.2); se considera que sólo da lugar a un trastorno adictivo en un pequeño porcentaje de los consumidores regulares. La MDMA y las otras sustancias de este grupo producen una percepción alterada del tiempo, alucinaciones visuales a dosis altas y una mayor conciencia de las emociones, existiendo euforia, locuacidad y sensación de tranquilidad.

Entre las sensaciones subjetivas más frecuentemente descritas tras su consumo se encuentran una capacidad mayor de interactuar con otras personas y un menor sentimiento de separación o de alienación de los otros. Por ello, en ocasiones, este grupo ha recibido el nombre de *entactógenos* y se ha propuesto, aunque no demostrado, que podrían ser útiles en la entrevista psiquiátrica, en la que favorecerían la comunicabilidad.

Tras su ingestión producen frecuentemente taquicardia, aumento de la presión arterial, sequedad de boca, disminución del apetito y dolores musculares; a dosis mayores pueden ocasionar visión borrosa, agitación e hipertermia. Los síntomas de la sobredosis son los de una hiperestimulación adrenérgica central y periférica.

Los efectos adversos son los propios de las anfetaminas. La mayoría de los usuarios no presentan complicaciones agudas; no obstante, como con otras sustancias, existe un solapamiento entre las dosis recreativas y las dosis tóxicas. En la esfera psiquiátrica las reacciones adversas incluyen trastornos del tipo psicosis tóxicas, crisis de ansiedad (ataques de pánico) y depresión. A nivel cardiovascular las principales complicaciones se derivan de la hipertermia.

La hipertermia constituye una adversidad en los ambientes en los que habitualmente se consumen *pastillas* de variantes anfetamínicas: el ambiente caldeado, la hiperactividad y la inadecuada reposición de líquidos y electrólitos pueden dar lugar a un síndrome del tipo «golpe de calor» que, a veces, requiere la asistencia médica urgente del afectado. En casos graves el cuadro clínico puede complicarse por la aparición de hipertermia maligna, convulsiones y un cuadro evolutivo de rabdomiólisis, coagulopatía e insuficiencia renal que puede tener un desenlace mortal. De hecho, en casi todas las muertes atribuidas a estas sustancias se ha observado hiperpirexia, colapso cardiocirculatorio y convulsiones, lo que concuerda con una sobredosis anfetamínica.

Algunas personas que consumen MDMA describen una resaca el día posterior al consumo que se caracteriza por insomnio, fatiga, somnolencia, dolor mandibular al apretar los dientes, pérdida de equilibrio y cefaleas.

La mayor preocupación que existe en la actualidad sobre su toxicidad es que en el cerebro, tanto en roedores como en primates (y a dosis no mucho más altas que las consumidas habitualmente por los humanos), producen degeneración de las neuronas serotonérgicas. De hecho, la MDMA está comercializada con fines experimentales como toxina cerebral serotoninérgica. Puesto que la serotonina participa en multitud de funciones cerebrales como el estado de ánimo, la ansiedad, el sueño, el apetito y el control de impulsos, se sospecha que la afectación crónica y subclínica del sistema serotoninérgico podría ser responsable de una sintomatología inespecífica en estas esferas.

2.2. Catinona

La catinona es el alcaloide principal del khat *(Catha edulis),* arbusto que se cultiva en la península arábiga y en el cuerno de África. El khat se mastica, su fuma o se ingiere en forma de infusiones o bebidas refrescantes. Desde siglos, el khat se ha utilizado como remedio antifatiga y para mitigar el hambre. Aunque hoy en día aún persiste su consumo para aumentar el rendimiento laboral, lo más frecuente es consumirlo en un contexto social en el que actúa como factor de integración y de interacción; cada persona mastica 100-200 g de tallos de khat, lo que requiere la ingestión conjunta de abundantes líquidos. Al igual que en el caso del alcohol en las sociedades occidentales, estos consumos institucionalizados puede generar dependencia, existiendo consumidores que desatienden sus obligaciones familiares y profesionales, derivando gran parte del presupuesto familiar a la adquisición de khat.

La catinona es un simpaticomimético indirecto con propiedades farmacológicas semejantes a las de la anfetamina. El consumo de khat da lugar a una estimulación general, comparable aunque inferior a la de las anfetaminas: produce euforia, insomnio, hipertermia, midriasis y anorexia; también produce una estimulación simpática cardiovascular; muchos de sus consumidores presentan estreñimiento crónico debido al elevado contenido en taninos de las hojas; se han descrito casos de psicosis tóxicas por khat. Parte de sus efectos perjudiciales vienen limitados por el volumen de material a masticar y por la necesidad de que éste sea fresco, ya que la catinona es una sustancia lábil.

2.3. Cafeína

La cafeína es un psicoestimulante poco adictivo; la mayoría de los consumidores de cafeína pueden reducir o interrum-

pir su consumo sin especiales dificultades. Su consumo está muy extendido por todo el mundo. Es el principal ingrediente psicoactivo del café, el té y las bebidas de cola; también se encuentra en el cacao y en el chocolate (tabla 33-4).

En general, la cafeína disminuye el cansancio y la fatiga, pudiendo aumentar la capacidad de realización de determinadas tareas. Dosis altas pueden producir inquietud, nerviosismo, excitación, insomnio, rubefacción facial, taquicardia, diuresis y problemas digestivos. En la intoxicación —muy parecida a la intoxicación anfetamínica— se observan contracciones musculares, logorrea y pensamiento acelerado, arritmias cardíacas y agitación psicomotora.

La cafeína se absorbe bien por vía oral; la concentración máxima se alcanza a los 30-45 min de la ingestión. Su semivida es de 3 h y es metabolizada en un 90%. Químicamente la cafeína es 1,3,7-trimetilxantina. Su mecanismo de acción es el de las xantinas (v. cap. 41), presentando sus mismas acciones diuréticas, inotrópicas y cronotrópicas, broncodilatadoras y de aumento de la secreción ácida gástrica.

Existen notables diferencias en la sensibilidad a la cafeína: mientras que algunas personas manifiestan una gran tolerancia, otras son extremadamente sensibles a sus efectos. La sensibilidad a la cafeína puede aumentar a lo largo de la vida. Al cesar el consumo de cafeína puede aparecer un síndrome de abstinencia caracterizado por sensación de fatiga y letargia con bostezos, cefaleas, irritabilidad, náuseas y sintomatología depresiva.

3. Nicotina

Aunque su acción cerebral predominante es la de un psicoestimulante, por sus efectos y la dependencia que genera, la nicotina se comporta de manera diferente a los psicoestimulantes clásicos. El DSM-IV utiliza la categoría diagnóstica *dependencia de la nicotina;* la CIE-10 emplea el término *dependencia del tabaco;* en la práctica habitual más mayoritaria, ambas denominaciones son intercambiables.

3.1. Importancia y características de su consumo

El consumo de tabaco constituye el principal problema de salud pública de la mayoría de los países desarrollados y, si no se consigue cambiar las tendencias, lo va a ser en los países en vías de desarrollo. La OMS considera al tabaquismo, junto con la malaria, una de sus líneas prioritarias de actuación. En los países occidentales es fumador crónico un 20-40% de la población adulta; gracias a una publicidad específica y agresiva, prácticamente las mismas cifras de jóvenes lo son.

Tabla 33-4. Contenido aproximado de cafeína de diversos preparados

Producto	Contenido de cafeína (mg)
Café (150 mL)	60-120
Café descafeinado	2-4
Té (150 mL)	30-70
Bebidas de cola (330 mL)	40-50
Chocolate líquido (200 mL)	4-5
Tableta de chocolate (40-50 g)	25-35
Bebidas energizantes (300 mL)	100

La nicotina es el principal ingrediente psicoactivo que buscan los consumidores de tabaco; los cigarrillos y los demás preparados tabáquicos pueden ser considerados como *instrumentos* para la administración de nicotina. El humo del tabaco, además de la nicotina, contiene varios miles de productos, algunos de los cuales son altamente tóxicos.

La composición del humo depende no sólo del tipo de tabaco, sino de múltiples factores, como son la profundidad de inhalación, la temperatura de combustión, la longitud del cigarrillo, la porosidad del papel y la presencia de aditivos y filtros. La patología cardiovascular derivada del consumo de tabaco se debe parte a la nicotina y parte al monóxido de carbono; la mayor parte de la patología orgánica no cardiovascular se debe al *alquitrán;* se denomina alquitrán al residuo sólido que queda tras eliminar la nicotina y la humedad. En el humo del tabaco se distingue entre corriente principal, que es el humo ingerido por el fumador, y corriente secundaria o lateral, que es humo producido entre las diversas *caladas;* al variar la temperatura de combustión, sus componentes no son los mismos y difieren también en su toxicidad.

3.2. Acciones farmacológicas

La primera vez que se fuma, la experiencia suele ser desagradable, pudiendo aparecer lipotimia, náuseas y vómitos. La presión de grupo y otros condicionantes favorecen la continuación del consumo, desarrollándose rápidamente tolerancia a estos efectos desagradables.

La nicotina a nivel cerebral es estimulante: produce un patrón de alerta en el eletroencefalograma, mejora las pruebas de ejecución motora y sensorial, facilita la memoria y disminuye la irritabilidad. Muchos de los efectos que perciben los fumadores en forma de relajación, ayuda a *despejarse* y a concentrarse, mejora de la atención y del tiempo de reacción, se deben en gran parte a una reversión de la abstinencia nicotínica, detectable sobre todo al levantarse por la mañana tras el período nocturno de deprivación.

A nivel cardiovascular, en parte por liberación de catecolaminas adrenales, la nicotina produce taquicardia, aumento de la presión arterial, de la contractilidad cardíaca y del consumo miocárdico de oxígeno; también produce vasoconstricción periférica.

Existe una asociación entre consumo de tabaco y depresión: las personas con trastornos depresivos fuman más y entre los fumadores hay mayor prevalencia de trastornos depresivos; es posible que al dejar de fumar aparezcan ocasionales episodios depresivos (en el 2, el 16 y el 30% de los casos dependiendo de la existencia de ninguno, uno o más de un episodio depresivo mayor previo, respectivamente). Su potencial acción antidepresiva puede derivarse de la acción central a nivel de aminas de la nicotina o a un cierto efecto IMAO-B de algún componente del humo de tabaco.

Pese a la creencia generalizada existente en los fumadores, el consumo de tabaco no es ansiolítico, sino ansiogénico. La percepción de alivio de ansiedad puede derivarse de paliación de sintomatología de abstinencia o, más frecuentemente, de la utilización del cigarrillo como mecanismo de afrontamiento de las situaciones de estrés.

A nivel celular, la nicotina produce excitación neuronal al producir la apertura de los receptores colinérgicos nicotínicos (v. caps. 3, 14 y 25). La mayor parte de los receptores nicotínicos presentes en el SNC son del tipo $\alpha_4\beta_2$. Aunque el efecto principal de la nicotina es activar los receptores nicotínicos, la interacción prolongada con éstos da lugar a una desensibilización, con bloqueo de la transmisión sináptica. Se ha postulado que el efecto global de la nicotina podría reflejar un equilibrio entre la activación y la desensibilización de los diversos tipos de receptores nicotínicos.

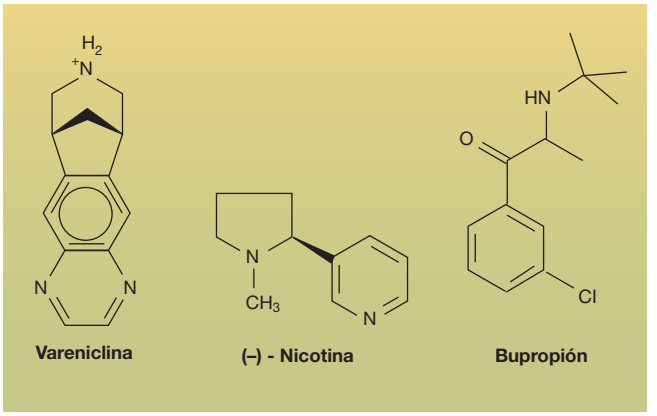


Figura 33-8. Estructura química de las principales herramientas farmacológicas para el tratamiento del tabaquismo.

3.3. Dependencia

El consumo de tabaco es, en la mayor parte de los casos, manifestación de una dependencia: poco después de intentar reducir o eliminar su consumo, la mayoría de los fumadores vuelven a sus niveles habituales de consumo; quienes buscan tratamiento por su adicción a la heroína, cocaína o alcohol refieren que dejar de fumar les resulta al menos tan difícil como abandonar su droga problema. Además de su acción en los circuitos cerebrales de recompensa, en donde se ha comprobado que la nicotina aumenta la dopamina extracelular en el núcleo *accumbens*, diversos efectos pueden actuar como reforzadores, como la facilitación de la memoria o de la atención, la disminución de la irritabilidad o del estrés, la modulación del estado anímico y la capacidad de alterar el apetito y de suprimir el aumento de peso. No obstante, estos efectos pueden ser incidentales a la acción reforzadora primaria. Parte de los grandes fumadores ajustan inconscientemente su concentración de nicotina dentro de límites relativamente estrechos: con cigarrillos de alto contenido de nicotina, fuman un menor número y/o dan menos caladas (o menos profundas), haciendo lo contrario cuando los cigarrillos son bajos en nicotina. Fumar produce un alivio inmediato de la sintomatología de abstinencia nicotínica, sea ésta sutil o florida, lo cual puede ejercer también una notable influencia reforzadora en algunas personas.

3.4. Características farmacocinéticas

La nicotina es un alcaloide líquido de carácter básico; su pKa es 8,5 (fig. 33-8). Su absorción depende del pH de la formulación: en los cigarros puros y pipas, que son de carácter alcalino, la nicotina está menos ionizada y se absorbe más por la mucosa orofaríngea sin necesidad de que el humo sea *tragado* (inhalado); en cambio, en los cigarrillos, el humo —más ácido— tiene que ser inhalado, absorbiéndose la nicotina en el pulmón. La absorción pulmonar y consiguiente llegada de la nicotina al cerebro es muy rápida, lo que contribuye a sus acciones reforzadoras.

En las preparaciones alcalinas la acción irritante de la nicotina es también mayor, por lo que los niveles sanguíneos de nicotina son habitualmente menores en los fumadores de cigarros puros y pipas. Esto explica que en ellos el tabaco produzca más toxicidad local y menos toxicidad general que en los fumadores de cigarrillos. De hecho, lo que constituye propiamente un problema de salud pública es el consumo de cigarrillos. Esto también explica por qué puede interesar añadir amoníaco a los cigarrillos: para conseguir mayores nicotinemias y más adictividad en igualdad de contenido de nicotina en el cigarrillo.

Aunque por sus características farmacocinéticas los cigarrillos son los productos con mayor adictividad, cualquier producto que contenga nicotina, incluso los que se utilizan para dejar de fumar, pueden generar dependencia; la capacidad de hacerlo depende de la vía de administración y de su contenido en nicotina.

La nicotina sufre un gran fenómeno de primer paso hepático; atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Es metabolizada en parte en el pulmón y en un 90% en el hígado. Su semivida es 1-2 h. Su principal metabolito, la cotinina, tiene una semivida de 16-20 h y se elimina por la orina; se utiliza como marcador de exposición, tanto directa como indirecta.

Los fumadores metabolizan con mayor rapidez una amplia variedad de sustancias como la teofilina, el propranolol, la imipramina y la cafeína; en quienes han dejado de fumar recientemente, el café presenta mayores efectos, pudiendo ser responsable de parte de la excitación, ansiedad e insomnio que se observa.

3.5. Toxicidad

En nuestro medio el consumo de tabaco es la principal causa de morbimortalidad prevenible; se le atribuye un 15-20% del total de muertes. La tasa general de mortalidad de los fumadores de un paquete diario es de entre un 70 y un 100% más alta que la de los no fumadores. Este exceso de mortalidad se correlaciona con el número de cigarrillos, los años del hábito y la profundidad de la inhalación. Dejar de fumar disminuye este riesgo: esta disminución se observa ya desde el primer año; 10 años después del cese, la tasa de mortalidad de ex fumadores y de no fumadores es similar.

Fumar es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio, así como de accidente cerebrovascular; la mayoría de las muertes atribuidas al tabaco se deben a estos procesos; también agrava la isquemia periférica. Los fumadores presentan un riesgo mucho más elevado de presentar cáncer de pulmón, así como cáncer laríngeo, oral, esofágico, pancreático y vesical. Fumar es la

principal causa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema), con la morbimortalidad que conlleva. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal es mayor en fumadores.

No existe un consumo de tabaco exento de riesgo. Aunque gran parte de la toxicidad es dependiente tanto de la dosis como del tiempo, niveles bajos de exposición (como un cigarrillo al día) se asocian a un incremento significativo del riesgo cardiovascular.

El consumo de tabaco durante el embarazo reduce significativamente el peso de la descendencia al nacer: el feto recibe menos oxígeno por la vasoconstricción nicotínica de los vasos placentarios y por la mayor cantidad de monóxido de carbono presente en la sangre materna. Esto ocasiona una mayor morbimortalidad perinatal, con las consecuencias a largo plazo que conlleva. También están aumentados el riesgo de aborto espontáneo, de placenta previa y de muerte súbita del lactante.

La exposición involuntaria al humo de tabaco en niños aumenta el riesgo de presentar procesos respiratorios agudos, síntomas respiratorios crónicos, otitis crónica y también muerte súbita del lactante (en este caso el riesgo es independiente del derivado por exposición involuntaria durante el embarazo). En adultos la exposición involuntaria al humo de tabaco aumenta un 25% el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y, cuando ocurre de manera crónica, aumenta también en un 25% el riesgo de presentar cáncer de pulmón. El humo del tabaco ambiental es considerado la principal fuente de exposición cancerígena de nuestras ciudades.

3.6. Síndrome de abstinencia nicotínico

La mayoría de los fumadores presentan sintomatología de abstinencia al dejar de fumar. Los síntomas comienzan ya el primer día y alcanzan su mayor intensidad el segundo o el tercero; un 40% de los fumadores siguen presentando síntomas al cabo de 1 mes. Algunos síntomas, como el aumento del apetito y los deseos de fumar, pueden persistir durante meses. La intensidad del síndrome de abstinencia varía mucho entre las diversas personas y casi todos sus síntomas se deben a la ausencia de nicotina, como se comprueba al aplicar nicotina por vías alternativas.

Además del deseo de fumar, tras el cese del consumo de tabaco se observa ansiedad, irritabilidad, impaciencia, inquietud y dificultad en la concentración. También son comunes el aumento del apetito y el insomnio. A veces, los fumadores se quejan de cefaleas o trastornos intestinales. Objetivamente se detectan cambios en el electroencefalograma, disminución en el rendimiento de pruebas de vigilia o en tareas que exigen coordinación psicomotora, y aumento en la hostilidad. También se observa bradicardia, disminución de la presión arterial y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y cortisol.

Tabaco y peso corporal. En general, al dejar de fumar puede ganarse algo de peso. Aunque muchas personas no ganan peso en absoluto, el aumento medio suele ser de unos 3 kg; el mayor problema reside en que un 15% puede sobrepasar los 8 kg. Dada la importancia que actualmente tiene en nuestra sociedad poseer una figura estilizada, se piensa que éste es uno de los factores que más influye en que determinadas personas —sobre todo, mujeres— adquieran el hábito tabáquico y sean especialmente reticentes a abandonarlo. Este incremento de peso es difícil de evitar. Fundamentalmente se debe a un aumento en la ingesta calórica (de unas 250-300 kcal/día), que a partir del primer mes va volviendo a los valores basales; en menor grado es ocasionado por una disminución de la tasa metabólica basal. A pesar del aumento de peso, el patrón de grasa corporal que se observa es más fisiológico: mejora el índice cintura-cadera y, sin variar el colesterol total, se elevan las lipoproteínas de alta densidad. En cuanto al tratamiento, se considera que una vez consolidada la conducta de no fumar, puede abordarse la ganancia de peso, en caso de que se haya producido y preocupe.

3.7. Tratamiento de la dependencia

El tratamiento del tabaquismo requiere el cese del hábito de fumar. La mayoría de los que han dejado de fumar lo han conseguido sin ayuda. Otros, en cambio, requieren ayuda especial, sobre todo durante las primeras 8-12 semanas de abstinencia, que son las más críticas para evitar la recaída.

Ante un paciente fumador que quiera dejar de fumar es imprescindible realizar un buen diagnóstico de las características de su consumo (a qué estímulos externos o internos se asocia, qué funciones sustituye o qué deficiencias contrarresta, si en él predominan las necesidades basales o puntuales de nicotina, etc.). Posteriormente, a la par que se fortalecen los recursos psicológicos de los que dispone el paciente, se le administra la terapia farmacológica más indicada, o menos contraindicada, en su caso.

El tratamiento farmacológico debe ser integrado en una intervención más global. Su eficacia varía según la intensidad de la intervención en la que se produce: en líneas generales, puede decirse que la terapia farmacológica dobla las tasas de éxito de las intervenciones; así, una terapia muy poco intensiva limitada a un breve consejo puede obtener tasa de éxito al cabo de 1 año del 5%, tasas que se doblan al utilizar terapia farmacológica; cuando la intervención es más intensiva y se utiliza apoyo intra y extratratamiento, entrenamiento en habilidades cognitivo-conductuales y otras técnicas, el resultado puede incrementarse hasta un 40-50%.

Se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento del tabaquismo la **terapia sustitutiva con nicotina** en sus diversas presentaciones, la **vareniclina** y el **bupropión** (fig. 33-8). Es también útil la nortriptilina y quizá la clonidina y el rimonabant. Diversas vacunas podrían ser también de utilidad en un futuro relativamente próximo.

La terapia sustitutiva con nicotina puede aplicarse con diversos preparados: los parches ofrecen una liberación mantenida; chicles, comprimidos para chupar, nebulizador nasal e inhalador bucal ofrecen una liberación más puntual, con un tiempo de absorción variable según el preparado. Puede utilizarse en el embarazo y apenas existen contraindicaciones absolutas a su empleo.

Los *parches* dérmicos se usan durante 16 o 24 h; los metaanálisis muestran que la aplicación de 15 o 21 mg/día durante 8 semanas aumenta las tasas de cesación al cabo de 1 año. Las reacciones adversas suelen ser menores e incluyen irritación dérmica, insomnio y sueños vívidos, y náuseas; en ocasiones, se observa dolor intra-

muscular profundo. Los *chicles* contienen 2-4 mg de nicotina cada uno; los mejores resultados se consiguen cuando se utilizan al menos 8-12 semanas. Se pueden recetar a demanda o bien pautados, según los objetivos del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor mandibular, sensación de quemazón e irritación faríngea. Sus principales problemas son que frecuentemente son mal usados e infrautilizados. Los *comprimidos* para chupar (1 mg) se utilizan de manera similar a los chicles; sus problemas y reacciones adversas son similares. El *nebulizador nasal*, pese a sus reacciones adversas, es considerado como llevadero por muchos grandes fumadores.

La **vareniclina** es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento del tabaquismo. Actúa como agonista parcial de los receptores $\alpha_4\beta_2$. Se administra por vía oral una o dos veces al día. A las dosis de 1 y 2 mg/día durante 12 semanas aumenta significativamente las tasas de abstinencia al año. Su principal reacción adversa es la aparición de náuseas, que pueden disminuirse comenzando el tratamiento con dosis menores. También puede ocasionar sueños vívidos. Se elimina sin apenas metabolizarse por vía renal.

El **bupropión,** administrado a la dosis de 150 mg/día (un comprimido por vía oral) durante 8-12 semanas, aumentan las tasas de cesación a largo plazo. Es un fármaco seguro; sus reacciones adversas más frecuentes son insomnio y sequedad de boca. Por su posibilidad de producir convulsiones —efecto adverso infrecuente, pero grave— está contraindicado en personas con que presentan disminución del umbral convulsivo o mayor riesgo de episodios convulsivos.

IV. ALUCINÓGENOS

1. Definición y clasificación

Bajo este epígrafe se incluye a un grupo heterogéneo de sustancias capaces de inducir alteraciones sobre los mecanismos cerebrales responsables de percibir, valorar e interpretar la información sensorial recibida. Para denominarlas, en farmacología se utilizan indistintamente los términos *alucinógeno* o *psicotomimético*, a sabiendas de que no resumen satisfactoriamente sus propiedades predominantes. Desde otras perspectivas, reciben los nombres de psicodislépticas, psicodélicas, enteógenas o visionarias.

Los alucinógenos son sustancias, naturales o sintéticas, que han formado parte —y aún hoy lo hacen— de rituales de variadas culturas. Aun cuando no se caracterizan por su capacidad para producir dependencia, su uso en el mundo occidental casi siempre está asociado al consumo de otras sustancias capaces de producirla.

El estudio adecuado de su farmacología no es sencillo ya que, habitualmente, se trata de brebajes o extractos obtenidos de plantas u hongos, cuya ingesta comporta el análisis simultáneo de varios principios farmacológicos con acciones distintas entre sí. Los alucinógenos pueden clasificarse en función de su estructura química y de su similitud con determinados neurotransmisores del SNC:

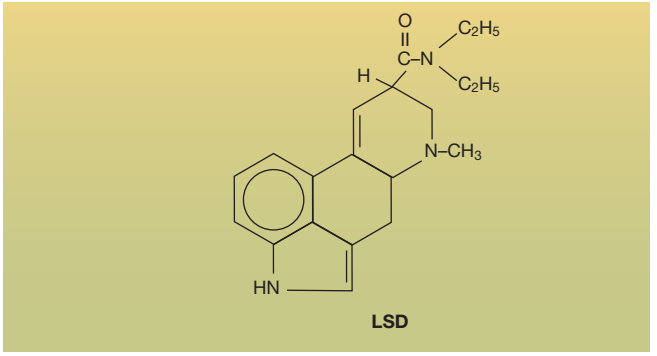


Figura 33-9. Estructura química de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

a) Grupo relacionado con el ácido lisérgico, núcleo de los alcaloides del cornezuelo de centeno (v. cap. 16). El producto alucinógeno prototípico y mejor estudiado es la **lisergida, dietilamida del ácido lisérgico, LSD-25** o, simplemente, **LSD** (fig. 33-9). La LSD es el compuesto de referencia para el estudio de los efectos de los alucinógenos.

b) Sustancias relacionadas estructuralmente con las catecolaminas. La **mescalina** es el alcaloide principal del cactus peyote: sus efectos son comparables a los de la LSD, con predominio de las acciones simpaticomiméticas. La **elemicina** y la **miristicina** se encuentran en la nuez moscada; sólo presentan propiedades psicotomiméticas a dosis muy elevadas. Entre las variantes anfetamínicas con propiedades alucinógenas destacan la **PMA** y los isómeros de la **DMA** (p-metoxi y dimetoxi-anfetaminas) y la **DOM** o *STP* (dimetoximetanfetamina), la anfetamina alucinógena más característica de todo este grupo. Las metilendioxoanfetaminas (v. apartado III.2.1) podrían encuadrarse en este grupo.

c) Alucinógenos cuya estructura química está íntimamente relacionada con la serotonina. Son múltiples; destacan los derivados indólicos o de la triptamina, entre los que se encuentran la **psilocibina** y la **psilocina,** principios activos de diversos hongos (del género *Psylocibe, Stropharia* y *Paneolus*) y la **bufotenina** (5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina); entre los de origen sintético destacan la **DMT** (N,N-dimetiltriptamina) y la **DET** (N,N-dietiltriptamina). Con estructura química distinta están los alcaloides de la harmala: **harmina, harmalina, harmalol,** que son algunos de los principios activos de las bebidas alucinógenas sudamericanas llamadas *Ayahuasca*. La acción fundamental de estos alcaloides es inhibir la enzima MAO-A: en realidad potencian los efectos de la DMT que contienen las hojas de otras plantas (como la *Psychotria viridis* o la *Diplopterys cabrerana*) que siempre se mezclan en el brebaje de la *Ayahuasca*.

d) Otros derivados de interés son el **ácido iboténico** y el **muscimol,** principios activos con propiedades alucinógenas de la seta *Amanita muscaria*. A dosis altas todos los antagonistas muscarínicos sintéticos o naturales, como los obtenidos de la *Atropa belladona* o de la *Datura stramonium,* producen alucinaciones. También, a dosis altas, los derivados de la *cannabis* producen trastornos de la percepción (v. apartado II.5.3).

2. Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)

2.1. Propiedades farmacológicas

Su consumo accidental por Hoffman en 1943 vino acompañado de grandes expectativas acerca del conocimiento y manejo de deter-

minados trastornos mentales, sobre todo de las psicosis, por lo que fue comercializada con poco éxito. Su síntesis clandestina y consumo con fines recreativos se extendió en el entorno del movimiento *hippie*. En la actualidad su consumo es fundamentalmente recreativo —son los *trippies*— y su forma más habitual de presentación es en papel secante, con forma de sello y dibujos variados, y que se coloca bajo el paladar; también existen otras presentaciones, como pastillas o polvo.

La LSD, por su peculiar estructura que incorpora la de la dopamina, noradrenalina y serotonina (fig. 33-9) puede interactuar con receptores dopaminérgicos, adrenérgicos y con la mayor parte de los serotonérgicos. Sus efectos psicotrópicos se atribuyen a su acción agonista parcial en los receptores 5-HT_{2A} (ya que son antagonizados por ketanserina, v. cap. 19), aunque a dosis recreativas también muestra afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B} y 5-HT_{6}.

La LSD produce alteraciones en varias funciones psicológicas: *a)* en la *percepción* (sinestesias), sobre todo en la esfera de lo visual y en la concepción subjetiva del tiempo; se trata de un estado de hipersensibilidad en el que se desarrollan ilusiones e incluso seudoalucinaciones; *b)* en el *umbral emocional* frente a los estímulos externos, aumentando, por ejemplo, la capacidad de sugestión, de manera que cualquier asunto de carácter ordinario puede percibirse con un simbolismo extraordinario, y *c)* en la *organización del pensamiento*. Los efectos dependen parcialmente del estado emocional previo de la persona y del entorno en el que se produce la experiencia.

Fruto de estos efectos, los objetos del entorno cobran un interés insusitado, aumenta exageradamente la sensibilidad acerca de nimios detalles, pueden aparecer distorsiones en las formas y en los contornos de los objetos que se visualizan («se oye el color y se ve el sonido») y puede existir una profusión de ideas que el sujeto se ve incapaz de verbalizar ordenadamente y que en ocasiones son referidas como una percepción trascendental de la experiencia. La labilidad emocional inducida por la LSD puede ocasionar que algunos consumidores pasen fácilmente de un estado depresivo a un estado hipomaníaco; de ahí la importancia de un «conductor» experimentado, que ayude también en caso de que se produzcan reacciones de pánico.

La LSD se absorbe bien en el tubo digestivo; sufre hidroxilación y conjugación hepática. Su semivida es de unas 3 h, pero sus efectos son más prolongados: tras la ingesta de una dosis única de 20-100 µg (la LSD destaca por su gran potencia) aparecen al cabo de unos 30-90 min, tienen su máximo unas 3-5 h después de la ingesta y posteriormente van declinando, pudiendo durar de 8 a 12 h.

2.2. Efectos indeseables y efectos crónicos

La LSD ejerce acciones de carácter simpático y anticolinérgico, como midriasis (principal signo de intoxicación), taquicardia, piloerección, temblores, hiperreflexia, así como aumento de la tensión muscular, ligera pirexia, incoordinación y ataxia.

Los cambios en la organización del pensamiento inducidos por la LSD pueden derivar hacia verdaderas crisis de despersonalización, durante las cuales los sujetos pueden experimentar trastornos agudos de ansiedad y requerir una asistencia psiquiátrica de urgencias. En general, estas crisis son autolimitadas y responden a la tranquilización verbal y al uso de benzodiazepinas. Además de estas reacciones de pánico (*bad trips* o «malos viajes»), el consumo crónico de LSD puede conllevar la aparición de problemas psiquiátricos de carácter permanente; se han descrito psicosis esquizoafectivas prolongadas, habitualmente en personas especialmente vulnerables o con antecedentes psicóticos previos. Por otra parte, puede aparecer un trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD), conocido más comúnmente como *flashbacks*, consistente en recidivas espontáneas de las imágenes visuales o auditivas y de algunos aspectos de la experiencia, sin la presencia de la sustancia.

El consumo continuado de LSD provoca una gran tolerancia a sus efectos alucinatorios. Esta tolerancia es cruzada entre los diversos alucinógenos, pero no con las anfetaminas o los cannabinoides. Los alucinógenos tipo LSD parecen carecer de acciones reforzadoras en otras especies. En la especie humana, en general, no ocasionan pautas de uso continuado durante períodos prolongados; la más común consiste en consumos esporádicos, separados por intervalos de semanas o meses, en los que se fuma cannabis con relativa frecuencia. El cese del consumo de alucinógenos no produce sintomatología de abstinencia.

3. Ketamina y fenciclidina

Son dos fármacos de la misma familia que no siempre se encuadran en el grupo de los alucinógenos, ya que presentan un amplio espectro de efectos subjetivos difícilmente clasificables.

La **ketamina** *(K, Special K)* fue diseñada para anestesia humana (v. cap. 28). Se sigue usando en algunos casos, así como en veterinaria. Pertenece a los anestésicos disociativos, que separan sensación de percepción. La presentación habitual es en líquido, que se traga o se inyecta por vía intramuscular, aunque también existen en polvo, que suele ser esnifado, o pastillas. Actúa primariamente como antagonista no competitivo del receptor NMDA; a dosis muy altas se fija a los receptores opioides µ y σ.

A dosis recreativas produce sensación de soñar, que se acompaña de adormecimiento de las extremidades. Dosis más altas, además de hipertensión reversible, producen efectos alucinógenos y pueden llevar al usuario a sentirse muy lejos de su cuerpo; esta experiencia de disociación, que se acompaña de inmovilidad, no siempre es vivida como positiva y suele denominarse «entrar en un *agujero K*».

Presenta un relativo amplio margen de seguridad. A dosis altas deprime la conciencia y la respiración, pudiendo causar náuseas y vómitos. Por la acción analgésica que poseen pueden producirse lesiones involuntarias durante su consumo. Su uso crónico puede precipitar trastornos psiquiátricos. Da lugar a patrones compulsivos de autoadministración.

La **fenciclidina** *(PCP, polvo de ángel)* apenas se consume en Europa; se inyecta por vía intravenosa, se fuma o se ingiere por vía oral. Se usa irregularmente, aunque existe un pequeño porcentaje de consumidores diarios. La PCP se fija con alta afinidad a unos lugares situados en el canal del receptor tipo NMDA, bloqueándolos (v. caps. 3 y 25); también presenta la misma acción en receptores nicotínicos.

A dosis bajas produce euforia, locuacidad y farfulleo, ataxia, náuseas, vértigo, nistagmo, debilidad y movimientos estereotipados. Es frecuente la aparición de episodios confusionales y agresivos transitorios (con agitación psicomotora, beligerancia e impulsividad). Mayores dosis provocan cambios en la percepción, desorganización del

pensamiento y sensaciones de irrealidad. Dosis aún más altas producen analgesia, amnesia y coma. La intoxicación grave es potencialmente mortal, y en ella puede observarse hiperpirexia, rigidez muscular, convulsiones, hipertensión muy grave, hemorragia intracerebral y depresión respiratoria; se trata sintomáticamente. Al igual que los alucinógenos, puede producir psicosis tóxicas, siendo las reacciones adversas psiquiátricas más frecuentes en individuos con trastornos mentales previos.

BIBLIOGRAFÍA

Amodia DS, Cano C, Eliason MJ An integral approach to substance abuse. J Psychoactive Drugs. 2005;37:363-71.

Ayesta FJ, Rodríguez M. Bases biológicas, conductuales y sociales de las dependencias: tabaco y nicotina. Manual PIUFET n.º 1. Santander; 2007.

Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, et al. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. J Psychiatry Neurosci. 2006;31:301-13.

Camí J, Farré M. Drug addiction. N Engl J Med. 2003;349:975-86.

Cardinal RN, Everitt BJ. Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: links to drug addiction. Curr Opin Neurobiol. 2004;14:156-62.

Carroll KM. Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders. Curr Psychiatry Rep. 2005;7:329-36.

El-Mallakh RS, Abraham HD. MDMA (Ecstasy). Ann Clin Psychiatry. 2007;19:45-52.

Frenois F, Le Moine C, Cador M. The motivational component of withdrawal in opiate addiction: role of associative learning and aversive memory in opiate addiction from a behavioral, anatomical and functional perspective. Rev Neurosci. 2005;16:255-76.

Heidbreder C. Novel pharmacotherapeutic targets for the management of drug addiction. Eur J Pharmacol. 2005;526:101-12.

Hughes JR. Should criteria for drug dependence differ across drugs? Addiction. 2006;101:S134-S141.

Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu Rev Neurosci. 2006;29:565-98.

Johannessen-Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. CNS Drugs. 2008;22:27-47.

Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. Biochem Pharmacol. 2008;75:34-56.

Kalivas PW. Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. Am J Addict. 2007;16:71-8.

Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. Nat Rev Neurosci. 2007;8:844-58.

Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, Schiesl A, Swift RM. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. CNS Drugs. 2007;21:213-37.

Kenny PJ. Brain reward systems and compulsive drug use. Trends Pharmacol Sci. 2007;28:135-41.

Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. Am J Psychiatry. 2007;164:1149-59.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet. 2007;370:319-28.

Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. Nat Rev Neurosci. 2007;8:885-95.

Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci. 2005;11:1445-9.

O´Brien CP. Volkow N, Li TK. What´s is a word? Addiction versus dependence in DSM-V. Am J Psychiatry. 2006;163:764-5.

Pérez J, Rivera MV. Managing neuropathic pain with Stivex®: a review of its prons and cons. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:1189-95.

Pérez de los Cobos, JC, Valderrama JC, Cervera G, Rubio G. Tratado SET de trastornos adictivos. Madrid: Editorial Panamericana; 2006.

Preti A. New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse. Addict Biol. 2007;12:133-51.

Ridenour TA. Inhalants: not to be taken lightly anymore. Curr Opin Psychiat. 2005;18:243-7.

Rodríguez M, Santamaría J. Semejanzas y diferencias entre la dependencia de la nicotina y el resto de dependencias. Trast Adic. 2007;9:39-45.

Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. Trends Neurosci. 2006;29:116-24.

Shaham Y, Hope BT. The role of neuroadaptations in relapse to drug seeking. Nat Neurosci. 2005;8:1437-9.

Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:290-302.

Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2005;78:1-22.

Vocci FJ, Acri J, Elkashef A. Medication development for addictive disorders: the state of the science. Am J Psychiatry. 2005;162:1432-40.

Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. Curr Opin Pharmacol. 2005;5:9-19.

West R. Theory of addiction. Oxford: Blackwell Press; 2006.

Winger G, Woods JH, Galuska CM, Wade-Galuska T. Behavioral perspectives on the neuroscience of drug addiction. J Exp Anal Behav. 2005;84:667-81.

34 Farmacología de las demencias y las conductas anormales

J. Jordán, P. Abizanda, M.F. Galindo y J. Flórez

La demencia es un síndrome que se caracteriza por la presencia de deterioro de las funciones cerebrales superiores o cognitivas, adquirido por causas de evolución biológica o patológica. Muestra una evolución progresiva y es producida por lesiones orgánicas del cerebro que afectan a su funcionamiento de manera más bien generalizada. A los criterios diagnósticos generales de demencia se han añadido los criterios de diagnóstico etiológico. Entre ellas se incluyen enfermedades degenerativas de etiología diversa donde predomina la enfermedad de Alzheimer por su frecuencia, enfermedades vasculares, enfermedades infecciosas, etc. Por su especial importancia, el capítulo se centrará de forma preferente en la enfermedad de Alzheimer.

La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta de manera exponencial a medida que la población envejece. Entre los individuos de la población de 65 a 69 años está afectado un 3%, un 6% de la población de entre 70 y 74 años, un 12% de la de entre 75 y 79 años, un 24% de los individuos de entre 80 y 84 años y más del 45% de los de entre 85 y 89 años. Si las predicciones para Estados Unidos y Reino Unido se cumplen también en España, el número total de pacientes con enfermedad de Alzheimer se elevaría a mediados de siglo a 2,4 millones.

I. FARMACOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS

A. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1. Bases patogénicas y clínicas

La enfermedad de Azheimer se manifiesta por un conjunto de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos que afectan a tres áreas fundamentales: *a)* la capacidad cognitiva; *b)* los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, y *c)* las actividades de la vida diaria. Los síntomas de conducta más importantes son la apatía, la depresión, las conductas motoras sin finalidad, la alteración del sueño, la agitación, la ansiedad, la irritabilidad, la desinhibición y agresividad, el pensamiento delusorio y las alucinaciones. Junto con ello se produce una pérdida progresiva de la memoria, la atención, la capacidad comunicativa (lenguaje y habla), la orientación visuoespacial y el ejercicio de funciones ejecutivas.

El diagnóstico temprano y la evaluación de la progresión de la enfermedad de Alzheimer se han visto favorecidos por el empleo sistemático y estandarizado de diversos exámenes (destaca el Mini Mental State Examination [MMSE] y cuestionarios internacionalmente validados), que evalúan los síntomas cognitivos y conductuales del paciente. Su precisión se acentúa con el apoyo de las modernas técnicas de neuroimagen (como la tomografía computarizada y la resonancia magnética), que nos permiten excluir lesiones estructurales como causa de la demencia. No obstante, hoy día el único diagnóstico que nos permite asegurar que un paciente presenta definitivamente la enfermedad de Azheimer es el diagnóstico neuropatológico *post mortem*, que evidencia la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en determinadas áreas del cerebro. Por ello, la exactitud diagnóstica requiere la evaluación anatomopatológica que demuestra: *a)* la pérdida neuronal progresiva en áreas cada vez más extensas del cerebro; *b)* la presencia de *placas seniles*, depósitos extracelulares que contienen filamentos de la proteína *β-amiloide* (Aβ), una proteína producida por la acción hidrolizante de β y γ-secretasas sobre la proteína precursora de β-amiloide o APP (fig. 34-1), y *c)* los ovillos o *acumulaciones neurofibrilares*, formados intraneuronalmente a partir de diversas proteínas, entre las que se encuentra la proteína *tau* en su forma hiperfosforilada.

En la patogenia molecular de la enfermedad de Alzheimer destaca el papel fundamental, aunque no único, que tiene la presencia de la proteína Aβ. En condiciones fisiológicas la APP, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 21, es procesada por dos proteasas (fig. 34-1): primero por una α-secretasa, originando α-APP y un fragmento C-terminal asociado a membrana con 83 residuos, el C-83. Este péptido es posteriormente procesado por la γ-secretasa, dando origen a la formación de p3, el cual es soluble, por lo que recibe el nombre de vía no amiloidogénica. En condiciones patológicas como las que se observan en la enfermedad de Alzheimer, sea de carácter familiar (debida a mutaciones génicas) o esporádica, la APP es inicialmente hidrolizada por una β-secretasa (también llamada BACE2, memapsina 2, ASP-2) en un lugar que está justo fuera de la membrana, originando β-APP y un fragmento C-terminal de 99 residuos asociado a la membrana, el C-99. Posteriormente actúa la γ-secretasa que hidroliza el residuo en medio del dominio transmembrana para originar la formación de péptidos de $A\beta_{42}$ y $A\beta_{40}$ capaces de formar agregados insolubles (vía amiloidogénica).

La importancia de otros factores patogénicos se analiza en el apartado 7, en Otras estrategias.

En la enfermedad de Alzheimer son muchos los tipos de neuronas que sufren una evolución degenerativa pero, al menos inicialmente, destaca la degeneración de neuronas coli-

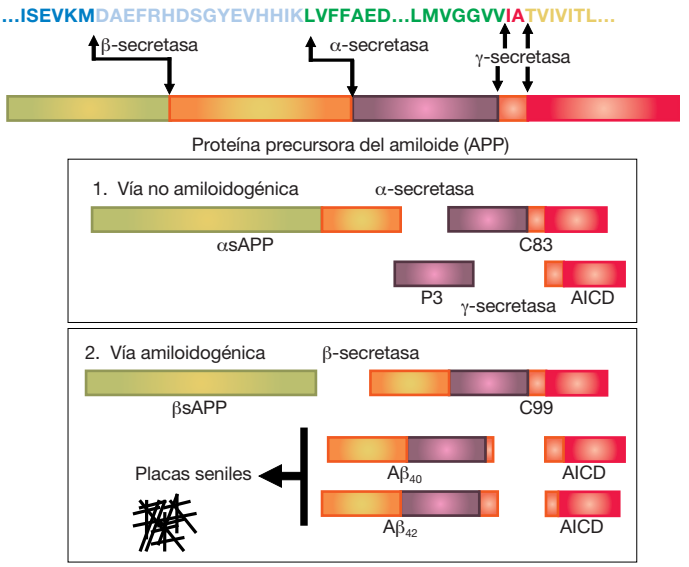


Figura 34-1. Procesamiento proteolítico de la proteína precursora de β-amiloide (APP) por las secretasas. AICD: *β-APP intracellular cytoplasmic domain.*

nérgicas cuya intensidad suele guardar relación con la presencia de placas y acumulaciones en el hipocampo y en la corteza cerebral. Los núcleos telencefálicos de la base (núcleo de Meynert, núcleo del septo) ricos en neuronas colinérgicas (v. cap. 25), son afectados en los estadios más tempranos de la enfermedad. La consecuencia es una reducción de la actividad colinérgica global, a la que se atribuye parte del déficit cognitivo y funcional. La función colinérgica cerebral exige la activación de receptores colinérgicos tanto muscarínicos como nicotínicos (v. cap. 25). Sin embargo, son cada vez más significativos los trabajos que muestran cómo incrementos sutiles e iniciales de formas solubles, oligoméricas e intraneuronales, de proteína Aβ alteran la transmisión sináptica y podrían constituirse en los primeros elementos responsables de la disfunción cerebral inicial, aun antes de establecerse la degeneración de neuronas colinérgicas.

2. Estrategias terapéuticas

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Azheimer, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, presenta cuatro objetivos: retrasar el deterioro, mantener las funciones conservadas, recuperar alguna de las funciones perdidas y mejorar la calidad de vida del paciente. Para ello se plantea una triple estrategia terapéutica: sintomática, etiopatogénica e inmunoterapéutica.

La estrategia sintomática está basada en el mantenimiento o la recuperación de los neurotransmisores deficitarios, en especial la acetilcolina, o en la modulación de neurotransmisores potencialmente excitotóxicos, como puede ser el exceso de glutamato. La etiopatogénica consiste en el bloqueo de las cadenas bioquímicas que originan los presuntos principios lesivos de las neuronas (síntesis de Aβ, proteína tau), o en la protección o prevención de los procesos degenerativos como la pérdida del número de neuronas. La estrategia inmunoterapéutica consiste en la elaboración de vacunas dirigidas contra proteínas esenciales para la iniciación y progresión de la enfermedad. De las tres estrategias, la única viable en la actualidad es la sintomática. El incremento de la función colinérgica cerebral se puede lograr mediante la administración de: *a)* inhibidores de la acetilcolinesterasa que cataboliza la acetilcolina, y *b)* precursores de la acetilcolina, *c)* agonistas de receptores colinérgicos. De todos ellos, los únicos que han demostrado objetivamente ejercer una influencia positiva en la enfermedad de Alzheimer son los inhibidores de la acetilcolinesterasa. La modulación de la acción glutamatérgica se consigue con un agonista parcial no competitivo de los receptores NMDA del glutamato: la memantina.

3. Fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa

Superada la tacrina, que fue el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACE) con efectos clínicamente demostrables pero que mostró abundante hepatotoxicidad, actualmente disponemos de tres inhibidores: donepezilo (piperidina), galantamina (alcaloide fenantrénico) y rivastigmina (carbamato) (fig. 34-2).

3.1. Mecanismo general de acción y eficacia clínica

La acetilcolina es hidrolizada e inactivada por la ACE y por la butirilcolinesterasa (BCE), en la hendidura sináptica (v. cap. 14). Estas dos colinesterasas presentan diferencias entre ellas: mientras en el cerebro la ACE es 10 veces más

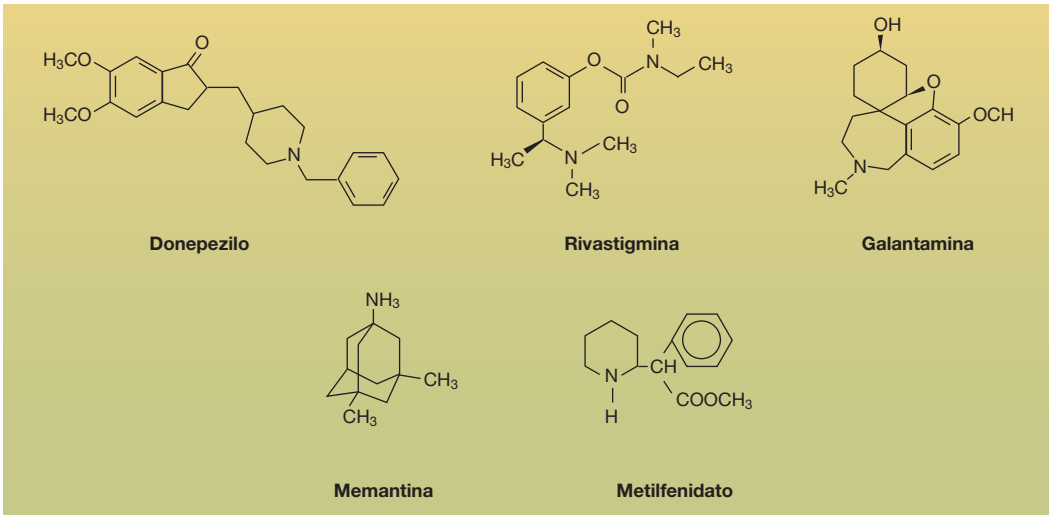


Figura 34-2. Estructura química de fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer, demencias y conductas anormales.

abundante que la BCE, en los tejidos periféricos es la segunda la más abundante. También se diferencian en la localización, pues la ACE tiende a localizarse en la sinapsis colinérgica, presta a hidrolizar la acetilcolina recién liberada por la terminación presináptica, mientras que la BCE se localiza extrasinápticamente, especialmente en las células gliales, en el plasma y el líquido intersticial.

La actividad BCE en el cerebro aumenta conforme progresa la gravedad de la patología de la enfermedad de Alzheimer, llegando a afirmarse que en estadios avanzados de la enfermedad, la BCE sería la principal enzima hidrolizante de la acetilcolina. De hecho, existe una variante alélica de la BCE (variante K) que se caracteriza por reducir los niveles de la enzima, por lo que, al disponer de menor actividad colinesterásica, los pacientes con la variante K tendrían una velocidad más lenta de deterioro.

La ACE contiene dos sitios de fijación para la acetilcolina: el aniónico, al que se fija el grupo amonio cuaternario de la acetilcolina, y el esterático o catalítico, que hidroliza el enlace éster y separa el radical acetilo. El donepezilo y la galantamina se fijan al sitio aniónico mediante una unión fácilmente reversible, mientras que la rivastigmina, debido a su unión seudoirreversible, actúa en el sitio esterático y se disocia lentamente. La unión de todos estos fármacos a la enzima la incapacita para fijar la acetilcolina e impide de este modo la inactivación por hidrólisis del neurotransmisor, aumentando localmente su concentración. La selectividad de los fármacos por ACE y BCE son diferentes. Así, mientras el donepezilo es más de 1.000 veces más selectivo por la ACE que por la BCE, la galantamina lo es 50 veces más, mientras que la rivastigmina muestra similar afinidad por ambas enzimas. En la actualidad no estamos en condiciones de afirmar si la inhibición de la BCE añade algún elemento sustancial a la acción cerebral de la rivastigmina. Su eficacia es similar a la de los otros dos fármacos, en edades más avanzadas, pero dada la abundancia de BCE en los tejidos periféricos, es posible que su inhibición sea responsable de un mayor número de reacciones adversas colinérgicas observadas en estudios clínicos comparados.

La ACE se presenta en varias formas moleculares: G1, G2 y G4. En la corteza cerebral y el hipocampo, la G4 está localizada presinápticamente en las neuronas colinérgicas y conforma el 70-80% de toda la ACE presente, siendo la forma predominante de la membrana de la placa motriz. El resto de ACE está en la forma G1 localizada sobre todo en las membranas postsinápticas. La concentración de G1 en el cerebro varía según la región: del 38% en la corteza temporal a menos del 5% en el núcleo caudado. Como es lógico, en la enfermedad de Alzheimer la G4 es la forma que se encuentra más reducida, debido a la degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas, mientras que la G1 postsináptica se mantiene conservada. La rivastigmina posee mayor selectividad por la forma G1 postsináptica de la ACE que por la forma G4 presináptica, lo que explicaría su menor tendencia a provocar calambres musculares o debilidad muscular.

La galantamina, además de su acción inhibitoria sobre la ACE, puede provocar cambios alostéricos en receptores nicotínicos, presinápticos y postsinápticos, potenciando de ese modo la acción de la acetilcolina. Por otro lado, los diversos inhibidores pueden incrementar el número de receptores nicotínicos, y este hecho puede guardar relación con su capacidad para incrementar la potenciación a largo plazo en las sinapsis. Este hecho abriría una posibilidad de que los inhibidores de la ACE mejoren aspectos cognitivos en situaciones de discapacidad intelectual.

Varios estudios han demostrado que tanto la ACE como la BCE contribuyen a la transformación de la proteína Aβ en producto tóxico, denso e insoluble; por consiguiente, la inhibición de estas enzimas significaría un mecanismo adicional en su actividad antidemencia. *In vitro,* la galantamina aumenta la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y el donepezilo reduce la neurotoxicidad del glutamato.

Pese a las diferencias descritas entre los diversos inhibidores de la ACE, los estudios de metaanálisis no aprecian diferencias clínicamente relevantes entre ellos para el tratamiento inicial de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se ha observado que en determinados individuos un inhibidor puede ser más eficaz

que otro, y que en algunos el fracaso de un fármaco pueda ser seguido por el beneficio de otro. Los análisis de los ensayos doble ciego en pacientes aleatorizados y con control de placebo demuestran que los inhibidores de la ACE mejoran la función cognitiva, las actividades de la vida diaria, la conducta y el estado clínico global en grado moderado de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de tipo ligero o moderado. Es necesario un período de estabilización de unos 3 meses para desarrollar un cierto grado de tolerabilidad y minimizar las reacciones adversas. En la actualidad, la mejoría, o no agravamiento, de la enfermedad puede durar en algunos pacientes más de 2 años. Esta mejoría de las manifestaciones conductuales puede repercutir en una reducción de la administración de psicofármacos diversos (neurolépticos, ansiolíticos) utilizados para aliviarlas.

No existen datos sobre qué pacientes van a responder y cuáles no a los fármacos inhibidores de ACE. El «número necesario para tratar» (NNT) para obtener una respuesta global es 12 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9 a 16), para una mejoría cognitiva de 10 (IC del 95%, 8 a 15) y el «número para causar daño» (NNH) es 12 (IC del 95%, 10 a 18). Una revisión reciente concluye que el ahorro económico asociado con la reducción del tiempo que el paciente debe permanecer en instituciones no compensa el coste del tratamiento lo suficiente para ser aceptado por los gestores sanitarios. Sin embargo, en este estudio no se analizan parámetros como la calidad de vida de pacientes y cuidadores, ni la reducción de alteraciones conductuales y del empleo de otros psicofármacos.

3.2. Características farmacocinéticas

En la tabla 34-1 se exponen los datos farmacocinéticos más importantes. Todos los inhibidores se absorben muy bien por vía oral. El donepezilo es ampliamente metabolizado por CYP2A6 y CYP3A4; su metabolito desmetilado (11% del total) posee similar actividad farmacológica. Por la orina se elimina en forma inalterada en un 17%. La semivida de eliminación es de 70 h y tras la suspensión del fármaco, él y sus metabolitos permanecen más de 10 días. El donepezilo puede producir síntomas extrapiramidales si se combina con risperidona; su coadministración con inhibidores de CYP3A4 como la paroxetina, el ketoconazol y la eritromicina, podría aumentar la biodisponibilidad y elevar el riesgo de toxicidad.

La rivastigmina se absorbe con rapidez presentando una biodisponibilidad del 36% a la dosis de 3 mg y del 60% a la de 6 mg. A pesar de presentar una semivida de eliminación corta, con valores plasmáticos comprendidos entre 1 y 2 h y en líquido cefalorraquídeo inferiores (0,35-2,95 h), su efecto permanece durante unas 10 h, ya que inactiva de forma irreversible a la ACE, por lo que puede ser administrada dos veces al día. Se transforma en un metabolito activo descarbamilado, el NAP 226-90; en su metabolización no intervienen citocromos.

La galantamina tiene una alta biodisponibilidad. Su semivida de eliminación es de 7-8 h. Es metabolizada abundantemente por CYP2D6 hasta O-desmetilgalantamina y en menor grado por CYP3A4 generando N-óxido-galantamina. El 18-22% de la galantamina administrada se excreta por orina sin modificar, por lo que su aclaramiento renal disminuye en la insuficiencia renal. Se utiliza una formulación de galantamina SR que permite administrarla una vez al día.

Hoy disponemos de presentación Flas (bucodispersable) de donepezilo y de un parche transdérmico de rivastigmina que libera 9,5 mg/24 h y proporciona un promedio de concentraciones plasmáticas comparable a los niveles de dosis oral de 6 mg (12 mg/día).

3.3. Reacciones adversas

En conjunto se considera que los inhibidores de la ACE son bastante bien tolerados, pero hay casos relativamente frecuentes de abandono del tratamiento por intolerancia. La mayoría de las reacciones adversas se deben al incremento de actividad colinérgica, tanto central como periférica, y destacan las náuseas, los vómitos y la diarrea y, en menor grado, mareos, dolor abdominal, anorexia y mialgias. La incidencia e intensidad de estas reacciones son variables porque dependen, en buena parte, de la dosis, de la sensibilidad del paciente y de la intensidad o el vigor con que se inicia el tratamiento. Por ello, es recomendable iniciar la dosificación poco a poco, porque

Tabla 34-1. Características farmacológicas de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de la memantina

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Diana farmacológica	ACE	ACE y BCE	ACE, receptor nicotínico	Receptor NMDA
Tipo de unión	No competitivo Reversible	Seudorreversible	Competitivo Reversible	No competitivo Reversible
Biodisponibilidad (%)	100	40	88	100
$T_{máx}$ (h)	3-4	1	1	3-8
VD (L/kg)	17,1	1,8-2,7	2-3	10
Paso barrera hematoencefálica	Sí	Sí	Sí	Sí
Unión a proteínas (%)	95	40	18	45
Metabolización	CYP2D6, CYP3A4	Hidrólisis, excreción renal	CYP2D6 Excreción renal	Hidroxilación, excreción renal
Semivida (h)	70	1-2	7-8	60-100
Dosis (mg/día)	5-10	4-12	8-16	5-20
Dosis diarias	1	2	2	1-2

ACE: acetilcolinesterasa; BCE: butirilcolinesterasa.

puede desarrollarse lentamente la tolerancia a algunas de estas reacciones. De hecho, los efectos secundarios de este grupo de fármacos suelen aparecer en la fase inicial de adaptación, y no cuando ya está establecida una dosis estable y mantenida. Ciertamente, su aparición condiciona el cumplimiento terapéutico y la eficacia, máximo en pacientes cuyo manejo resulta a veces de por sí problemático. Debido a la acción colinomimética, se desaconseja su uso en casos de úlcera gastrointestinal activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y trastornos evidentes en la conducción cardíaca.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Los inhibidores de la ACE mejoran en conjunto el cuadro de la enfermedad de Alzheimer a corto plazo, aunque no hay datos fehacientes de que alteren el desarrollo progresivo de la neurodegeneración. La eficacia se aprecia en los casos leves o moderados (aunque si son muy leves, resulta más difícil observar un cambio), con repercusión positiva en el área cognitiva, en el comportamiento y en las habilidades de la vida diaria. Sin embargo, es muy variable el grado de respuesta en cada una de estas variables, así como en la respuesta global del paciente. Como ya se ha insistido, la tolerancia es un factor decisivo.

Los estudios a medio plazo parecen demostrar una cierta estabilidad de la eficacia. Si no es útil uno de los fármacos, puede cambiarse a otro y mejorar la respuesta. El tratamiento pede perder eficacia a largo plazo (3 o 4 años). Es posible asociar inhibidores de la ACE con memantina (v. más adelante); puesto que actúan por mecanismos diferentes, pueden ejercer acciones sinérgicas.

Las dosis recomendadas se detallan en la tabla 34-1. Se consideran dosis equiparables las siguientes: 10 mg/día una vez al día para el donepezilo, 24 mg/día divididos en dos dosis para la galantamina y 6-12 mg/día divididas en dos dosis para la rivastigmina. Puede que estas dosis no sean estrictamente equivalentes a todos los efectos, pero han sido escogidas para equilibrar los efectos beneficiosos y los adversos; son, por tanto, las que más se utilizan en la práctica. Es conveniente empezar con la dosis diaria más baja de las señaladas, repartida en el número de tomas que se indica, mantenerla así durante unas 4 semanas, e incrementarla después de acuerdo con su eficacia y con la tolerancia del paciente.

Pueden utilizarse también en demencias no Alzheimer: vasculares, Parkinson, cuerpos de Lewy. También se empiezan a ensayar en el síndrome de Down, no sólo cuando empieza a aparecer la demencia tipo Alzheimer sino mucho más tempranamente dado que subyace una deficiencia colinérgica en el sistema nervioso central (SNC).

4. Precursores colinérgicos y agonistas colinérgicos

La formación de la acetilcolina está limitada por la concentración intracelular de colina. Debido a que las neuronas no pueden sintetizar colina *de novo,* ésta debe ser suministrada o desde el plasma o por metabolismo de componentes que contienen colina o tras su recaptación en el terminal nervioso. Sobre un 50% de la colina empleada en la síntesis de acetilcolina proviene directamente de la acetilcolina reciclada o liberada, hidrolizada a colina por la ACE.

La **citicolina** o citidildifosfato de colina (CDP-colina) es un donador de fosfocolina en la biosíntesis enzimática de los fosfoglicéridos de colina. Se ha propuesto que su acción puede ser doble: incrementar la síntesis y el recambio de fosfolípidos en la membrana neuronal y ser una fuente de colina para estimular la síntesis de acetilcolina. Su acción estaría a caballo entre el neuroprotector y el nootropo. La experimentación animal muestra cierta acción activadora y protectora frente a diversas maniobras productoras de anoxia cerebral; amortigua la actividad dopaminérgica provocada por la apomorfina, al tiempo que facilita la síntesis de dopamina por activación de la tirosina hidroxilasa. La aplicación clínica no es nada concluyente. Sería de desear, dado el extenso uso de este producto, que hubiera un amplio consenso científico sobre la realidad clínica de sus efectos. La citicolina se metaboliza parcialmente en el tubo digestivo, pero se absorbe también como tal, apreciándose dos picos en la curva del nivel plasmático y atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), donde aumenta rápidamente la producción de acetilcolina y la neurotransmisión colinérgica. En el hígado y los tejidos se convierte con rapidez en colina y difosfato de citidina, que actúan sinérgicamente para estimular la síntesis de fosfatidil colina y se incorpora a los fosfolípidos de la membrana celular y de la fracción microsomal. Las dosis recomendadas para situaciones agudas son de 250-2.000 mg/día por vía intravenosa; para situaciones crónicas, 100-200 mg tres veces al día por vía oral. En general, es mejor tolerada que la colina.

Son numerosos los estudios *in vivo* e *in vitro* que demuestran la acción neurotrofa y neuroprotectora de la acetilcolina en el cerebro mediante su acción a través tanto de sus receptores nicotínicos (preferentemente α_7 y $\alpha_4\beta_2$), como de sus receptores muscarínicos (preferentemente M_1) (v. cap. 25). La activación M_1, además, puede facilitar la vía no amiloidogénica del procesamiento de APP. Pero ningún fármaco ha conseguido superar el listón marcado por los ensayos clínicos.

5. Modulador de glutamato: memantina

5.1. Mecanismo de acción y eficacia clínica

La memantina, 1-amino-3,5-dimetil-clorhidrato de amantadina (fig. 34-2), se caracteriza por ejercer, a concentraciones dentro del margen terapéutico, un bloqueo no competitivo y fácilmente reversible del receptor glutamatérgico de N-metil-D-aspartato (NMDA). Algunos datos indican que los niveles de glutamato en el SNC de los pacientes con enfermedad de Alzheimer están disminuidos, lo que contribuye a aumentar la gravedad del deterioro cognitivo y funcional. Pero por otra parte, se piensa también que el incremento de actividad de este aminoácido excitador en algunos sistemas desempeña un cierto papel en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, al activar cascadas de excitotoxicidad como consecuencia de la entrada excesiva de Ca^{2+} en las neuronas. Se trata, pues, de conseguir una cierta activación glutamatérgica sin que se produzca excitotoxicidad; es decir, mantener la actividad glutamatérgica imprescindible para que se mantenga una actividad cerebral normal y no suprimirla de forma completa. Ese es el papel que debe cumplir un agonista parcial con baja afinidad por el receptor NMDA, de forma que, sin interferir las acciones fisiológicas del neurotransmi-

sor en los procesos de memoria y aprendizaje, pueda contrarrestar la neurotoxicidad del glutamato.

La memantina se comporta como agonista parcial no competitivo con baja a moderada afinidad por los receptores NMDA. Un agonista parcial, por definición, es un fármaco que presenta propiedades agonistas en presencia de bajas concentraciones del agonista endógeno y propiedades antagonistas en presencia de concentraciones altas. Se fija a este receptor con moderada afinidad y desplaza a otros ligandos suyos, pudiéndose asociar a los tipos NR2A, NR2B y NR2C. Su peculiaridad, a diferencia de otros antagonistas de este receptor que no han sido bien tolerados (p. ej., la MK-807 o dizocilpina), parece estribar en su capacidad para bloquear y desbloquear los canales del receptor NMDA una vez abiertos por el agonista, con una cinética doble-exponencial, dependiendo de su concentración en la biofase, debido a su elevada dependencia del voltaje y una cinética *on/off* del receptor relativamente rápida sin evitar la activación fisiológica del receptor de NMDA.

La memantina no se fija al sitio de unión del glutamato en el receptor NMDA, sino que bloquea el canal cuando ya está abierto mediante unión a un lugar de fijación cercano al del Mg^{2+}, produciendo una inhibición de la entrada de calcio de naturaleza dependiente de voltaje. Es decir, el canal debe ser activado —abierto— previamente para que el fármaco se pueda fijar, y así bloquee la corriente. Esto requiere una cierta actividad glutamatérgica para que el fármaco ejerza su acción. En condiciones de reposo, la memantina, como el magnesio, bloquea el canal NMDA pero permite al mismo tiempo una plasticidad sináptica a través del desbloqueo transitorio cuando hay una despolarización fásica intensa de la membrana mediante concentraciones elevadas (milimolares) de glutamato. A diferencia del Mg^{2+}, la memantina bloquea también el canal NMDA durante la hiperactivación patológica del receptor asociada a aumentos tónicos moderados (micromolares) de la concentración de glutamato. La memantina tiene una afinidad por el receptor NMDA (> 500 nanomolar) que es inferior a la de otros antagonistas como el MK-801 que llegan a perturbar la plasticidad sináptica. Su rápida cinética garantiza que el 15-20% de los canales se mantengan abiertos y disponibles para la activación fisiológica. En consecuencia, se inhibe la entrada de calcio durante la activación tónica patológica, mientras que se permite la transmisión de señales fisiológicas y el aprendizaje normal. Así es como se diferencia de los antagonistas clásicos que perturban gravemente la actividad glutamatérgica ordinaria. En diversos modelos experimentales se ha demostrado su acción neuroprotectora, tanto *in vitro* como *in vivo*. Tiene particular interés el hecho de que en modelos *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer, la memantina redujera la pérdida de neuronas inducida por la inyección de β-amiloide en el hipocampo de rata y que haya mejorado los resultados obtenidos en la prueba del laberinto de agua de Morris en ratones transgénicos que poseían un depósito de amiloide relacionado con la edad avanzada y un deterioro de la memoria, o en ratones trisómicos con sobreexpresión de genes relacionados con los del cromosoma 21 humano.

5.2. Características farmacocinéticas

La memantina se absorbe de manera completa en el tubo digestivo independientemente de la presencia o no de alimentos (tabla 34-1). Presenta un $t_{máx}$ de 3-6 h y una unión a proteínas plasmáticas de un 45%, con un volumen de distribución de 10 l y un $t_{1/2}$ de 60-100 h, por lo que tarda unos 21 días en alcanzar la concentración en fase estacionaria. La memantina atraviesa la BHE y alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que son un 20-50% menores que las plasmáticas. Se eliminan por la orina tanto la forma activa (50%) como sus metabolitos inactivos hidroxilados, por lo que no se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave. La eliminación renal de la memantina puede ser aumentada a través de la acidificación de la orina, y disminuida si se utilizan fármacos que comparten el mismo sistema de transporte catiónico renal (cimetidina, ranitidina, procaimnamida, quinidina y nicotina).

5.3. Reacciones adversas

Sus reacciones adversas son difícilmente valorables debido a que pueden confundirse con las del proceso patológico y no diferenciarse de las producidas por el placebo: alucinaciones, confusión, vértigo y fatiga. Puede producir mareo, estreñimiento y somnolencia. La memantina administrada por vía oral, en monoterapia o añadida a una dosis estable de un inhibidor de la ACE, es bien tolerada durante un período de hasta 52 semanas. Por su mecanismo de acción, la memantina puede incrementar los efectos de otros fármacos como la L-dopa, algunos agonistas dopaminérgicos y de los anticolinérgicos. Además, la memantina puede reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos.

5.4. Aplicaciones terapéuticas

El uso de la memantina ha sido aprobado para pacientes con enfermedad de Alzheimer con MMSE < 20 puntos, si bien puede ser una opción válida de tratamiento en los casos leves-moderados en los que no se toleren los inhibidores de la ACE. La memantina modificó generalmente el deterioro sintomático progresivo del estado global, la capacidad cognitiva, la funcionalidad y la conducta de pacientes con enfermedad de Alzheimer entre moderada y grave tratados durante 12 a 28 semanas. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, los datos son equívocos, aunque los metaanálisis indican un efecto beneficioso sobre el estado global y la capacidad cognitiva.

Se inicia la dosificación con 5 mg/día y se aumenta en 5 mg/día cada semana hasta un máximo de 20 mg/día. La terapia combinada de memantina y un inhibidor de la ACE es bien tolerada y puede ser superior al tratamiento en monoterapia.

6. Síntomas conductuales no cognitivos de las demencias

Los síntomas que con mayor frecuencia presentan los pacientes con demencia son los trastornos afectivos (depresión, ansiedad), psicóticos (delirios, alucinaciones, irritabilidad, agresividad, agitación, conductas motoras sin finalidad), del sueño (insomnio, despertares precoces), de la esfera sexual

(celotipias), maniformes (agitación, desinhibición, euforia), apatía y trastornos de la conducta alimentaria (bulimia). Su tratamiento farmacológico exige unas consideraciones previas:

a) ¿El síntoma es de suficiente intensidad como para precisar tratamiento farmacológico? ¿Pueden conseguirse los mismos beneficios mediante medidas no farmacológicas y manipulación del medio ambiente?

b) ¿Pueden deberse los síntomas a procesos médicos intercurrentes, ser causados por otros fármacos o a cambios en el entorno del paciente?

c) ¿Cuál es el síntoma predominante tras una valoración adecuada, utilizando instrumentos diagnósticos como las escalas *Neuropsychiatric Inventory* o la escala de depresión de Cornell?

d) ¿El síntoma responde a tratamiento farmacológico? ¿Cuál es el fármaco más adecuado?

e) ¿Cuáles son los efectos adversos posibles y las interacciones farmacológicas? ¿Los beneficios esperados superan a los potenciales efectos adversos?

f) ¿Cuánto tiempo hay que mantener el tratamiento?

Los síntomas psicóticos se tratan con fármacos neurolépticos, aunque a veces su eficacia es más que dudosa. Así, resulta mejor evitarlos en lo posible en casos leves moderados, debido al perfil de efectos secundarios y a un aumento leve en el riesgo de ictus y muerte, aunque en casos moderados y graves está indicado su uso evaluando siempre el riesgo-beneficio. En la actualidad se recomienda que se utilicen los neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) por haberse objetivado un pequeño beneficio comparado con placebo, siendo el beneficio similar que con los convencionales o típicos (haloperidol), pero con un perfil de efectos secundarios menor. Las dosis recomendadas en pacientes con demencia son: risperidona (0,5-3 mg/día, siendo la dosis más frecuente de 1 mg/día en toma nocturna), olanzapina (5-10 mg/día) y quetiapina (50-300 mg/día).

Los antidepresivos pueden utilizarse para tratamiento de la depresión en pacientes con demencia. Los fármacos más indicados por su eficacia clínica y perfil de seguridad son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (escitalopram, citalopram o sertralina). Otros fármacos con buen perfil son la venlafaxina y mirtazapina. Los antidepresivos tricíclicos no son recomendables por su importante perfil anticolinérgico que puede agravar el déficit que presentan estos pacientes.

Las benzodiazepinas son los fármacos de elección en los trastornos por ansiedad, aunque deben ser usadas con prudencia en pacientes con demencia por la sedación, reducción del rendimiento cognitivo y confusión que producen en estos pacientes. Se emplean sólo fármacos de semivida corta, como lorazepam u oxazepam, en casos de gran ansiedad. En casos de trastornos del sueño el fármaco de primera elección debe ser la trazodona, seguida de los inductores no benzodiazepínicos del sueño, como zolpidem y zopiclona.

En el caso de los síntomas maniformes se han empleado con éxito los fármacos anticonvulsivantes en pequeñas series de pacientes con demencia y agitación, desinhibición o euforia, si bien no existen grandes ensayos clínicos aleatorizados que avalen su uso. Los fármacos más empleados son el ácido valproico, la carbamazepina y la gabapentina.

7. Otras estrategias

En la enfermedad de Alzheimer existe una clara pérdida de determinadas poblaciones neuronales en donde es posible que participen rutas apoptóticas (fig. 34-3). La farmacología tiene abiertos dos grandes estrategias: la *neuroprotectora* y la *neurorreparadora*. La primera trata de proteger a la neurona frente a la muerte apoptótica, reduciendo la progresión de la lesión y con ello la pérdida neuronal y de las funciones relacionadas. La neurorreparadora trata de reemplazar a las poblaciones neuronales dañadas o degeneradas. Se basan fundamentalmente en el transplante de neuronas, glía u otro tipo celular, o en la activación de poblaciones de células precursoras endógenas, células madre en el SNC adulto mediante el tratamiento con factores de crecimiento que activen rutas de señalización adecuadas que conduzcan a la diferenciación celular.

Control de la patogenia. El desarrollo de fármacos neuroprotectores se basa en el control de la patogenia molecular de la enfermedad de Alzheimer, especialmente los procesos que regulan los niveles de fosforilación de la proteína tau y la formación de la proteína Aβ.

La proteína tau es fosforilada por diferentes cinasas (glucógeno-sintasa cinasa [GSK], ciclina dependiente de cinasa-5 [cdk5], las cinasas de proteínas activadas por mitógenos [MAPK], las cinasas reguladas por señales extracelulares [ERK] y la Dyrk1A). La GSK-3 es una serina/treonina cinasa que se activa en respuesta a múltiples estímulos cuya inhibición evita la formación de acúmulos intracelulares. Entre sus inhibidores destacan el **litio,** la **tiadiazolindina** y la **kenpaullona.** Estos inhibidores demostraron eficacia *in vivo* y son capaces de reducir la síntesis de los péptidos amiloideos Aβ en cultivos neurales. Las dosis de litio para obtener los efectos sobre GSK-3 en animales de experimentación parecen ser menores que los utilizados en trastornos psiquiátricos y trastornos bipolares, donde está muy próxima a los efectos tóxicos de nefropatía. La tiadiazolindina, un inhibidor competitivo de la GSK-3, en animales de experimentación disminuye significativamente la fosforilación de tau e induce una caída de la carga de las placas de Aβ.

La *inhibición de la síntesis de Aβ* es quizá la ruta celular donde se están centrando los mayores esfuerzos (fig. 34-4). En función de los procesos de síntesis, la primera aproximación sería aumentar la vía no amiloidogénica mediante la activación de la α-secretasa. Fármacos que la inducen serían las estatinas y algunos activadores de la proteincinasa C. La segunda aproximación es la inhibición de la γ-secretasa. Se han diseñado inhibidores específicos a partir del análisis estructural de la β-proteasa o memapsina 2 que contienen la secuencia de corte reconocida por la β-secretasa (EVNL*DAEF).

Hoy día disponemos de buenos inhibidores de la γ-secretasa en condiciones *in vitro;* sin embargo, el hecho de que este complejo enzimático procese además a otras proteínas de membrana tan importantes como son las proteínas Notch, los sensores de esteroles que irán al núcleo (SREBP), los factores TNF-α, el Erb-4, entre otras, convierte a esta aproximación farmacológica como peligrosa por la posible aparición de efectos secundarios graves. Se han desarrollado fármacos inhibidores de la γ-secretasa que disminuyen los niveles de Aβ como son el 2434074, el **fluriprofeno,** el **MK-0752** y el **LY4500139.** Éste se encuentra en fase II y consigue disminuir en cerca de un 40%

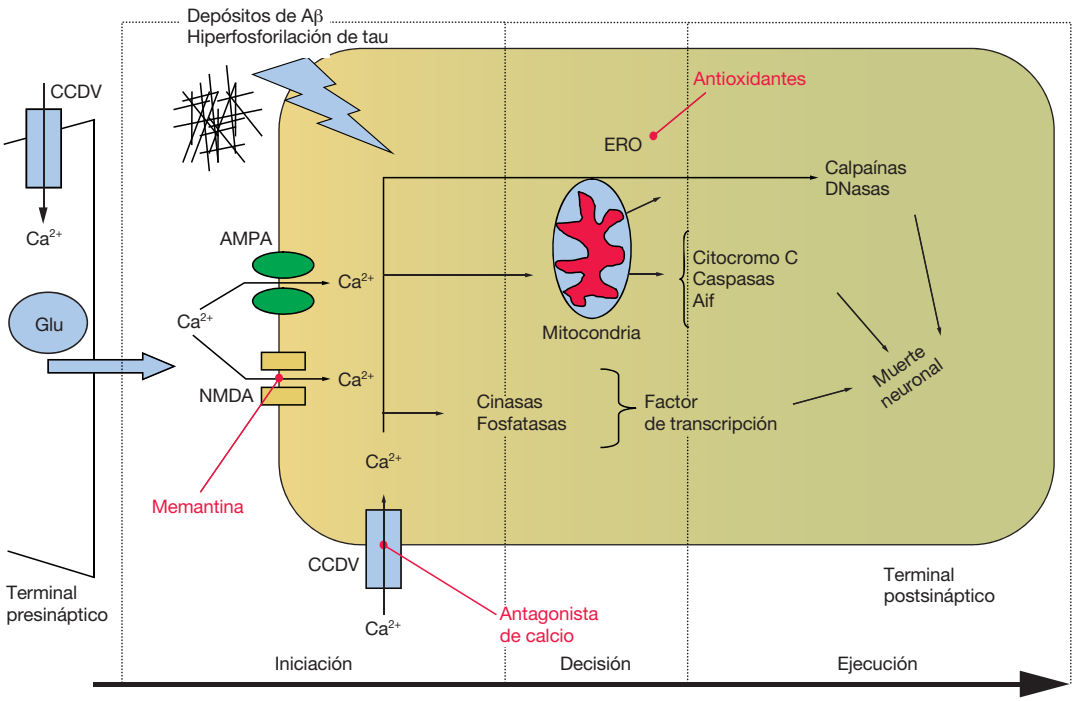


Figura 34-3. Procesos apoptóticos. Etapas.

el nivel de Aβ en plasma. Presenta buena tolerancia pero aumenta levemente los eosinófilos y linfocitos T, lo que hace necesario la monitorización del sistema inmunitario. Por analogía con los inhibidores de la pepsina se han sintetizado derivados de la pepstatina, y otros peptidomiméticos, capaces de ser absorbidos por el intestino y transportados por las diferentes membranas celulares, incluida la BHE.

Finalmente, la β-secretasa parece ser también una buena diana farmacológica. Sin embargo, su expresión generalizada en tejidos ampliamente vascularizados, la analogía de su centro activo con múltiples aspartil proteasas y su posible implicación en el procesamiento de otras proteínas de membrana, hacen que se deba de ser muy riguroso en el control de los posibles efectos secundarios.

Modificación de la estructura. Otra estrategia consiste en disminuir la capacidad agregante del péptido Aβ. En dicho proceso participan la forma plegada del péptido Aβ, glicosaminoglicanos, fosfatidilinositoles y metales pesados. El **tramiprosato** o **Alzhemed,** remeda al glicosaminoglicano y reduce la formación de agregados neurotóxicos y la deposición de placa amiloide en el cerebro. Algunos estudios han demostrado su seguridad y tolerabilidad. También disponemos de fármacos inhibidores de la interacción del Aβ con los fosfatidilinositoles. Por último, se han utilizado fármacos quelantes de metales pesados como el antiparasitario **ciclohexanetenol.** Debido a sus efectos secundarios a nivel del nervio óptico, en la actualidad se han desarrollado nuevos quelantes como el PBT-2. Por último, se han desarrollado fármacos destinados al bloqueo del plegamiento de péptido Aβ en su forma plegada, como el ACI-01-Ab7.

La rotura de la estructura betalaminar se puede conseguir con fármacos que presentan una estructura peptídica (LPFFD) capaz de insertarse en el interior de la estructura laminar y de destruirla con la consecuente solubilización de los depósitos de péptido Aβ. Hay fármacos, además, capaces de degradar la Aβ, como la **neprixilina** y la enzima degradadora de la insulina, endopeptidasas que degradan a la Aβ. La administración de linfocitos que sobreexpresan la neprixilina a animales de experimentación disminuye los depósitos de Aβ, lo que demuestra que la terapia genética periférica puede ser una gran vía de tratamiento a tener en cuenta en la enfermedad de Alzheimer.

Se ha propuesto a las **estatinas** (v. cap. 55) como posibles fármacos protectores, si bien los datos son variados y dispersos. En algunos estudios, personas mayores que toman estatinas durante un tiempo largo en razón de presentar una enfermedad cardiovascular, muestran mejor capacidad cognitiva. Las estatinas son capaces de: disminuir la unión de APP con BACE, aumentar la actividad de α-secretasa, reducir la actividad de β y γ-secretasas y la producción de $A\beta_{42,}$ bloquear la capacidad del interferón γ de activar linfocitos T y reducir el componente inflamatorio que existe en la enfermedad de Alzheimer, abolir la vasoconstricción que el péptido Aβ puede inducir mediante la activación de una vía proinflamatoria. Pese a ello, los estudios prospectivos distan de ser definitorios.

Algunos **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) (v. cap. 23) como la indometacina, el ibuprofeno o el sulindac disminuyen hasta en un 80% la producción de Aβ-42 por un mecanismo independiente a la inhibición de la ciclooxigenasas; no así otros AINE, como el naproxeno y el diclofenaco, u otros antiinflamatorios como los corticoides o la hidroxiclorocina. Se ha propuesto que el ibuprofeno, la indometacina, el flurbiprofeno y el meclofeno son capaces de desplazar el lugar de corte de la γ-secretasa disminuyendo la longitud del nuevo péptido amiloide, hasta tamaños que no son capaces de formar agregados y, de esta manera, disminuyen la formación y los depósitos de $A\beta_{1\text{-}42}$. Destaca el **tarenflurbil,** que ha pasado de ser denominado AINE a ser denominado fármaco selectivo disminuidor de amiloide (SALA) al modular alostéricamente la γ-secretasa. Éste se encuentra en la actualidad en un fase II, y en ratones ha disminuido el tamaño de las placas. No podemos descartar otros mecanismos de acción para los AINE, y así, el celecoxib la modula y el sulindac y el ibuprofeno inhiben la pro-

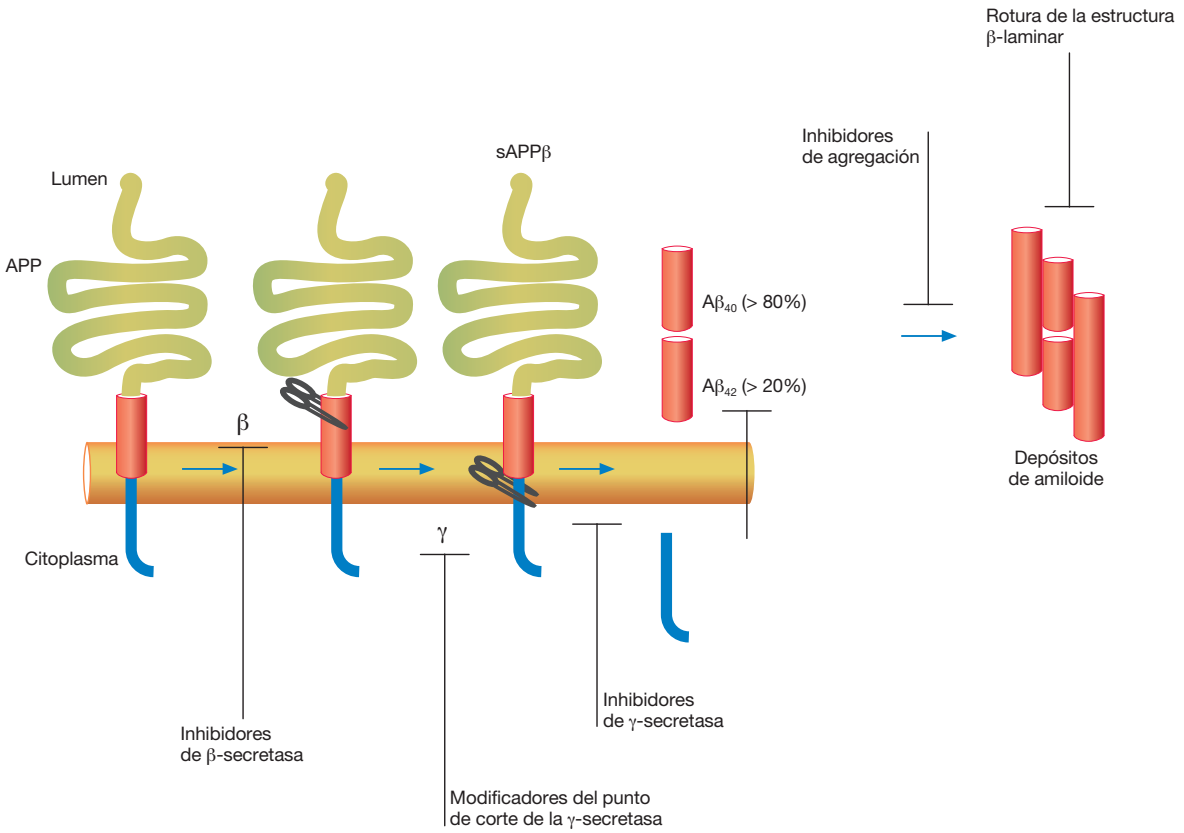


Figura 34-4. Dianas farmacológicas que modulan la síntesis y formación de fibrillas del péptido β-amiloide.

teína Ro asociada a la cinasa Rock; indometacina y R-flurbiprofeno inhiben la translocación del factor de transcripción NF-κB, que activa la transcripción de la beta-secretasa. Por último, la indometacina, el ibuprofeno y el fenoprofeno actúan sobre el receptor nuclear PPAR-g que a su vez suprime la transcripción de BACE.

Acción sobre la activación apoptótica. En los procesos apoptóticos se pueden distinguir tres etapas: iniciación, decisión y ejecución (figura 34-3). El calcio y las especies reactivas del oxígeno son segundos mensajeros que participan en dichos procesos. Los resultados de los ensayos clínicos con fármacos antagonistas del calcio y antioxidantes (la vitamina E o la selegilina) no son nada concluyentes y no han mostrado eficacia preventiva alguna. El antioxidante ***Gingko biloba*** (240 y 120 mg/día) en algunos ensayos ha mostrado una discreta pero significativa mejoría de las funciones cognitivas en pacientes con **enfermedad de Alzheimer** leve-moderada. Por último, en la etapa de ejecución destaca la participación de endonucleasas y proteasas como las cisteína proteasas caspasas y calpaínas, éstas últimas activadas por calcio. Inhibidores de estas enzimas han mostrado resultados esperanzadores en cultivos neuronales expuestos a ,-amiloide.

Inmunoterapia. Se trabaja sobre dos formas, la **inmunización activa con Aβ,** y la **pasiva con anticuerpos.** Ambas han mostrado efectos espectaculares en modelos animales altamente productores de APP y Aβ, tanto en la prevención de placas como en la facilitación de su aclaramiento.

En la activa se administra un fragmento de Aβ con el fin de provocar una respuesta inmune. Un ejemplo es la vacuna **AN1792,** en casi el 20% de los pacientes no se observó elevación de Aβ y algunos de ellos mostraron leve mejoría en la memoria. Sin embargo, AN1792 indujo meningoencefalitis en casi un 20% de los pacientes inmunizados, por lo que el ensayo fue detenido. Con el fin de disminuir la reacción inflamatoria se ha reducido la parte C terminal del péptido Aβ, o se han administrado fragmentos pequeños del péptido (1-6 o 15-25). Los anticuerpos activados con la región 1-6 resultan capaces de unirse al Aβ depositado y de disolver las placas. Otros intentos se han centrado en la administración de copias de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifican para el Aβ y otros como epítopos de linfocitos T o citocinas que permitan una mejor modulación del sistema inmune. Otra desventaja de la inmunización activa es que los pacientes presentan edad avanzada y su sistema inmune se encuentra disminuido.

La inmunización pasiva resulta más segura al no requerir la respuesta T. Se utilizan anticuerpos fundamentalmente dirigidos contra los epitopos más específicos. Se ha empleado **inmunoglobulina intravenosa humana (Igiv)** y se ha observado una mejoría de los síntomas cognitivos. Sin embargo, los efectos son reversibles, ya que transcurridos 3 meses del cese de la administración, la función cognitiva retornaba al estado basal. Entre los efectos secundarios de la inmunización pasiva se encuentran la aparición de vértigo; en ratones se han descrito microhemorragias.

B. OTRAS DEMENCIAS ESPECÍFICAS

Desde el comienzo de la descripción del sida se observó que algunos pacientes desarrollaban una tríada sintomática compuesta por un enlentecimiento motor y mental y la pre-

sencia de apatía. Esta tríada se denominó complejo sida-demencia. Posteriormente se estableció la existencia de dos tipos de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La demencia-asociada al VIH y la presencia de deterioro cognitivo mínimo. Se ha estimado una prevalencia de demencia de entre el 6 y el 30% de los adultos con sida. La aparición de fármacos retrovirales como la **zidovudina** (AZT) consiguió que la prevalencia de demencia disminuyera de un 53% en el año 1987 a valores cercanos al 10%. Si bien disponemos de tratamientos para el tratamiento de la demencia asociada al VIH, casi todos ellos se encuentran en fase experimental. Así, existen fármacos orientados a obtener un efecto neuroprotector y no antiviral. Entre ellos destacan los bloqueantes de citocinas (pentoxifilina), antagonistas del calcio (nimodipino), memantina, entre otros.

En pacientes con la enfermedad de Parkinson se han descrito casos de demencia conocidas como *demencia con cuerpos de Lewy* y asociada a enfermedad de Parkinson. El único fármaco aprobado para el tratamiento de la **demencia con cuerpos de Lewy** es la **rivastigmina,** a las mismas dosis que en pacientes con enfermedad de Azheimer. Son pacientes que habitualmente presentan los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, si bien se muestran abigarrados y de difícil manejo, y suelen presentar con frecuencia (es un criterio diagnóstico) reacciones paradójicas (acatisia, agitación, irritabilidad, insomnio, confusión) con el uso de neurolépticos. Dentro de esta familia, el fármaco con mejor perfil de tolerancia y con menores efectos extrapiramidales es la **quetiapina.**

Aunque no hay ningún medicamento especialmente indicado para la **demencia frontotemporal,** se han descrito resultados sintomáticos utilizando **ISRS** a dosis altas o **trazodona** para los trastornos del sueño.

Tampoco se dispone en la actualidad de ningún fármaco aprobado para la **demencia vascular.** Sin embargo, es de vital importancia para prevenir la progresión de las lesiones vasculares el control de los factores de riesgo cardiovascular: tratamiento hipotensor, hipoglucemiantes, estatinas y antiagregantes (aspirina) o anticoagulante (warfarina), según la enfermedad de base. En casos de hiperhomocisteinemia se ha propuesto tratamiento con ácido fólico. La pérdida de peso en casos de obesidad, la realización de ejercicio y una dieta equilibrada baja en sodio y grasas saturadas pueden ayudar a un buen control metabólico.

Las denominadas de forma genérica **demencias de etiología carencial,** secundarias a déficit vitamínicos y nutricionales, suponen un 5% del total de demencias. La relación entre cuadro carencial y demencia debe contemplarse en un sentido bidireccional, ya que el déficit de determinados nutrientes puede ser un factor etiológico, pero no debemos olvidar que la demencia es a su vez causa de alteraciones nutricionales que pueden modificar su evolución. El tratamiento farmacológico va a ser sustitutivo y vendrá marcado por el déficit. Así, se utiliza la hormona tiroidea en casos de hipotiroidismo; la vitamina B_{12} (administrada por vía intramuscular de 1 mg/día durante 1 semana); el ácido fólico (10-20 mg/día durante 1 semana y 2,5-10 mg de mantenimiento); la niacina (50 mg/8 h; en casos agudos se puede alcanzar los 300-500 mg/día).

La **xantomatosis cerebrotendinosa** es un trastorno genético transmitido de forma autosómica recesiva por mutaciones en el gen de la esterol 27-hidroxilasa, del sistema del citocromo P450. Su déficit causa la ausencia del ácido quenodesoxicólico en la bilis y un marcado aumento del colestanol. El tratamiento consiste en la administración de 750 mg/día de **ácido quenodesoxicólico** que reduce la concentración plasmática de colestanol y mejora la velocidad de conducción nerviosa.

II. FARMACOLOGÍA DE LAS CONDUCTAS ANORMALES

1. Consideraciones previas

Bajo el término de conductas anormales se agrupa al conjunto de conductas que se desvían de forma patente de la norma aceptada por la sociedad, y que entraña un perjuicio para la propia persona que la ejecuta o para su entorno próximo. Este perjuicio no tiene por qué ser físico (p. ej., una lesión), sino también limitante del propio desarrollo psicológico o cognitivo (p. ej., hiperactividad, estereotipias). Como con tantos otros conceptos, la definición no deja de ser arbitraria en ocasiones. La sociedad no acepta la conducta físicamente agresiva de un individuo porque altera lógicamente la convivencia; pero hay otras formas de agresividad, incluso más violenta o lesiva, que la sociedad no sólo acepta, sino que fomenta.

La conducta anormal puede ser desarrollada: *a)* por individuos que poseen una capacidad cognitiva normal, y *b)* por personas que la tienen disminuida, casi siempre asociada a lo que se denomina discapacidad intelectual, retraso mental, discapacidad del desarrollo, deficiencia mental, etc. En el primer caso, la desviación de la conducta puede acompañar a una alteración cerebral o mental diagnosticable (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal, trastornos compulsivos, de la personalidad, psicosis, etc.), o puede no tener ninguna afectación cerebral diagnosticable con los métodos de exploración de que se dispone en el momento actual, aunque pueda serlo en el futuro (p. ej., un trastorno debido a una mutación génica). En el segundo caso, se piensa que la propia deficiencia mental es causa primaria o secundaria del trastorno de la conducta; es primaria si la propia alteración cerebral que condiciona la reducción de la capacidad cognitiva condiciona también el desarrollo de la conducta anormal; es secundaria si la alteración conductual aparece más bien como consecuencia de la incapacidad del individuo para reaccionar, afrontar o asimilar una determinada circunstancia que considera adversa o amenazadora: se trata de una reacción desviada.

Se encuentra ya superado el enfrentamiento dialéctico entre quienes piensan que toda conducta anormal de una per-

sona con deficiencia mental debe ser tratada exclusivamente por métodos conductuales, y los que opinan que el remedio realmente eficaz es el farmacológico. El tratamiento de una conducta anormal en una persona con deficiencia mental exige un abordaje multidisciplinario en el que concurren la visión del psicólogo, del educador, del médico, del cuidador, de los familiares y, cuando es posible, del propio interesado.

En razón de lo expuesto, el tratamiento farmacológico de las conductas anormales debe tener en cuenta una serie de consideraciones previas importantes:

a) No ha de sustituir lo que se puede conseguir mediante un análisis cuidadoso previo de la situación, que abarque las circunstancias del individuo y de su entorno, y tenga en cuenta los antecedentes inmediatos y mediatos de esa conducta así como las consecuencias que de ella se derivan para el individuo. Con frecuencia, el análisis y la implementación de medidas preventivas normalizan y solucionan la conducta conflictiva.

b) Ciertamente, en ocasiones extremas la medicación puede ayudar a conseguir mejor lo que se expone en el punto anterior.

c) La medicación puede suprimir la expresión de una conducta anormal, pero también puede restar al individuo capacidad para reaccionar o aprender a afrontar por sí mismo la situación por métodos no farmacológicos.

d) Con frecuencia, los fármacos no abordan la causa de la conducta anormal, sino que se limitan a suprimir una manifestación porque, en la mayoría de las ocasiones, desconocemos la causa real de la conducta. Es decir, la terapia va orientada hacia un síntoma, no hacia la causa etiológica.

e) Debe considerarse la selectividad del fármaco frente a una determinada conducta, ya que con frecuencia la supresión de una conducta se consigue deprimiendo la actividad general de una persona.

f) Es preciso valorar el cortejo de efectos secundarios que un fármaco puede generar: reacciones adversas a corto y largo plazo, modificaciones inaceptables de la personalidad, riesgos de manipular los derechos de la persona, etc. Por eso, la decisión terapéutica en este campo no es atributo sólo del médico, sino de todo un equipo.

g) No hay resultados generalizables con ningún fármaco, incluso considerando una conducta concreta. Muchos resultados derivan de estudios de caso único o de muy pocos casos, en circunstancias que no aseguran la plena objetividad de los datos.

2. Uso de psicofármacos

A pesar de que las estrategias conductuales han de ser consideradas como la primera forma de tratamiento, los psicofármacos deben utilizarse cuando los trastornos son graves y problemáticos, en beneficio del paciente y de quienes le rodean y atienden. Aunque los psicofármacos no curan la mayoría de las enfermedades y trastornos mentales, reducen los síntomas conductuales más agudos y, con ello, permiten y facilitan el acceso de la persona a otras formas de tratamiento y de interacción social.

El elemento nuclear de la terapia de las conductas anormales es saber si, en realidad, se están tratando síntomas o síndromes patogénicos concretos. No estamos todavía en condiciones de aplicar un tratamiento racional basado en el conocimiento de mecanismos patogénicos. Desconocemos los mecanismos cerebrales que se instauran para desencadenar una conducta agresiva como expresión de comportamiento de una persona con retraso mental, empezando por el hecho de que la misma conducta (el fenómeno agresivo) puede obedecer a mecanismos patogénicos diferentes. En el caso de una persona con deficiencia mental que muestra trastornos conductuales, el análisis ha de ser aún más estricto porque en el origen de ese trastorno puede haber una enfermedad psiquiátrica concomitante. Es decir, nos enfrentamos con una situación identificada como *diagnóstico dual:* la persona tiene retraso mental y un trastorno psiquiátrico identificable, o no, con un diagnóstico psiquiátrico concreto. En ocasiones, la causa de la conducta anómala puede ser una alteración orgánica con patología estrictamente médica, o puede ser fruto de un proceso de aprendizaje que trata de conseguir una finalidad concreta. Con frecuencia, sin embargo, los orígenes pueden ser múltiples e interactivos.

En cualquier caso, ante la presencia de un trastorno psiquiátrico o conductual en una persona con discapacidad intelectual, el uso de psicofármacos habrá de ajustarse a las siguientes normas:

a) Analizar su aparición y expresión en el contexto personal, familiar y social.

b) Valorar la posibilidad de ubicar el trastorno dentro de un diagnóstico preciso que cumpla el perfil exigible (p. ej., el DSM-IV-TR). Si se llega a un diagnóstico, el tratamiento seguirá la normativa propia de la entidad diagnosticada.

c) Si no es posible llegar a ese diagnóstico, el tratamiento ira dirigido a tratar el problema diana, el síntoma, de acuerdo con guías experimentadas y contrastadas.

3. Control farmacológico de la conducta agresiva

3.1. Planteamiento básico e hipótesis patogénicas

Se consideran las conductas de carácter destructivo que se caracterizan por realizar actos agresivos contra otras personas, de manera repetida, incoercible, en forma de brotes de ira, dentro de un ambiente por lo demás pacífico. Desde una concepción analítica, la agresión se considera con frecuencia como la única reacción posible frente a lo que el agresor considera como invasión peligrosa de su mundo interior. Es la última defensa que cabe en personas que carecen, por otra

parte, de recursos de reacción y adaptación. El remedio, por consiguiente, estaría en detectar cuáles son estos estímulos ofensivos, tratar de eliminarlos y elevar la capacidad de adaptación y comprensión del individuo. Sin negar lo que de real hay en esta elaboración y aceptando plenamente que la primera terapia de una conducta agresiva debe basarse en técnicas conductuales que incidan plenamente sobre la situación conflictiva, hay que reconocer que existen situaciones inabordables a estas formas de terapia y que, en beneficio de quien ejecuta la agresión y de quienes la pueden sufrir, son o pueden ser susceptibles de tratamiento farmacológico.

La agresión puede desarrollarse como expresión de una conducta psicótica (demencia, esquizofrenia, manía) o aparecer en individuos que no presentan caracteres psicóticos. Finalmente, es una conducta que se manifiesta frecuentemente en las personas con deficiencia mental profunda, o en otras en las que, aun teniéndola de carácter moderado, surge como expresión de un conflicto que no son capaces de resolver de otro modo (p. ej., inicio de una depresión).

Existe una base anatomofisiológica de la conducta agresiva, organizada dentro de los circuitos neurales relacionados con la regulación de la emoción. Intervienen múltiples estructuras, como son la corteza prefrontal, la amígdala, el hipotálamo anterior y medial, la corteza cingulada, la corteza insular, el núcleo del lecho de la estría terminal, el estriado ventral. En ocasiones esta conducta expresa anomalías circunscritas a áreas o núcleos cerebrales concretos: lesiones de hipotálamo medial o del área septal de origen tumoral o quirúrgico, crisis epilépticas cuyo foco se encuentra en el lóbulo temporal o en el área amigdalina. Se sabe también que la termocoagulación de la cápsula de irradiación óptica y la tractotomía de la estría terminal atenúan profundamente manifestaciones de agresividad extrema, inabordable o resistente a otras terapias. Existe, pues, un sustrato neural de la expresión agresiva que en condiciones normales está sometido a un vigoroso control, pero cuando está patológicamente estimulado, o cuando se ve privado de la influencia moderadora de otros núcleos y estructuras cerebrales, su actividad se incrementa y origina la conducta explosiva.

3.2. Fármacos utilizados

Durante años se ha considerado que en la conducta agresiva subsiste una reducción de actividad serotoninérgica cerebral, que puede ser controlada mediante fármacos que la incrementan (p. ej., ISRS). Se ha considerado también que puede haber un incremento de actividad noradrenérgica y, de hecho, mutaciones génicas que producen supresión de la actividad MAO A provocan personalidad con elevado índice de episodios agresivos.

En la actualidad, los grupos farmacológicos que ofrecen mayores garantías de éxito y son recomendados son:

a) Fármacos neurolépticos atípicos, especialmente **risperidona, olanzapina** y **quetiapina;** de ellas, la más experimentada es la risperidona. No se conocen resultados del uso con los más recientes zisapridona y aripiprazol. En situaciones particularmente resistentes se puede recurrir a la **clozapina.** En el capítulo 31 se especifican las características, propiedades y problemas de estos fármacos.

b) Anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo. Muchos de los fármacos antiepilépticos han entrado en la categoría de los llamados estabilizadores del ánimo, término que antiguamente quedaba restringido a las sales de litio. Entre los antiepilépticos de los que se posee mayor experiencia están el **valproato sódico** o **divalproex** y la **carbamazepina,** si bien se comienza a recurrir a nuevos antiepilépticos como la **lamotrigina.** Véanse las propiedades de este grupo en el capítulo 29. El **litio** posee una reconocida acción estabilizadora de los trastornos maníacos (v. cap. 32), por lo que se pensó que podría servir también para aplacar los ataques de ira y agresión. En parte lo consigue y, aunque su efecto dista de ser constante, son numerosos los estudios que han referido una acción positiva en la conducta agresiva y autolesiva. Sin embargo, su empleo en la persona con deficiencia mental es más bien escaso, quizá por la dificultad de tener que controlar las concentraciones séricas de litio que deben estar entre 0,7 y 1,0 mEq/L, y mantenerlas durante varias semanas, ya que el efecto no es inmediato, con el consiguiente riesgo de toxicidad. No se conoce su mecanismo de acción, pero puede estar en relación con su capacidad de amortiguar ciertos elementos de la transmisión sináptica de carácter catecolaminérgico.

Hay una tríada de síntomas que parecen predecir una buena respuesta al litio: *α)* si la conducta agresiva guarda relación y sensibilidad respecto a determinados estímulos; *β)* cuando existe por parte del sujeto una escasa capacidad para reflexionar sobre el significado o la intencionalidad del estímulo, y *γ)* si el individuo tiene poca capacidad para modular la expresión de su reacción airada. A toda conducta perturbadora que sea extremadamente grave y no responda a otros tratamientos debería dársele la oportunidad de ser tratada con litio, teniendo en cuenta que carece de efectos sedantes o depresores de la cognición, de la memoria y del tiempo de reacción.

c) Como tercera línea de tratamiento se recurre a los ISRS, por ejemplo la **fluoxetina,** la **paroxetina,** la **sertralina,** el **citalopram,** a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej., **duloxetina**), o a los bloqueantes β-adrenérgicos **(propranolol, nadolol).** Puesto que el nadolol atraviesa mal la BHE, da la impresión de que el bloqueo de síntomas periféricos relacionados con los impulsos agresivos puede ayudar también a controlar en parte este tipo de conducta. Para algunos autores, la acción de los bloqueadores , consiste en reducir el nivel de actividad general inespecífica *(arousal)*, sin que ello interfiera las actividades cognitiva y motivacional.

4. Control farmacológico de la conducta autolesiva

La conducta autolesiva consiste en la repetición de actos que ocasionan lesiones a la propia persona que los realiza: mordisqueo, arañazos, golpes en la cabeza, bofetadas, etc. Es una forma de conducta que puede surgir como brote de una reacción psicótica, aunque se realiza mayoritariamente por

personas con profunda afectación de su capacidad mental, y especialmente en la población con autismo. Quizás el aspecto más preocupante del tratamiento de la conducta autolesiva es su extrema dificultad para predecir qué personas responderán mejor a los tratamientos específicos.

Se ha tratado de establecer un sistema de diagnóstico que combina los aspectos biológicos con los conductuales, realizando con ello un análisis funcional que va dirigido a determinar la posible función social de la conducta autolesiva. Utilizan esta información para desarrollar una taxonomía de la autolesión en la que se establecen cinco tipologías: *a)* llamar la atención; *b)* tener acceso a instrumentos tangibles; *c)* utilización como escape y evitación; *d)* consecuencias de carácter sensorial, y *e)* consecuencias múltiples. Por otra parte, hay formas de conducta autolesiva en las que no se aprecian contingencias de carácter operante y, en cambio, predomina el componente biológico; también en ellas se pueden establecer diversos subtipos. A partir de los datos obtenidos de estos análisis funcionales se establecen algoritmos diagnósticos que, a su vez, inducen a tomar decisiones terapéuticas en forma de intervenciones sociales, farmacológicas o mixtas.

La estrategia farmacológica y la secuencia de elección son similares a las descritas en las conductas de agresión: **neurolépticos atípicos, anticonvulsivantes** o **estabilizadores del ánimo, ISRS, litio, propranolol.** El recurso al antagonista opioide, la naltrexona, basándose en la hipótesis endorfínica del autismo o de síndromes graves de conducta autolesiva, ha perdido mucho predicamento por su frecuente ineficacia.

Como pauta de tratamiento, y en el intento de relacionar el subtipo clínico de una conducta autolesiva que muestre una base biológica con tipos de fármacos que se deben ensayar, se ha propuesto que en conductas que infligen graves lesiones se empiece con antagonistas opioides; si predominan las estereotipias repetidas, están indicados los neurolépticos; si la conducta es muy frecuente con tendencia compulsiva, se utilizarán antidepresivos del tipo de la fluoxetina; si predomina la agitación puede ser válido el propranolol o el carbonato de litio si aquél no es tolerado. Si nos fijamos bien, se trata en realidad de ajustar lo más posible el fármaco elegido al síntoma que predomina.

5. Control farmacológico de las conductas estereotipadas

Se entiende por conducta con estereotipias un conjunto de actos motores que carecen de objetivos. Se observan en ocasiones en personas con alteraciones psicóticas y otras veces en individuos con deficiencia mental. El tipo de movimiento es muy variado: balanceo del cuerpo, agitación de manos y pies, giros de cabeza, manipulación continuada de objetos con movimientos siempre iguales, etc.

Experimentalmente es sencillo inducir movimientos estereotipados, tanto en diversas especies animales como en la humana, mediante la activación de receptores dopaminérgicos centrales con fármacos que activan este sistema (apomorfina, anfetamina, ergóticos, etc.). Y de la misma manera estos movimientos son controlados con relativa facilidad por los fármacos que bloquean tales receptores (los neurolépticos). Por eso, la actividad estereotipada está íntimamente asociada a la activación de vías dopaminérgicas centrales, en particular las que proyectan desde el mesencéfalo al núcleo *accumbens* y al neoestriado. Debe recordarse, en este sentido, que la acción tóxica de la anfetamina y la cocaína, así como la hipersensibilidad dopaminérgica manifestada al suspender la medicación neuroléptica, se caracterizan por la aparición de movimientos estereotipados.

El control de este tipo de conducta en pacientes psicóticos y en deficientes mentales se consigue con **neurolépticos atípicos** como risperidona, olanzapina o quetiapina, pero se tendrán en cuenta los efectos secundarios que puedan afectar al funcionamiento diario de los pacientes.

6. Control farmacológico de la hiperactividad con déficit de atención

Es un síndrome que suele iniciarse en la edad infantil, caracterizado por la presencia de un gran nerviosismo motórico (azogue), que vuelve al niño incapaz de estarse quieto: cambia de ocupación constantemente, muestra una gran impulsividad y, quizá como consecuencia de lo anterior o como algo añadido, padece una grave pérdida en su capacidad para fijar la atención y, sobre todo, para mantenerla. Esta conducta crea problemas de convivencia familiar y escolar, así como problemas de aprendizaje y aprovechamiento escolar. El síndrome así descrito es característico del niño hiperactivo con cociente intelectual normal, pero puede aparecer también en los niños con retraso mental, lo que supone una dificultad añadida en el proceso de aprendizaje, con conductas negativas de oposición y desafío. Sin embargo, es importante no achacar a este cuadro situaciones que son estrictamente etapas evolutivas propias del desarrollo y que, si el desarrollo es lento, como ocurre en la deficiencia mental, pueden prolongarse más de lo habitual.

Cada vez es más frecuente apreciar este síndrome también en la población adulta, y se estima que lo presenta el 4-5% de la población, si bien a veces se confunde con cuadros de ansiedad, obsesión-compulsión o adicción a sustancias. Por último, el síndrome puede cursar sin hiperactividad, lo que dificulta el diagnóstico; lo que prevalece entonces es la incapacidad para organizar una actividad, el estado de distracción, su desorganización.

La hipótesis biológica más razonable que explica este cuadro es la presencia de una deficiencia conjunta en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos centrales que proyectan a la corteza cerebral y a núcleos subcorticales, e intervienen en el mantenimiento de la atención, de la función ejecutiva y de la correcta actividad motora. La disposición horizontal de sus arborizaciones monoaminérgicas en las capas corticales, tanto de la corteza prefrontal y corteza cingulada como en áreas parietales de asociación, que son las áreas más directamente implicadas en los fenómenos de atención, permite que operen de forma moduladora sobre la actividad de los circuitos córtico-estrio-tálamo-corticales. Por otra parte, las áreas corticales ejercen una influen-

cia moderadora sobre las estructuras subcorticales, por lo que, si no están convenientemente activadas por los sistemas catecolaminérgicos, no podrán ejercer su función moderadora. Estudios funcionales de neuroimagen realizados en personas con hiperactividad y déficit de atención confirman la existencia de un cierto grado de hipofunción de esas áreas corticales.

Se utilizan tres tipos de psicofármacos:

a) Los estimulantes adrenérgicos y dopaminérgicos: **metilfenidato, dexanfetamina** y **pemolina** magnesio.
b) La **atomoxetina.**
c) Estimulantes de receptores α_2-adrenérgicos: **clonidina, guanfacina.**

Su eficacia es parcial en cuanto que hay personas que responden mejor que otras, y es visible tanto en niños como en adultos. Ahora bien, su eficacia parece ser menor, o parece ir acompañada de mayores problemas, en las personas con deficiencia mental. Ello puede deberse a que estas personas tienen una atención excesivamente concentrada y limitada que dificulta la capacidad para diferenciar estímulos y señales del entorno externo e interno, tanto más cuanto menor sea su cociente. Por otra parte, los fármacos actúan en áreas de la corteza prefrontal y frontal; al ser las más frecuentemente afectadas en personas con deficiencia mental, los fármacos carecerían del adecuado sustrato para poder ejercer su acción.

El **metilfenidato** (fig. 34-2) inhibe la recaptación de ambas catecolaminas y facilita la liberación de dopamina. Sus acciones son parecidas a las de la anfetamina, produciendo insomnio y anorexia. En los niños con hiperactividad y déficit de atención, consigue que la actividad sea más eficaz e intencionada y mejora la capacidad de aprendizaje. En estas edades, a dosis superiores a los 20 mg/día puede retrasar el crecimiento, efecto que es reversible. Debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas de 2,5-5 mg por la mañana y al mediodía, incrementando semanalmente a razón de 5 mg hasta alcanzar empíricamente un buen efecto terapéutico o efectos tóxicos. La dosis final oscila entre 20 y 40 mg diarios con un límite máximo de 80 mg. Puede producir tolerancia. En el tratamiento de la narcolepsia la dosis es de 20-60 mg/día. No debe utilizarse en niños menores de 6 años.

Las reacciones adversas más frecuentes son nerviosismo, desasosiego e insomnio; a veces, anorexia, pérdida de peso, palpitaciones y molestias gástricas. No es recomendable utilizarlo por debajo de los 6 años. En caso de intoxicación aguda, aparecerán síntomas graves de excitación adrenérgica periférica y central. Puede provocar dependencia y abuso, y aumentar los síntomas de ansiedad y agitación.

La **dexanfetamina** activa también sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos, con potencia superior a la de la anfetamina racémica. En el síndrome de hiperactividad con déficit de atención, mejora y centra la actividad escolar pero a veces se aprecia una hiperactividad de rebote cuando el efecto terapéutico ha desaparecido. El tratamiento se inicia con 5 mg por la mañana y al mediodía y se va aumentando semanalmente hasta llegar a los 25 mg/día. Se absorbe con rapidez y de forma completa por vía oral, y su efecto puede durar entre 4 y 24 h. Los efectos secundarios y síntomas de intoxicación son los propios de la anfetamina.

La **pemolina** actúa por mecanismos parecidos, aunque su eficacia parece algo menor. Tiene la ventaja de que basta administrarla una vez al día; la dosis inicial es de 20 mg/día, con incrementos semanales hasta un máximo de 120 mg/día. La mejoría se produce algunas veces a las 3-4 semanas. Aparte de algunas reacciones propias de la activación catecolaminérgica, periférica y central, con la pemolina se han descrito algunos casos de alteración hepática, con aumento de las transaminasas.

La **atomoxetina** inhibe la recaptación de noradrenalina cerebral, pero no afecta la liberación de la dopamina por lo que no produce los síntomas de excitación, la tendencia al abuso y el aumento de ansiedad y agitación (cuando están presentes) que se observan con el metilfenidato. Tarda en actuar entre 4 y 6 semanas. Es metabolizada por CYP2D6, pero no inhibe ni induce el metabolismo de otros fármacos. Puede producir molestias digestivas, anorexia, insomnio, fatiga y sudoración. Se han descrito casos aislados de lesión hepática grave aunque reversible. La dosis en el niño es de 1,2 mg/kg por vía oral, una vez al día; es preferible por la noche.

Los agonistas adrenérgicos α_{2A} **clonidina** y **guanfacina** (v. cap. 16) se emplean especialmente en situaciones de marcada hiperactividad e impulsividad, o cuando hay insomnio. En estudios *in vitro* se ha comprobado que estos fármacos inhiben sinapsis excitadoras en la corteza prefrontal medial.

El **bupropión,** un antidepresivo, ha sido utilizado como alternativa.

7. Manejo de los psicofármacos en la población con discapacidad intelectual

Es preciso tener en cuenta que las personas con discapacidad intelectual tienen mayor riesgo de desarrollar algunos efectos secundarios; por ejemplo, trastornos del movimiento (distonías, discinesias), aumento de peso o síndrome neuroléptico maligno con los antipsicóticos, o tics, distimias, irritabilidad con los psicoestimulantes. Además, es posible que tomen múltiple medicación con aumento de interacciones adversas.

Se recomienda:

a) Mantener un régimen de medicación sencillo, con formulaciones de una toma diaria si es posible.
b) Empezar con dosis más bajas de lo ordinario en el resto de la población, y elevarlas paulatinamente.
c) Utilizar la mismas (o más bajas) dosis de mantenimiento y dosis máximas como en la población general.
d) Intentar reducir la dosis periódicamente.
e) Evitar cambios frecuentes de fármaco o de dosis a menos que estén realmente indicados.
f) Tener muy claros cuáles van a ser los índices de conducta que se van a evaluar para jugar la utilidad de la medicación.

g) Valorar la situación funcional del paciente.

h) Vigilar periódicamente los efectos adversos teniendo en cuenta que el individuo pueda no ser consciente o no sepa informar sobre su presencia. Hacerlo siempre que se cambie de medicación o de dosis.

i) Si recibe más de un fármaco, vigilar las posibles interacciones.

BIBLIOGRAFÍA

Aisen PS, Gauthier S, Vellas B, et al. Alzhemed: a potential treatment for Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2007;4:473-8.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Cochrane database of systematic reviews 2006; Issue 1. Art. No. CD005593. DOI: 10.1003/14651858. CD 005593.

Cosman KM, Boyle LL, Porsteinsson AP. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:203-14.

Cusi C, Cantisani TA, Celani MG, Incorvaia B, Righetti E, Candelise L; Cochrane neurological network. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neuroepidemiology. 2007;28:116-7.

Expert Consensus Guidelines Update. Treatment of psychiatric and behavioral problems in individuals with mental retardation. Englewood: Postgraduate Institute of Medicine; 2004.

Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. Am J Med. 2007;120:388-97.

Flórez J. Los inhibidores colinesterásicos y la memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Sanidad y Ediciones SL; 2007.

Gasparini L, Ongini E, Wenk G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: old and new mechanisms of action. J Neurochem. 2004;91:521-36.

Holzgrabe U, Kapková P, Alptüzün V, Scheiber J, Kugelmann E. Targeting acetylcholinesterase to treat neurodegeneration. Expert Opin Ther Targets. 2007;11:161-79.

Lagmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. Pharmac Ther. 2008;117:232-243

Lipton SA. Pathologically-activated therapeutics for neuroprotection: mechanism of NMDA receptor block by memantine and S-nitrosylation. Curr Drug Targets. 2007;8:621-32.

Lundkvist J, Näslund J. Gamma-secretase: a complex target for Alzheimer's disease. Curr Opin Pharmacol. 2007;7:112-8.

Masters CL, Beyreuther K. Alzheimer's centennial legacy: prospects for rational therapeutic intervention targeting the A amyloid pathway. Brain. 2006;129:2823-39.

Mount C, Downton C. Alzheimer's disease: progress or profit? Nature Med. 2006;12:780-4.

Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. Nat Rev Neurosci. 2007;8:536-46.

Omerovic M, Hampel H, Teipel SJ, et al. Pharmacological treatment of the Alzheimer's dementia: State of the art and current dilemmas. World J Biol Psychiatry. 2008;9:69-75.

Picciotto M, Zoli M. Neuroprotection via nAChRs in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. Front Biosci. 2008; 13:492-504.

Quintana H, Birmaher B, Stedge D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. J Autism Dev Disord. 1995;25:283-94.

Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, et al. 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2008; doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.021

Schmitt F, Ryan M, Cooper G. A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2007;3:135-41.

Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006;28(Suppl B): 1-56.

Segura T, Galindo MF, Rallo-Gutiérrez B, Cena V, Jordán J. Pharmacological targets in neurodegenerative diseases. Rev Neurol. 2003;36: 1047-57.

Seltzer B. Donepezil: an update. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:1011-123.

Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. Drugs Aging. 2004;21:453-78.

SECCIÓN V

Aparato circulatorio

35 Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos

36 Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, inhibidores neurohumorales y diuréticos

37 Fármacos antagonistas del calcio

38 Fármacos antiarrítmicos

39 Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis

40 Fármacos antianginosos

35 Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos

J. Tamargo y E. Delpón

I. INSUFICIENCIA CARDÍACA: CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Definición

La insuficiencia cardíaca es un síndrome caracterizado por un conjunto de síntomas y signos secundarios a una disminución de la función contráctil ventricular, de la función de las válvulas cardíacas o de las condiciones de carga de los ventrículos. Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen la insuficiencia cardíaca como la situación en la que el corazón es incapaz de mantener un volumen minuto adecuado en relación con el retorno venoso y las necesidades tisulares de cada momento o cuando sólo puede hacerlo a expensas de unas presiones de llenado muy elevadas.

La incapacidad para enviar sangre a los tejidos puede ser producida por un déficit de la contractilidad, *insuficiencia cardíaca sistólica,* que se caracteriza por síntomas secundarios a la disminución del volumen minuto y a la hipoperfusión tisular. La disminución del volumen minuto cardíaco es responsable de los signos y síntomas de hipoperfusión tisular: fatiga y disminución de la tolerancia al ejercicio; a su vez, la sangre que no puede ser expulsada durante la sístole cardíaca se acumula retrógradamente originando los signos y síntomas de congestión pulmonar: disnea y edema pulmonar.

En Europa, la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial son las principales causas de insuficiencia cardíaca sistólica, mientras que las valvulopatías (con excepción de la estenosis aórtica calcificada) han disminuido mucho. En casi un 75% de los pacientes coexisten hipertensión y/o cardiopatía isquémica, y se ha observado que en aquellos con hipertrofia ventricular o antecedentes de infarto de miocardio el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca es más de 10 veces superior al de la población normal.

Sin embargo, en el 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca la función sistólica y la eyección ventriculares son normales pero presentan una alteración de la distensibilidad ventricular, que dificulta la relajación ventricular y aumenta la presión diastólica final ventricular; es decir, que presentan una *insuficiencia cardíaca diastólica*. Se caracteriza por disminución del volumen minuto y signos de congestión pulmonar en presencia de una cavidad ventricular normal y sin hipoperfusión periférica. Este cuadro es más frecuente en mujeres y en pacientes con hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica, diabetes mellitus o amiloidosis, en los que la fibrosis aumenta la rigidez de la cavidad ventricular.

La *insuficiencia cardíaca crónica* se desarrolla durante meses o años, en particular en pacientes con hipertensión arterial y/o cardiopatía isquémica. Algunos pacientes con una insuficiencia cardíaca crónica compensada pueden presentar, de manera repentina, síntomas de empeoramiento agudo, es decir, una insuficiencia cardíaca *aguda;* otras veces la insuficiencia cardíaca aguda es desencadenada *de novo* por un infarto de miocardio extenso, una insuficiencia valvular por rotura de un músculo papilar u otras causas. En ocasiones, la insuficiencia cardíaca puede cursar con un aumento del volumen minuto cardíaco que, sin embargo, es incapaz de atender a las demandas tisulares; ello sucede en pacientes con anemia, hipertiroidismo, beriberi o derivaciones *(shunts)* arteriovenosas. Por último, los pacientes con *disfunción ventricular asintomática* presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 40% sin síntomas clínicos, incluso sin tratamiento médico.

La insuficiencia cardíaca es un grave problema sociosanitario, ya que su prevalencia aumenta de forma progresiva con la edad (desde menos del 1% en la población menor de 60 años, hasta un 6% entre los de 65-74 años y un 18,7% en los mayores de 80 años). Esta prevalencia sigue aumentando, posiblemente como consecuencia del envejecimiento de la población y de la mayor supervivencia de los pacientes que han experimentado un infarto de miocardio. En España, la insuficiencia cardíaca es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en personas mayores de 65 años y representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular, después de la cardiopatía isquémica y de la enfermedad cerebrovascular. En el año 2003, la insuficiencia cardíaca fue la causa de casi 20.000 fallecimientos, lo que representa el 5,3% de la mortalidad total y el 15,3% de todas las muertes por causa cardiovascular en España. Además, el pronóstico es muy sombrío, ya que se estima que el 50% de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca fallecerá en el plazo de 4 años y de los que presentan una insuficiencia cardíaca grave (en clase funcional III-IV), más de un 50% fallecerá en los siguientes 12 meses. La alta prevalencia, las frecuentes hospitalizaciones y el encarecimiento de las pruebas diagnósticas explican la pobre calidad de vida del paciente con insuficiencia cardíaca, que es comparable a la del paciente oncológico y el elevado coste que su tratamiento conlleva para el sistema sanitario.

2. Regulación de la función ventricular

La función ventricular depende de la interacción de cuatro factores que regulan el volumen de sangre expulsado por el corazón por minuto *(volumen minuto)*. Tres de ellos, la precarga, la poscarga y la contractilidad, determinan el volumen de sangre que expulsa el corazón con cada latido o volumen de eyección; el cuarto es la frecuencia cardíaca (fig. 35-1). Todos estos factores pueden ser modulados por el tono simpático.

La *precarga* es la fuerza que distiende el miocardio y determina la longitud máxima del sarcómero antes de contraerse. En el miocardio intacto, representa el estrés o la presión que distiende la pared ventricular al final de la diástole, por lo que equivale a la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. La precarga depende de la volemia, del retorno venoso, de la distensibilidad ventricular y de la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular. La relación entre los valores de la precarga y los del volumen latido da origen a una curva de función ventricular (fig. 35-2 *A*), en la que la fase ascendente representa la ley de Frank-Starling; valores por precarga superiores a 20-25 mmHg se acompañan de la aparición de congestión y edema pulmonar. En la insuficiencia cardíaca aumenta la precarga, como consecuencia de la reducción del volumen sistólico y el aumento de la volemia, del tono venoso y del volumen de sangre en la cavidad ventricular al final de la sístole.

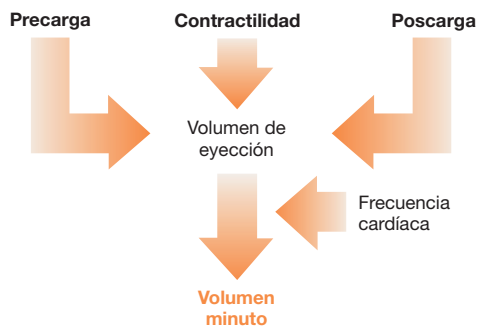


Figura 35-1. Factores que regulan la función ventricular.

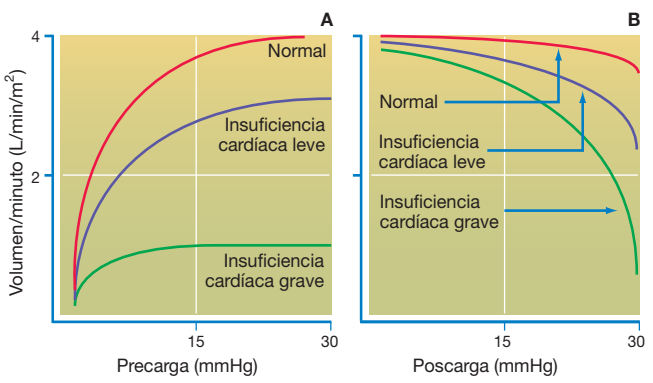


Figura 35-2. Relación entre la precarga *(A)*, la poscarga *(B)* y el volumen minuto. Para el mismo aumento de la precarga, el volumen minuto es mayor cuanto mejor es el estado contráctil del músculo. Lo contrario sucede con la poscarga, que guarda una relación inversa con el volumen minuto. La precarga determina el volumen minuto en el corazón sano, mientras que las variaciones de la poscarga son las que determinan el volumen minuto en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La *poscarga* es la fuerza contra la que se contrae el ventrículo y equivale a la tensión o fuerza que debe desarrollar el ventrículo para abrir las válvulas sigmoideas y enviar la sangre a la aorta y a las arterias pulmonares. En la práctica clínica, la poscarga se equipara a las resistencias vasculares periféricas. Éstas son directamente proporcionales a la presión arterial e inversamente proporcionales al volumen minuto (resistencias = presión arterial/volumen minuto), por lo que un aumento de las resistencias vasculares periféricas disminuirá el volumen minuto (fig. 35-2 *B*). Esto es importante, ya que el aumento de las resistencias periféricas es la vía final común de actuación de varios mecanismos compensadores en la insuficiencia cardíaca; este aumento tiene por objetivo alcanzar valores de presión arterial adecuados para mantener la perfusión tisular; sin embargo, reduce el volumen minuto.

En el miocardio normal, las variaciones de la precarga son las principales responsables de los cambios en el volumen minuto, de forma que pequeñas modificaciones de la precarga producen importantes variaciones del volumen minuto (fig. 35-2 *A*). Por el contrario, en la insuficiencia cardíaca, la curva de función ventricular que correlaciona ambos parámetros es plana, por lo que cambios importantes de la precarga apenas modifican el volumen minuto. Por lo tanto, en estas condiciones las variaciones del volumen minuto dependen fundamentalmente de la poscarga (fig. 35-2 *B*). Esto es la base de la utilización de los fármacos vasodilatadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (v. cap. 36).

La *contractilidad* es la fuerza que desarrolla el corazón al contraerse. Está determinada por la concentración de calcio intracelular libre, $[Ca^{2+}]_i$, durante la sístole y el tono simpático. La contractilidad cardíaca está deprimida en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que cursa con bajo volumen minuto (p. ej., postinfarto de miocardio), puede ser normal en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica o incluso estar aumentada en algunas situaciones de sobrecarga ventricular (p. ej., insuficiencia mitral).

La *frecuencia cardíaca* está controlada por el tono vegetativo. En el miocardio sano, el aumento de la frecuencia cardíaca incrementa el volumen minuto (volumen minuto = volumen sistólico × frecuencia cardíaca) y la contractilidad cardíaca. En la insuficiencia cardíaca aumenta el tono simpático, produciéndose una taquicardia compensadora que intenta mantener el volumen minuto, pero que no aumenta la contractilidad cardíaca.

3. Control de la contractilidad cardíaca

El acoplamiento excitación-contracción de la célula cardíaca está determinado por la $[Ca^{2+}]_i$, a nivel del complejo proteico actina-troponina C-tropomiosina. Como muestra la figura 35-3, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ es el resultado de la entrada de Ca^{2+} durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco a través de los canales tipo L (corriente lenta de entrada de Ca^{2+} o I_{Ca}) y, en menor medida, del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Una pequeña cantidad del Ca^{2+} que penetra a través de los canales de tipo L interactúa directamente con las proteínas contráctiles, pero es insuficiente para generar una respuesta contráctil. La mayoría del Ca^{2+} que penetra se acumula a nivel de los canales de rianodina, que se localizan en la membrana del retículo sarcoplásmico en íntimo contacto con los canales L. Este aumento localizado de la $[Ca^{2+}]_i$ activa y abre los canales sensibles a rianodina (RyR2), facilitando la liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico. El resultado es un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles que es el responsable de la contracción del músculo cardíaco. A este proceso se le denomina *liberación de Ca^{2+} provocado por el Ca^{2+}*.

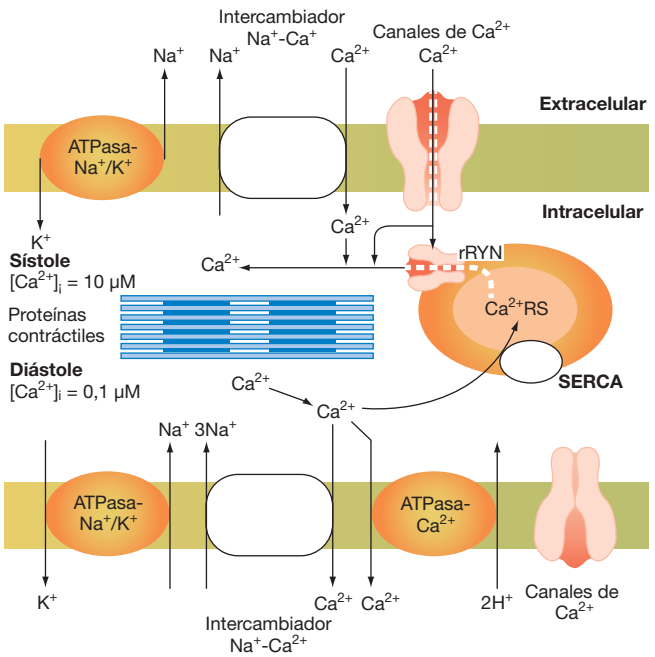


Figura 35-3. Mecanismos implicados en la regulación del acoplamiento excitación-contracción cardíaca. ATPasa-Ca^{2+}: ATPasa dependiente de Ca^{2+} del sarcolema ; ATPasa-Na^+/K^+: ATPasa dependiente de Na^+-K^+; rRYN: receptores de rianodina; SERCA: ATPasa-Ca^{2+}-dependiente del retículo sarcoplásmico (RS).

La relajación tiene lugar cuando disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles. Este proceso se produce por: *a)* la reincorporación del Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico tras la activación de una ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), cuya actividad se regula por la fosforilación de la proteína fosfolambdano provocada por la proteína cinasa A (PKA) activada por el AMPc intracelular. Cuando la concentración de AMPc aumenta (p. ej., por agonistas β-adrenérgicos o inhibidores de la fosfodiesterasa III), se fosforila el fosfolambdano y aumenta la velocidad a la que el Ca^{2+} se reincorpora en el retículo sarcoplásmico, y *b)* la salida de Ca^{2+} al medio extracelular a través de la activación de una ATPasa de la membrana celular (bomba de Ca^{2+}) activada por la calmodulina y/o del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Por lo tanto, a diferencia de la contracción, la relajación cardíaca es un proceso activo que consume ATP.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica lo que se altera son los mecanismos que reducen la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole, lo que se traduce en una disminución de la velocidad de relajación ventricular (de la distensibilidad ventricular) y una reducción de la fuerza contráctil máxima desarrollada. El fallo de la relajación se asocia a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ secundario a la disminución de los niveles de ATP y a la inhibición de las ATPasas del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) y de la membrana celular.

4. Mecanismos compensadores en la insuficiencia cardíaca

En el paciente con insuficiencia cardíaca, se ponen en marcha diversos mecanismos que intentan compensar la reducción del volumen minuto. Unos son puramente cardíacos, como la dilatación o la hipertrofia ventricular, mientras que otros (activación neurohumoral) modifican la circulación periférica, apareciendo las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca cuando se supera la capacidad de compensación de estos mecanismos. Aunque a corto plazo estos mecanismos son beneficiosos, ya que ayudan a mantener el volumen minuto y la presión arterial, a largo plazo son perjudiciales, ya que aceleran la progresión natural de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente. Tres son los principales mecanismos compensadores:

Dilatación ventricular. El ventrículo insuficiente presenta un aumento de la presión y del volumen telediastólicos ventriculares como consecuencia de la disminución del volumen de eyección y del aumento del volumen residual. El resultado es una dilatación de la cavidad ventricular que aumenta la longitud de los sarcómeros, lo que, de acuerdo con la ley de Frank-Starling, incrementa la fuerza contráctil y el volumen sistólico para un mismo grado de acortamiento de la célula cardíaca. Sin embargo, este mecanismo de compensación tiene un límite, ya que a partir de cierto grado de dilatación no aumenta la fuerza contráctil y, asimismo, si la capacidad contráctil del miocardio está muy reducida, la curva de función ventricular es plana y el aumento de la precarga no aumenta el volumen de eyección (fig. 35-2 *A*). Por otro lado, el aumento de la precarga tiene dos inconvenientes, ya que incrementa: *a)* la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar, lo que facilita la aparición de signos de congestión pulmonar (disnea), y *b)* la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2, lo que puede producir una cardiopatía isquémica o agravar la existente.

Hipertrofia ventricular. Ante una sobrecarga hemodinámica, ya sea de presión o de volumen, el ventrículo responde con un aumento de la masa muscular (hipertrofia cardíaca) que, según la ley de Laplace, permite normalizar el estrés sistólico de la pared ventricular y mantener la función sistólica cardíaca. Sin embargo, la hipertrofia tiene importantes inconvenientes, ya que se asocia a una marcada fibrosis, que disminuye la distensibilidad ventricular y, dado que no se acompaña de un aumento paralelo de la vascularización coronaria, facilita la parición de cuadros de isquemia (incluso en ausencia de enfermedad coronaria), necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos. Es decir, que la hipertrofia deteriora aún más la contractilidad cardíaca, acelera la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumenta la morbimortalidad incluso en pacientes que todavía no presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Activación neurohumoral. La reducción del volumen minuto cardíaco activa diversos sistemas neurohumorales de signo opuesto, entre los que predominan los que producen vasoconstricción arteriovenosa, retención hidrosalina y efectos proliferativos (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], vasopresina y endotelina-1) sobre los que presentan propiedades vasodilatadoras, diuréticas y antiproliferativas (óxido nítrico [NO], prostaglandinas PGE_2 y PGI_2, dopamina, péptidos natriuréticos auriculares). Estos sistemas neurohumorales son activados a nivel sistémico-circulante y, en particular, a nivel local-cardíaco, donde ejercen una acción autocrina o paracrina directa, que sería causante de la progresión de la insuficiencia cardíaca.

A corto plazo, la activación neurohumoral produce vasoconstricción arteriovenosa (fig. 35-4), que ayuda a mantener una presión arterial adecuada y redistribuye el flujo sanguíneo (aumenta a nivel cerebral y coronario, y disminuye a nivel renal y esplácnico), y aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Sin embargo, a largo plazo, la vasoconstricción arteriovenosa aumenta la precarga y la poscarga y reduce aún más el volumen minuto. La retención hidrosalina facilita la aparición de edemas y signos de congestión pulmonar, el aumento de la frecuencia cardíaca genera la aparición de taquiarritmias e incrementa las demandas miocárdicas de O_2 y los efectos tróficos acentúan la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. Tres hallazgos confirman que la activa-

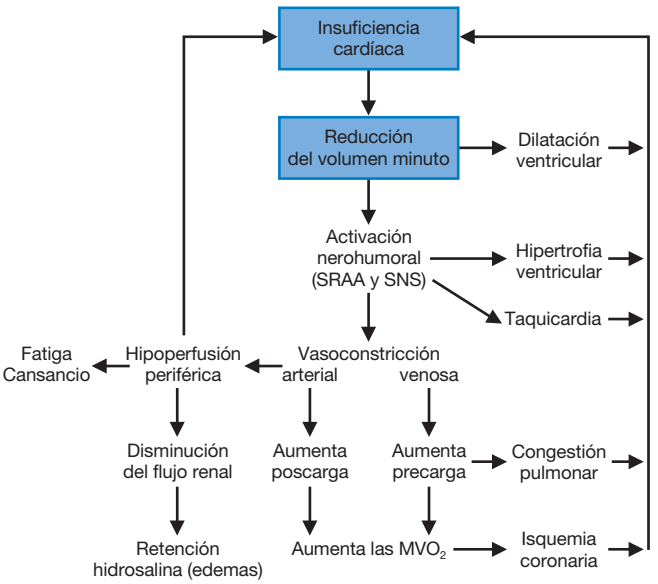


Figura 35-4. Mecanismos de compensación que produce la disminución del volumen minuto cardíaco. MVO_2: demandas miocárdicas de O_2; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ción neurohumoral empeora la función ventricular, acelera la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumenta la morbimortalidad del paciente: *a)* la activación del SRAA o del tono simpático reproduce muchas de las características del fenotipo de la insuficiencia cardíaca; *b)* los pacientes que presentan las concentraciones plasmáticas más elevadas de renina, angiotensina II, aldosterona, noradrenalina, vasopresina o endotelina 1 presentan una menor supervivencia, y *c)* la inhibición de la activación neurohumoral mejora la sintomatología y reduce la morbimortalidad del paciente con insuficiencia cardíaca.

5. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca

De acuerdo con la sintomatología en relación con la actividad física que la desencadena, la New York Heart Association (NYHA) clasifica la insuficiencia cardíaca crónica en cuatro clases funcionales. La clase I incluye a pacientes con ausencia de síntomas cuando se realiza la actividad física habitual. La clase II a los que presentan síntomas realizando la actividad física habitual, pero no en reposo; la clase III la integran los que presentan síntomas desencadenados por actividad física más ligera de la habitual y la clase IV los que presentan síntomas en reposo.

6. Posibilidades terapéuticas

El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca tiene como objetivo: *a)* disminuir los síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente; *b)* corregir las alteraciones hemodinámicas; *c)* inhibir los mecanismos compensadores neurohumorales (aumento del tono simpático y activación del SRAA); *d)* reducir la morbilidad (visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones) y mejorar la calidad de vida, y *e)* prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca y prolongar la vida del paciente.

Tabla 35-1. Fármacos inotrópicos positivos

Fármacos que bloquean la ATPasa dependiente de Na^+-K^+: digoxina
Fármacos que aumentan las concentraciones celulares de AMPc
Simpaticomiméticos mixtos: dopamina
Agonistas β_1-adrenérgicos: dobutamina
Inhibidores de la fosfodiesterasa III: milrinona
Fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles: levosimendán

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca puede realizarse utilizando fármacos que: *a)* aumentan la contractilidad (inotrópicos positivos), y *b)* mejoran el rendimiento hemodinámico cardíaco por reducir la precarga (diuréticos y vasodilatadores venosos), la poscarga (vasodilatadores arteriales) o ambos (vasodilatadores arteriovenosos).

Los *fármacos inotrópicos positivos* aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíaco con el fin de adaptarlo a las necesidades metabólicas del organismo, actuando directamente sobre los miocitos cardíacos. Teóricamente, su utilidad será máxima en la insuficiencia cardíaca asociada a reducción de la función sistólica, que cursa con cardiomegalia, aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la presión capilar pulmonar, disminución de la fracción de eyección e hipoperfusión tisular que es refractaria al tratamiento con diuréticos y vasodilatadores. Por el contrario, no están indicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, en los que la contractilidad cardíaca se mantiene en límites que se consideran normales. En este capítulo analizaremos los grupos de fármacos inotrópicos positivos resumidos en la tabla 35-1.

Los fármacos *diuréticos y los vasodilatadores arteriales* o *venosos* mejoran la función ventricular y el rendimiento hemodinámico modulando los factores que regulan la función ventricular y los mecanismos compensadores activados por la insuficiencia cardíaca. El control de la retención hidrosalina, de la precarga y de la poscarga repercuten de forma decisiva sobre la función ventricular y los signos de congestión cardíaca. Los fármacos que actúan por estos mecanismos serán estudiados en el siguiente capítulo.

II. GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS

1. Origen y características químicas

Son glucósidos heterósidos de estructura química similar que se encuentran en diversas plantas, especialmente en las

hojas de *Digitalis lanata* y de *D. purpurea,* por lo que, de forma genérica, se denominan también glucósidos digitálicos, o simplemente digitálicos. El único glucósido utilizado en la actualidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es la digoxina, que se obtiene de las hojas de *D. lanata*. Su estructura química presenta (fig. 35-5) una aglicona o genina, constituida por un núcleo pentanoperhidrofenantreno con un –OH en posición β en el C14, al que se une en el C17 una lactona insaturada de cinco miembros y en el C3 una fracción glucídica, compuesta por tres moléculas de digitoxosa unidas por enlaces glucosídicos 1-4. La genina es la responsable de la actividad farmacológica, mientras que la fracción glucídica determina la liposolubilidad, la potencia y las características farmacocinéticas de la digoxina.

2. Mecanismo de acción

La digoxina se fija de manera específica, saturable y reversible a la superficie extracelular de la subunidad α de la enzima ATPasa dependiente de Na^+/K^+ (bomba de Na^+), que intercambia la entrada de dos iones K^+ por la salida de tres iones Na^+ (fig. 35-6). La unión se produce tras la fosforilación en un residuo de ácido aspártico situado en la superficie citoplásmica de la enzima. El aumento de las concentraciones plasmáticas de potasio promueve la desfosforilación de la enzima y disminuye su afinidad por la digoxina, mientras que la hipopotasemia la aumenta. Ésta es la base de la utilización de sales de K^+ en el tratamiento de la intoxicación digitálica.

El bloqueo de la enzima conduce a un incremento progresivo de la concentración intracelular de Na^+, $[Na^+]_i$, así como a una reducción de la concentración intracelular de K^+. Este aumento de la $[Na^+]_i$ activa el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (intercambia tres iones Na^+ por uno de Ca^{2+}) incrementando la entrada de Ca^{2+} que se intercambia por Na^+, a la vez que disminuye la salida de Ca^{2+}. El resultado es un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ que se almacena en el retículo sarcoplásmico y se libera de éste durante la sístole, del número de interacciones entre actina y miosina y de la contractilidad cardíaca.

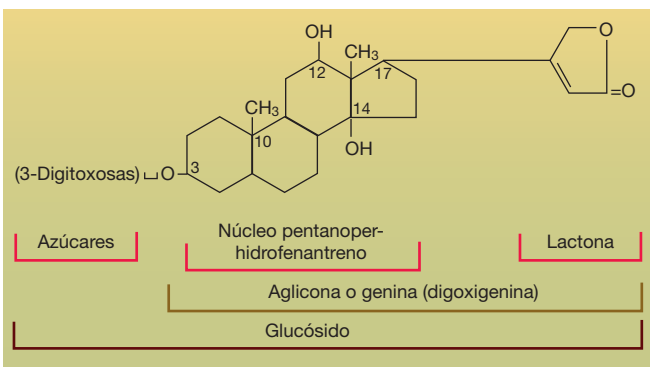


Figura 35-5. Fórmula química de la digoxina.

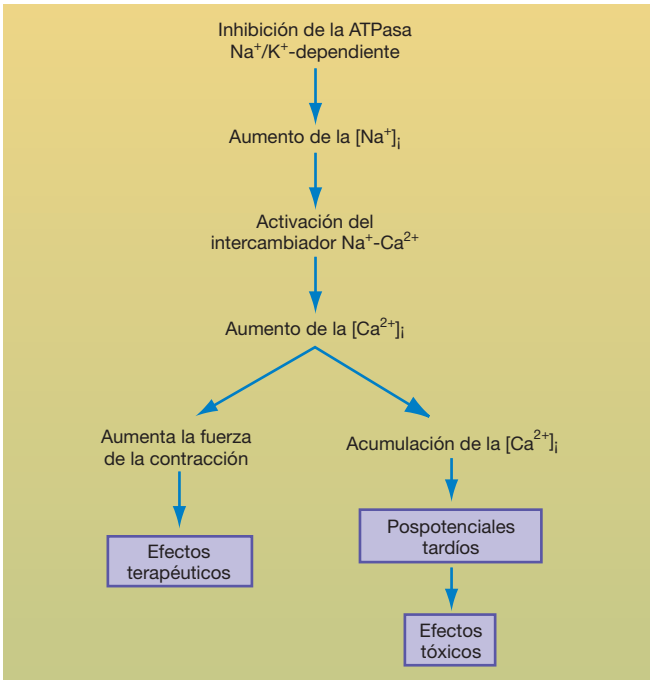


Figura 35-6. Mecanismo por el que la digoxina produce sus efectos terapéuticos (aumento de la contractilidad cardíaca) y tóxicos (pospotenciales tardíos).

Sin embargo, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ también es responsable de algunos signos cardíacos de la intoxicación digitálica, como los pospotenciales tardíos o el acortamiento de la duración del potencial de acción cardíaco, ya que el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa algunas corrientes de salida de K^+.

3. Efectos cardiovasculares

La digoxina actúa directamente sobre la célula muscular cardíaca, aumentando su actividad contráctil (efecto inotrópico positivo) y modificando sus propiedades eléctricas (tabla 35-2). Además, inhibe la activación neurohumoral en el paciente con insuficiencia cardíaca.

3.1. Efectos sobre la contractilidad cardíaca

En *preparaciones cardíacas aisladas,* la digoxina aumenta la velocidad de acortamiento y la fuerza contráctil máxima desarrollada, a la vez que acelera la relajación muscular, disminuyendo la duración de la sístole; es decir, que produce una contracción más rápida, más marcada y más corta.

En *pacientes con insuficiencia cardíaca,* la digoxina aumenta la fuerza contráctil y el volumen minuto, y disminuye la frecuencia cardíaca, las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar y la tensión parietal. Como consecuencia,

Tabla 35-2. Efectos cardíacos de la digoxina

Aumenta la contractilidad cardíaca
Acciones electrofisiológicas
Disminuye la frecuencia sinusal
Aumenta el automatismo ectópico cardíaco
Acorta la duración del potencial de acción y del período refractario auricular y ventricular
Prolonga el período refractario del nodo auriculoventricular
Deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca
Modulación de la activación neurohumoral
Aumenta el tono vagal
Inhibe o aumenta el tono simpático
Inhibe la liberación de renina

desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, es decir, aumenta el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular (fig. 35-7), mejora los signos de congestión pulmonar (disnea) e hipoperfusión tisular (oliguria, fatiga) y aumenta la capacidad funcional evaluada como tolerancia al ejercicio. El aumento de la contractilidad persiste a lo largo del tiempo, lo que indica que no aparece tolerancia a sus efectos.

La digoxina produce vasoconstricción coronaria en preparaciones vasculares aisladas. Sin embargo, este efecto no se observa en el corazón insuficiente, ya que, al reducir la presión telediastólica ventricular y prolongar la diástole (produce bradicardia), podría incluso aumentar el aporte sanguíneo coronario. Además, aunque el aumento de la contractilidad miocárdica tiende a incrementar las demandas miocárdicas de O_2, este efecto es contrarrestado por la reducción de la presión telediastólica (precarga) y de la frecuencia cardíaca que produce. Ello explicaría por qué la digoxina puede incluso disminuir los episodios de angina en pacientes con cardiopatía isquémica.

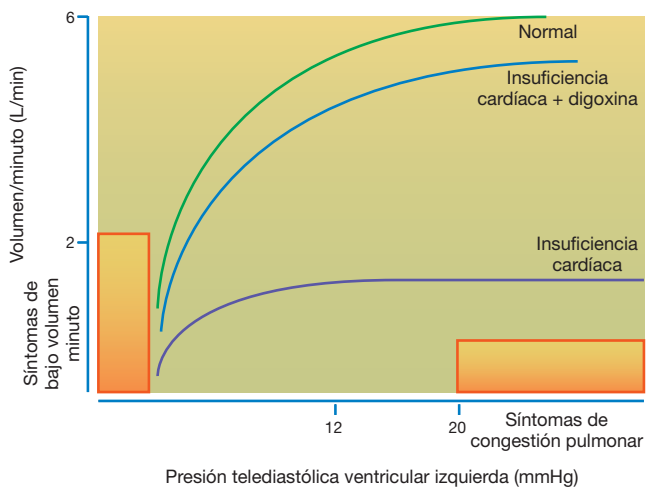


Figura 35-7. Efecto de la digoxina sobre la curva presión-volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca. La digoxina aumenta la contractilidad y el volumen minuto, y desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, aumentando el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular.

3.2. Control neurohumoral

El aumento de la contractilidad y del volumen minuto producido por la digoxina inhibe los mecanismos compensadores neurohumorales (tono simpático y SRAA) en el paciente con insuficiencia cardíaca. A concentraciones terapéuticas a las que se produce el aumento máximo de la contractilidad cardíaca (~ 1 ng/mL), la digoxina restaura el efecto inhibitorio de los barorreceptores arteriales sobre la actividad simpática y reduce la actividad nerviosa simpática periférica y las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y renina. Esta inhibición neurohumoral contribuye a reducir la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y los signos de congestión e hipoperfusión periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca, pudiendo establecerse una correlación entre la inhibición de la activación neurohumoral y el incremento del volumen minuto producido por la digoxina.

El aumento del volumen minuto también disminuye la vasoconstricción renal y la activación del SRAA, lo que conduce a un aumento del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular. Como consecuencia, la digoxina disminuye la reabsorción de Na^+ y agua, y produce un efecto natriurético, que contribuye también a reducir la presión telediastólica ventricular y la presión capilar pulmonar.

Dado que otros fármacos inotrópicos positivos (agonistas β-adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa III) aumentan la activación neurohumoral y disminuyen la supervivencia del paciente con insuficiencia cardíaca, debemos plantear el interrogante de hasta qué punto los efectos beneficiosos de la digoxina son atribuibles a su efecto inotrópico positivo o a su capacidad para inhibir la activación neurohumoral que presentan.

3.3. Efectos sobre las propiedades eléctricas del corazón

A dosis terapéuticas, la digoxina modifica las propiedades eléctricas cardíacas, tanto por una acción directa como por aumentar el tono vagal y/o inhibir el tono simpático cardíaco. El aumento del tono vagal predomina en la aurícula y en el nodo auriculoventricular (AV), y sería el resultado de la sensibilización de los barorreceptores (aórticos, carotídeos y cardiopulmonares), la estimulación del centro cardioinhibidor vagal bulbar y el aumento de la liberación de acetilcolina en los terminales parasimpáticos cardíacos. La disminución del tono simpático es consecuencia de una acción directa y de la mejoría de la insuficiencia cardíaca.

A dosis tóxicas, la digoxina aumenta el tono simpático, tanto por estimular ciertos núcleos del tronco cerebral como por inhibir la reincorporación de noradrenalina en los terminales nerviosos simpáticos de los que se ha liberado. Este aumento facilita la aparición de arritmias cardíacas y explica la eficacia de los bloqueantes β-adrenérgicos en el tratamiento de algunas taquiarritmias que aparecen en la intoxicación digitálica.

3.3.1. Período refractario y velocidad de conducción

A dosis terapéuticas, la digoxina aumenta el tono vagal y acorta la duración del potencial de acción y del período refractario auricular. Este acortamiento se debe a un aumento de la conductancia al K^+ producido por la acetilcolina y por el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. También acorta de forma no homogénea el potencial de acción y el período refractario ventricular (acorta el intervalo QT del electrocardiograma [ECG]), pero no modifica la velocidad de conducción intraauricular o intraventricular (fig. 35-8).

A dosis tóxicas, el bloqueo de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ despolariza el potencial de membrana, inactiva la corriente de entrada de Na^+ y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (el complejo QRS del ECG se ensancha). Esta despolarización acorta aún más el potencial de acción cardíaco y aumenta la frecuencia de los marcapasos ectópicos cardíacos. A nivel ventricular, las marcadas diferencias existentes en el acortamiento de la duración del potencial de acción, unidas al aumento del automatismo (normal, anormal o por aparición de pospotenciales tardíos) y a la depresión de la conducción a través del sistema de His-Purkinje, facilita la aparición de arritmias ventriculares por reentrada, que pueden degenerar en fibrilación ventricular.

Tanto por aumentar el tono vagal como por inhibir el tono simpático, la digoxina aumenta el período refractario y disminuye la velocidad de conducción a través del nodo AV (prolonga el intervalo PR del ECG). Ésta es la base de su utilización para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares (flúter y fibrilación auricular). A dosis tóxicas, la digoxina produce diversos grados de bloqueo AV e incluso de disociación AV completa.

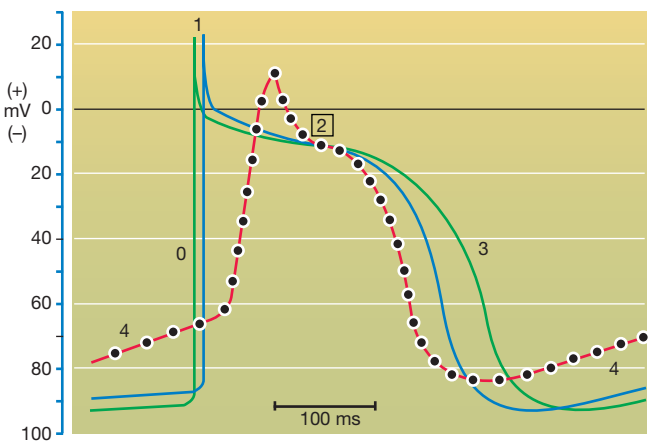


Figura 35-8. Esquema que representa la acción de la digoxina sobre el potencial de acción celular en las fibras de Purkinje. *Línea verde:* potencial de control; *línea azul:* durante la administración de dosis terapéuticas de digoxina (las fases 4 y 0 se han dibujado en desfase para evitar superposición); *línea roja:* durante la intoxicación.

3.3.2. Automatismo

La insuficiencia cardíaca activa el tono simpático y el SRAA, y aparece una taquicardia refleja que intenta compensar la disminución del volumen minuto. La digoxina aumenta el volumen minuto e inhibe la activación neurohumoral, suprimiendo la taquicardia refleja en el paciente con insuficiencia cardíaca. Además, la digoxina reduce la frecuencia sinusal por una acción directa sobre las células del nodo sinoauricular, por aumentar el tono vagal y por reducir el tono simpático. A *dosis tóxicas* la digoxina puede producir bradicardia sinusal o bloqueo sinoauricular completo. De forma simultánea, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y del tono simpático incrementa la pendiente de la fase 4 de lenta despolarización diastólica y la frecuencia de disparo de los marcapasos ectópicos cardíacos (algunas zonas del nodo AV y sistema de His-Purkinje) (fig. 35-8). Este aumento del automatismo es más marcado en las células del sistema de His-Purkinje, lo que, unido a la bradicardia y al bloqueo de la conducción AV que produce la digoxina, facilitaría la aparición de extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular durante la intoxicación digitálica.

A dosis tóxicas, la digoxina puede provocar otras dos formas de arritmogénesis: automatismo anormal y pospotenciales tardíos. El bloqueo de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ despolariza el potencial de membrana por encima de –50 mV e inactiva completamente la corriente rápida de entrada de Na^+. En estas condiciones, la digoxina puede activar la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo L y provocar la aparición de automatismo anormal en cualquier célula cardíaca. Los pospotenciales tardíos son despolarizaciones que aparecen una vez que la célula se ha repolarizado (fig. 35-9) y que si alcanzan el potencial umbral podrían ser responsables de los ritmos bigéminos y de algunas taquiarritmias ventriculares que aparecen durante la intoxicación digitálica. Los pospotenciales tardíos aparecen cuando aumenta la $[Ca]_i$. En estas circunstancias: *a)* se puede producir durante la diástole la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmi-

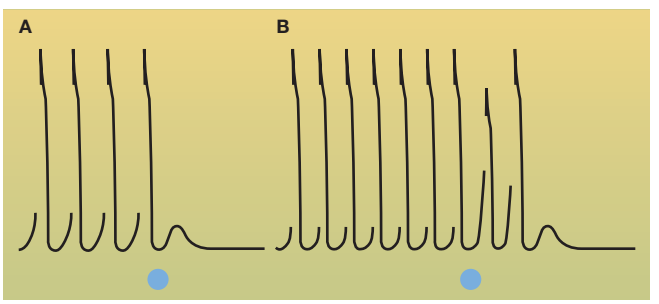


Figura 35-9. La digoxina induce la aparición de actividad desencadenada por pospotenciales tardíos en fibras de Purkinje. En *A,* las fibras se estimulan a 60/min y se observa cómo al suspender la estimulación (•), aparece un pospotencial que no alcanza el umbral. En *B,* la frecuencia aumenta a 120/min y puede verse cómo al suspender la estimulación, aparecen dos pospotenciales que alcanzan el umbral, generando dos extrasístoles (actividad desencadenada) que están seguidos de otros dos pospotenciales que no alcanzan el potencial umbral.

co, lo que, a su vez, incrementa la conductancia de la membrana al Na^+ y al Ca^{2+}, generándose una corriente de entrada transitoria (I_{Ti}) que despolariza la membrana y genera el pospotencial tardío, y *b)* se estimula el intercambiador Na^+-Ca^{2+} y el aumento de la entrada de Na^+ sería el que generaría el pospotencial tardío.

4. Propiedades farmacocinéticas

La digoxina se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 70-80%), sus efectos aparecen al cabo de 30-90 min (más tarde cuando se toma con los alimentos) y alcanzan su máximo al cabo de 1,5-5 h. Por vía intravenosa, su acción aparece al cabo de 5-10 min y alcanza su máximo a los 30-60 min. El 10% de los pacientes contiene en su intestino *Eubacterium lentum,* bacteria que convierte la digoxina en metabolitos inactivos; en estos pacientes, el ajuste de la dosis es más difícil que en la población general.

Se une poco (25%) a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por el organismo (V_D = 4-7 L/kg), atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta. Esto permite que las concentraciones plasmáticas fetales sean del 50-85% de las maternas, por lo que puede utilizarse en el tratamiento de algunas taquiarritmias supraventriculares fetales. Se acumula en el músculo esquelético, el corazón, el riñón y el hígado, donde alcanza concentraciones 10-50 veces superiores a las plasmáticas, pero no en el tejido adiposo, por lo que la dosis debe calcularse de acuerdo con el peso magro corporal y no con el peso total corporal. Este alto V_D explica la ineficacia de la hemodiálisis en pacientes intoxicados con digoxina.

Es metabolizada poco en el hígado (10-20%), y se elimina por vía renal, el 75-80% de forma inalterada. La eliminación diaria renal, que representa el 33% de sus depósitos corporales, es proporcional a la velocidad de filtración glomerular, por lo que la dosis de mantenimiento deberá calcularse en función del aclaramiento de creatinina. La excreción renal varía con la edad, y es 1,5-3 veces más rápida en niños que en adultos, mientras que en ancianos es 2-3 veces más lenta que en adultos jóvenes. La semivida es de 35-45 h, por lo que por vía oral se alcanzan concentraciones plasmáticas estables al cabo de 5 semividas (unos 7 días) y sus acciones persisten 4-6 días después de suspender el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, su semivida se prolonga 2-4 veces (3,5-5 días), debiendo reducirse la dosis a la mitad y en nefropatías graves espaciar, además, el intervalo interdosis. Por vía biliar se excreta el 30% de forma inalterada, pero en el intestino experimenta un proceso de recirculación enterohepática, de tal forma que la eliminación diaria por mecanismos extrarrenales alcanza el 14%. Esta recirculación contribuye también a su prolongada semivida.

La **β-metildigoxina** es un compuesto semisintético que se absorbe de forma rápida y completa por vía oral (biodisponibilidad del 90%). Por esta vía, sus acciones aparecen al cabo de 0,5-2 h (al cabo de 5-20 min por vía intravenosa). Es transformada en el hígado a digoxina y su semivida de eliminación es de 48-72 h.

5. Intoxicación digitálica

La digoxina presenta un estrecho margen terapéutico (fig. 35-10), por lo que la intoxicación digitálica aún es relativamente frecuente. Sin embargo, su incidencia y gravedad están disminuyendo, ya que se conocen mejor sus acciones y sus numerosas interacciones farmacológicas, cada vez se utiliza menos al disponer de otras alternativas terapéuticas y se monitorizan sus concentraciones plasmáticas en los pacientes hospitalizados más graves. Durante la intoxicación digitálica aparecen reacciones adversas cardíacas y extracardíacas.

Las manifestaciones cardíacas consisten en la aparición de cualquier tipo de arritmia cardíaca que, a menudo, precede incluso a las manifestaciones extracardíacas; sin embargo, otras veces el electrocardiograma (ECG) puede ser totalmente inespecífico. En el nodo senoauricular puede producir bradicardia e incluso paro cardíaco por bloqueo sinoauricular completo. A nivel supraventricular, provoca extrasístoles y taquicardias paroxísticas que pueden convertirse en flúter o fibrilación auricular; a nivel ventricular aparecen extrasístoles mono o plurifocales, bigeminismo, taquicardia e incluso fibrilación ventricular. En el nodo AV pueden aparecer distintos grados de bloqueo de la conducción, que incluso preceden a la aparición de taquicardias por reentrada intranodal y ritmos idionodales. Durante la intoxicación digitálica se observan en el ECG prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del QRS, acortamiento del QT y depresión del segmento ST.

Las reacciones extracardíacas son diversas:

a) Gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal que ha sido atribuido a vasoconstricción arterial mesentérica. Las náuseas y los vómitos se deben tanto a la irritación directa de la mucosa digestiva como a una acción estimulante de la zona quimiorreceptora del área postrema.

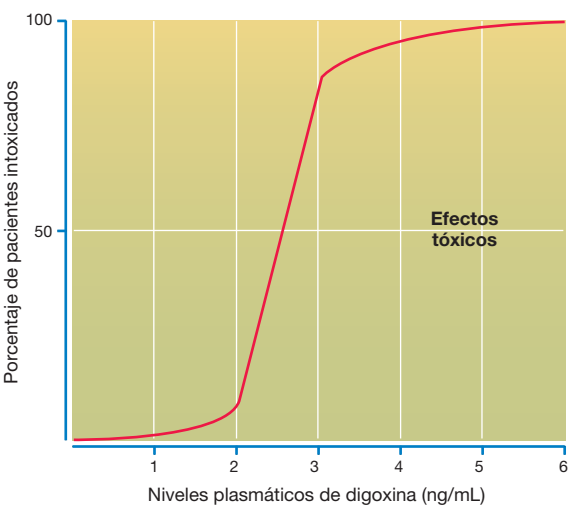


Figura 35-10. Relación existente entre niveles de digoxinemia y la incidencia de intoxicación digitálica.

b) Neurológicas (cefaleas, fatiga, neuralgias y parestesias) y psiquiátricas (delirio, desorientación, confusión, psicosis y alucinaciones). La desorientación y la confusión mental son más frecuentes en ancianos y pueden preceder a la aparición de arritmias cardíacas.

c) Visuales: visión borrosa, halos, escotomas y alteraciones de la percepción de los colores (discromatopsia para el amarillo y el verde), que parecen deberse a la acumulación del fármaco en el nervio óptico.

d) Endocrinas. La digoxina inhibe el metabolismo del β-estradiol y puede producir signos de hiperestrogenismo, como ginecomastia, galactorrea o cornificaciones vaginales que en mujeres posmenopáusicas pueden conducir a un falso diagnóstico de carcinoma.

5.1. Tratamiento de la intoxicación digitálica

Lo primero que debe hacerse es suprimir la digoxina, determinar la digoxinemia y administrar K^+ para desplazar el fármaco de sus receptores cardíacos. Se valorará si la dosis administrada es la correcta para la edad, el peso y la función renal del enfermo, y se corregirán aquellos factores que puedan incrementar el riesgo de intoxicación (p. ej., suprimir la administración de diuréticos que producen hipopotasemia). El K^+ inhibe la unión de la digoxina al miocardio y el bloqueo de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+, y es efectivo en el tratamiento de arritmias ventriculares y para suprimir el automatismo de la unión AV o idioventricular y los pospotenciales tardíos. Se administra por vía oral (40 mEq, 3-4 veces al día) o intravenosa lenta (40-160 mEq en 1 L de suero fisiológico en 4 h, ya que una administración de K^+ demasiado rápida puede producir fibrilación ventricular), vigilando el ECG, la función renal y la potasemia, ya que un incremento de ésta por encima de 5 mEq/L aumenta el grado de bloqueo AV producido por la digoxina y suprime los marcapasos idioventriculares, facilitando el paro cardíaco en pacientes con bloqueo AV avanzado. Los efectos beneficiosos de la administración de K^+ aparecen aun cuando la potasemia se encuentre en el intervalo terapéutico.

Las taquiarritmias ventriculares se pueden tratar con lidocaína (bolo intravenoso de 1-1,5 mg/kg seguido de una infusión continua de 2 a 4 mg/min) que no deprime los nodos senoauricular y AV, y produce mínimos efectos sobre la contractilidad miocárdica. La administración de fármacos antiarrítmicos de los grupos IA e IC o de propranolol (en la intoxicación digitálica existe un aumento del tono simpático) se realizará siempre bajo estricto control del ECG ante el riesgo de aparición de bradicardia, bloqueo AV y depresión de la contractilidad. Si aparece bradicardia marcada o bloqueo senoauricular o AV avanzado, se administrará atropina (0,4-2 mg IV), que bloquea el aumento del tono vagal producido por la digoxina y, si fuera preciso, se realizará la implantación temporal de un marcapasos. La cardioversión se realizará utilizando cantidades de energía reducidas (5-20 J) y recordando que puede facilitar la degeneración de la arritmia digitálica en fibrilación ventricular.

El tratamiento específico de la intoxicación grave es la infusión intravenosa de fragmentos Fab de anticuerpos específicos antidigoxina (40 mg antagonizan 0,6 mg de digoxina) durante 30-60 min disueltos en suero salino. Éstos forman un complejo con la digoxina unida a la célula cardíaca que se elimina rápidamente por orina, suprimiendo las arritmias ventriculares graves en pocos minutos. Este tratamiento es muy efectivo en pacientes con hiperpotasemia (> 5,5 mEq/L), hipertiroidismo, cardiopatía avanzada o en ancianos, pero puede interferir con los inmunoanálisis de digoxina. En pacientes con nefropatías graves, la semivida de eliminación de los fragmentos aumenta desde 15 hasta 300 h; en estas condiciones se corre el riesgo de que la digoxina se disocie del complejo y reaparezcan los signos de intoxicación. En ocasiones puede utilizarse para tratar de la intoxicación digitálica carbón activado por vía oral, que aumenta la excreción fecal de digoxina.

6. Factores que alteran la respuesta a los digitálicos. Interacciones farmacológicas

6.1. Situaciones en las que disminuye la digoxinemia

a) Cuando existe incumplimiento terapéutico y/o disminuye la absorción oral de la digoxina. La absorción intestinal puede disminuir como consecuencia del edema de la mucosa digestiva producido por la propia insuficiencia cardíaca o por causa iatrogénica. Antiácidos, acarbosa, carbimazol, cimetidina, colestiramina, colestipol, neomicina, sulfasalazina y sulfacrato reducen la absorción de digoxina en más del 25%. La administración de digoxina 2 h antes que estos fármacos minimiza la disminución de la absorción de digoxina. Los alimentos ricos en fibra disminuyen la velocidad de absorción, pero no modifican la cantidad total absorbida. También disminuye su absorción en pacientes que reciben fármacos que aceleran el tránsito intestinal (metoclopramida), con diarrea o con procesos inflamatorios intestinales.

b) Cuando aumenta el aclaramiento renal de la digoxina, algo que sucede en niños y en pacientes hipertiroideos o con insuficiencia cardíaca que reciben fármacos vasodilatadores o dopamina que aumentan el volumen minuto y el flujo sanguíneo renal. En estos casos, es necesario reajustar la dosis de digoxina.

c) Cuando aumenta el V_D de la digoxina (niños, embarazo, hipertiroidismo).

6.2. Situaciones en las que disminuye la sensibilidad a los digitálicos

Son aquellas en las que la digoxinemia está dentro del intervalo terapéutico, pero la concentración mínima terapéutica aumenta, por lo que la respuesta clínica es insuficiente (p. ej., miocardiopatías difusas), o la concentración mínima tóxica es mayor y permite aumentar la dosis con menor riesgo de toxicidad (p. ej., niños y casos de taquicardia supraventricular).

6.3. Situaciones en que aumenta la digoxinemia

a) Cuando aumenta la biodisponibilidad oral de la digoxina, algo que sucede con fármacos que retrasan el tránsito digestivo (anticolinérgicos) o inhiben su degradación por el jugo gástrico ácido (omeprazol), o tras la administración de antibióticos (tetraciclinas, eritromicina, claritromicina y roxitromicina), que destruyen *Eubacterium lentum*, que degrada la digoxina en el intestino.

b) Cuando disminuye la eliminación renal de digoxina, algo que sucede en ancianos y en pacientes hipotiroideos o con insuficiencia renal. El captopril, la quinidina, la propafenona, la amiodarona y algunos antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipino o nitrendipino) disminuyen el V_D y la excreción renal de digoxina, incrementando la digoxinemia y el riesgo de intoxicación digitálica. La ciclosporina y la indometazina también disminuyen la eliminación renal de digoxina

e incrementan la digoxinemia. En presencia de estos fármacos es necesario reducir a la mitad la dosis de digoxina, monitorizar la digoxinemia y controlar el ECG. Los diuréticos ahorradores de K^+ (espironolactona, amilorida y triamtereno) disminuyen la fijación cardíaca y la secreción tubular renal de digoxina, aumentando la digoxinemia, aun cuando su efectividad disminuya.

c) Cuando disminuye su V_D, algo que sucede en obesos. En estos pacientes la dosis se debe calcular en función del peso magro y no del peso total. En hipotiroideos y en pacientes con insuficiencia renal disminuyen tanto el V_D como el aclaramiento renal de digoxina, lo que incrementa sus concentraciones plasmáticas y su semivida, y obliga a reducir la dosis del fármaco.

6.4. Hipersensibilidad real

Son situaciones en las que aparecen signos de intoxicación, aun cuando los valores de la digoxinemia estén dentro del rango terapéutico.

a) La incidencia de arritmias cardíacas (extrasístoles ventriculares o bloqueo AV) aumenta cuando la digoxina se administra en pacientes con cardiomegalia, miocardiopatías, infarto de miocardio reciente o durante la cirugía cardíaca (se recomienda reducir la dosis de digoxina 24-48 h antes de la intervención).

b) Alteraciones electrolíticas. La hipopotasemia aumenta la excitabilidad cardíaca y potencia los efectos tóxicos cardíacos de la digoxina, mientras que la hiperpotasemia antagoniza sus efectos. Por tanto, aquellas situaciones (diálisis) o fármacos que producen hipopotasemia (agonistas β-adrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos tiazídicos o de asa, anfotericina B, glucocorticoides, laxantes, salicilatos e insulina) aumentan el riesgo de intoxicación digitálica. En estas circunstancias, la administración de suplementos de K^+ normaliza la potasemia y previene la aparición de intoxicación digitálica; en el caso de los diuréticos tiazídicos o de asa, la hipopotasemia puede evitarse asociándolos a diuréticos ahorradores de K^+. La hipomagnesemia que aparece en pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento crónico con diuréticos tiazídicos o de asa, o en diabéticos también facilita la aparición de arritmias ventriculares graves. La hipercalcemia que presentan los pacientes con mieloma o que reciben sales de Ca^{2+} aumenta la incorporación de digoxina al miocardio y facilita la aparición de arritmias ventriculares graves. El riesgo de intoxicación aumenta también en situaciones de hipoxemia o de acidosis metabólica o respiratoria (asociada a procesos pulmonares crónicos), que también inhiben la ATPasa dependiente de Na^+/K^+. De todo lo anterior se deduce la importancia de controlar las alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en el paciente tratado con digoxina.

c) Los agonistas β-adrenérgicos facilitan la aparición de arritmias digitálicas.

d) Antagonistas del calcio, anestésicos generales, bloqueantes β-adrenérgicos y fármacos antiarrítmicos de los grupos IA (quinidina y disopiramida) y IC (flecainida y propafenona) disminuyen la contractilidad cardíaca, antagonizan las acciones de la digoxina y aumentan la incidencia de bloqueos intracardíacos.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, en clase funcional III-IV y con un fracción de eyección menor del 35%, la digoxina reduce la sintomatología, mejora la situación hemodinámica (disminuye la presión de llenado ventricular y aumenta el volumen minuto) e incrementa la tolerancia al ejercicio. Los mejores resultados se obtienen cuando existe una disfunción sistólica importante (tercer ruido, síntomas en reposo y cardiomegalia) asociada a miocardiopatías, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o valvulopatías reumáticas.

En el estudio DIG *(Digitalis Investigator Group)* se analizaron los efectos de la digoxina en pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-III y fracción de eyección igual o inferior al 45%) tratados con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueantes β-adrenérgicos. Tras un seguimiento de 37 meses, la digoxina mejoraba la situación clínica y reducía las hospitalizaciones totales o por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la digoxina no modificaba la mortalidad del paciente, razón por la que, en la actualidad, se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA (o antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina), diuréticos, β-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona. También es útil en pacientes hipotensos, en los que puede estar contraindicada la administración de vasodilatadores.

Recientemente se han reanalizado los resultados del estudio DIG, y se ha observado que en los pacientes que presentaban digoxinemias comprendidas entre 0,5 y 0,9 ng/mL, la digoxina reducía la mortalidad y las hospitalizaciones totales o por insuficiencia cardíaca, mientras que en los que presentaban digoxinemias superiores, disminuía las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero aumentaba las hospitalizaciones totales o la mortalidad. Estos resultados confirman que el efecto inotrópico máximo, la inhibición de la activación neurohumoral y la reducción de la morbimortalidad aparecen con digoxinemias ≤ 1 ng/ml.

Dado que la digoxina aumenta la $[Ca^{2+}]_i$, no está indicada en pacientes con disfunción diastólica. Tampoco es efectiva en la insuficiencia cardíaca asociada a hipertiroidismo, anemia, fístulas arteriovenosas, glomerulonefritis, enfermedad de Paget, pericarditis constrictiva o estenosis mitral (a menos que haya fibrilación auricular).

7.2. Arritmias supraventriculares

a) Flúter y fibrilación auricular. La digoxina es ineficaz para revertir estas arritmias a ritmo sinusal o para prevenir sus recurrencias. Incluso en algunos pacientes, la digoxina transforma el flúter en fibrilación auricular, ya que al acortar el período refractario auricular, facilita la fragmentación del frente de onda del flúter en múltiples ondas de curso irregular e independiente, características de la fibrilación auricular.

La digoxina es efectiva para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con flúter o fibrilación auricular en reposo, pero no durante el ejercicio. Por tanto, en monoterapia sólo es efectiva en pacientes sedentarios (ancianos), pero en pacientes jóvenes debe asociarse a otros fármacos que también deprimen la conducción AV (β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem). La digoxina es de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación o flúter auriculares, situación en la que el verapamilo y el diltiazem están

contraindicados y las dosis elevadas de bloqueantes β-adrenérgicos no son bien toleradas. El objetivo del tratamiento es mantener la frecuencia ventricular en reposo entre 60 y 90 latidos/min; esto permite prolongar el tiempo de llenado diastólico ventricular y aumentar el volumen minuto, disminuyendo los síntomas asociados a una disminución del volumen minuto cardíaco (fatiga, cansancio).

b) Taquicardias supraventriculares paroxísticas. La digoxina no suprime la arritmia, pero reduce la frecuencia ventricular al deprimir la velocidad de conducción a través del nodo AV. En la actualidad ha sido desplazada por flecainida, sotalol y amiodarona. Esta arritmia aparece durante la intoxicación digitálica, por lo que antes de utilizar digoxina es preciso descartar esta posibilidad (la asociada a intoxicación digitálica cursa con bloqueo AV).

c) Taquicardias por reentrada intranodal. La digoxina ha sido reemplazada por adenosina, verapamilo, diltiazem y bloqueantes β-adrenérgicos, fármacos a los que puede asociarse para controlar de forma adecuada la frecuencia ventricular.

8. Pautas de digitalización

8.1. Normas de carácter general

Las dosis deben individualizarse según la edad, el peso magro, la función renal (aclaramiento de creatinina), la gravedad de la insuficiencia cardíaca y la existencia de factores que modifican la sensibilidad a la digoxina, y deben controlarse según la respuesta clínica. Así, en pacientes con fibrilación auricular la digoxinemia debe relacionarse con la frecuencia ventricular, y será ésta la que en ausencia de signos de intoxicación digitálica nos permitirá modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la digoxinemia debe relacionarse con la mejoría sintomática (disminución de cardiomegalia, edemas y disnea, mejoría de la capacidad funcional). Es decir, que la digoxinemia sólo tiene valor cuando se interpreta de forma conjunta con la clínica, el ECG y la potasemia.

Tabla 35-3. Dosificación de la digoxina

	Dosis de mantenimiento (μg/kg/día)
Recién nacido	
Prematuro	1-9
A término	10
Niños	
De 2 meses a 2 años	15-25
De 3 a 5 años	6-12
Adulto	3-6 (≃ 0,25 mg/día)
Anciano	1,5-3 (≃ 0,125 mg/día)
Paciente renal	
Moderado	1,5-3 (≃ 0,125 mg/día)
Anúrico	1,5 (≃ 0,125 mg/48 h)
Fibrilación auricular	6-12 (0,375-0,75 mg/día)

La dosis habitual es de 0,125-0,25 mg/día en pacientes con insuficiencia cardíaca y de 0,350-0,5 mg/día en enfermos con fibrilación auricular; en ancianos y en enfermos renales (aclaramiento de creatinina ≤ 20 mL/min) se reducirá la dosis a 0,062-0,125 mg/día y en anúricos a 0,125 mg cada 48 h. Las vías de administración y las dosis de digitalización y de mantenimiento aparecen en la tabla 35-3. No existe una relación lineal entre la digoxinemia y la magnitud del efecto inotrópico positivo o la aparición de signos de toxicidad, y se ha observado que un 10% de los pacientes con digoxinemias normales (0,5-2 ng/mL) presenta signos de intoxicación. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca el mayor beneficio (aumento de la contractilidad cardíaca, inhibición de la activación neurohumoral y reducción de la morbilidad) se observa con digoxinemias de ~1 ng/mL, por lo que digoxinemias por encima de esta cifra no conllevan un mayor beneficio clínico y sí mayor riesgo de intoxicación digitálica.

La determinación de la digoxinemia permite ajustar la dosis en situaciones que modifican la farmacocinética del fármaco (ancianos, nefropatías, obesos e hipertiroideos), comprobar si el paciente recibe la terapia de forma adecuada, si sigue el tratamiento o si la pobre respuesta clínica se asocia a valores subterapéuticos del fármaco. Las muestras de sangre se tomarán al menos 6 h después de administrar la última dosis, cuando las concentraciones sanguíneas y tisulares estén en equilibrio; en pacientes anúricos, la determinación se realizará al cabo de 48 h. La determinación de la digoxinemia por radioinmunoanálisis tiene baja especificidad y presenta reacciones cruzadas con sustancias del tipo digoxina que aparecen en pacientes embarazadas o con insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

8.2. Pacientes pediátricos

Los prematuros y los lactantes tienen disminuida la función renal y requieren dosis más bajas de digoxina, evitando administrar el fármaco inmediatamente antes o después de las comidas, pues los vómitos producen una pérdida indeterminada del mismo. Sin embargo, los niños necesitan dosis proporcionalmente mayores que los adultos. Los niños presentan signos de intoxicación similares a los del adulto, si bien son menos frecuentes las taquiarritmias ventriculares y, en ocasiones, pueden presentar cuadros neurológicos cuando el ECG no muestra alteraciones importantes.

8.3. Pacientes ancianos

En los ancianos disminuye la masa muscular y la velocidad de filtración glomerular, y la función neurológica está más deteriorada; además, el anciano tolera peor la digoxina, presenta múltiples enfermedades y recibe numerosos fármacos con los que la digoxina podría interactuar. Por tanto, en el anciano se alcanzan digoxinemias superiores a las del adulto joven y debe recibir dosis menores de digoxina, vigilando la digoxinemia con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas neurológicas que podrían ser falsamente diagnosticadas como un cuadro de demencia progresiva.

9. Contraindicaciones

La principal contraindicación para la administración de digoxina es la intoxicación digitálica. También está contraindi-

cada en pacientes con bradicardia, enfermedad del nodo del seno o bloqueos AV de segundo o tercer grado en pacientes sin marcapasos, extrasístoles y taquiarritmias ventriculares (aunque puede suprimir las arritmias ventriculares secundarias a la insuficiencia cardíaca), cardiomiopatía hipertrófica, hipopotasemia, hipercalcemia o con síndrome de Wolff-Parkinson-White (SWPW) y fibrilación auricular, ya que al acelerar la conducción anterógrada a través de la vía accesoria puede aumentar marcadamente la frecuencia ventricular. Como otros inotrópicos positivos, está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica y en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica o aórtica grave.

La hipoxemia y la acidosis metabólica o respiratoria (asociada a procesos pulmonares crónicos) inhiben la ATPasa dependiente de Na^+-K^+ y potencian las acciones de la digoxina, debiendo reducirse la dosis de ésta. También se debe reducir en pacientes con miocarditis, amiloidosis o hipertiroidismo.

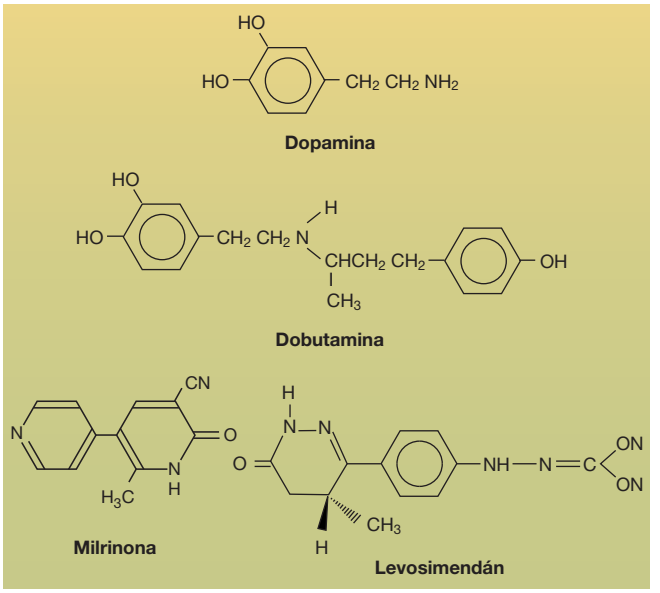


Figura 35-11. Estructura química de los fármacos inotrópicos positivos.

III. OTROS FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

En un intento de mejorar la eficacia, la seguridad y las características farmacocinéticas de la digoxina, que impiden ajustar de forma rápida las dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensación de su cuadro crónico, se desarrollaron dos grupos de fármacos inotrópicos positivos (tabla 35-1).

a) Los que actúan aumentando las concentraciones intracelulares de AMPc, ya sea por incrementar la actividad de la adenilil ciclasa (agonistas β-adrenérgicos) o inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa-PDE III).

b) Los que aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+}, cuyo representante es el levosimendán.

La estructura química de los principales inotrópicos positivos se expone en la figura 35-11.

A. FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

1. Mecanismo general de acción

Los agonistas de los adrenorreceptores β_1 (cardíacos) y/o β_2 (vasculares) activan la adenilil ciclasa y la PKA dependiente de AMPc, que fosforila los canales de Ca^{2+} tipo L y activa la entrada de Ca^{2+} y la posterior liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico. *En el corazón,* ambos efectos incrementan la $[Ca^{2+}]_i$, la contractilidad (efecto inotrópico positivo) y la frecuencia cardíacas (efecto cronotrópico positivo) (fig. 35-12). Durante la diástole, la PKA fosforila el fosfolambano, disminuyendo su actividad inhibidora sobre la ATPasa Ca^{2+}-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA2a); esto facilita la reincorporación del Ca^{2+} intracelular en el retículo sarcoplásmico y acelera la velocidad de relajación cardíaca (efecto lusitrópico positivo). *En los vasos,* la activación de la PKA disminuye la $[Ca^{2+}]_i$, ya que inhibe la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L, aumenta la captación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y facilita la salida de Ca^{2+} a través de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} de la membrana celular. Como consecuencia, disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ y se produce una vasodilatación arteriovenosa que reduce las resistencias vasculares periféricas. Es decir, que los fármacos que aumentan el nivel intracelular de AMPc se comportan como inodilatadores y podrían utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los *agonistas de los* receptores *α_1-adrenérgicos* (v. cap. 16; apartado II, 4.1), incrementan la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractilidad cardíaca, pero, a diferencia de los agonistas β-adrenérgicos, este efecto no se acompaña de un aumento importante de la frecuencia cardíaca.

2. Dopamina

La dopamina es precursora de la noradrenalina (v. capítulo 16, apartado IV). Sus acciones hemodinámicas son consecuencia de la activación de los receptores dopaminérgicos DA_1 y DA_2, β_1 y α_1-adrenérgicos, y de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas.

2.1. Efectos hemodinámicos

La semivida de la dopamina es de 1-3 min debido a su rápida metabolización, por lo que se administra en infusión intravenosa continua, dependiendo sus efectos de la dosis administrada (tabla 35-4). *A dosis bajas* (0,2-2 µg/kg/min), es-

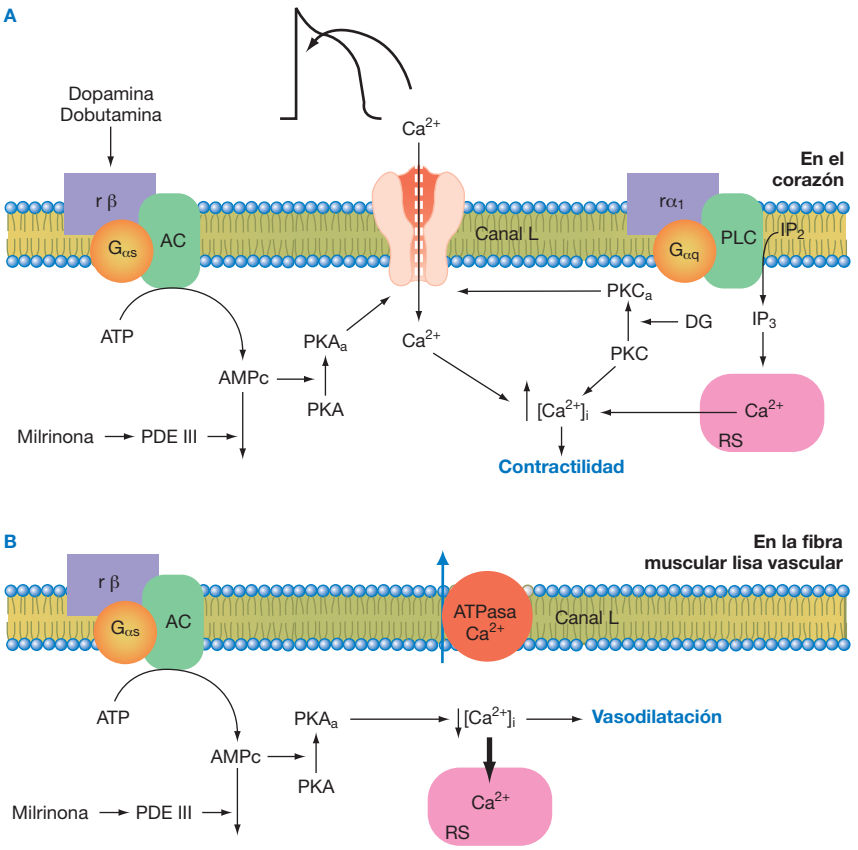


Figura 35-12. Representación esquemática del mecanismo de acción de los fármacos agonistas de los α_1 y β-adrenoceptores e inhibidores de la fosfodiesterasa III en la musculatura cardíaca (panel superior) y lisa vascular (panel inferior). AC: adenilil ciclasa; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; ATP: trifosfato de adenosina; $[Ca^{2+}]i$: concentración de calcio intracelular libre; DG: diacilglicerol; IP_2: 1,4-inositol difosfato; IP_3: 1,4,5 inositol trifosfato; PDE III: fosfodiesterasa III; PKA: proteína cinasa A; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; $r\alpha_1$ y rβ: receptores α y β-adrenérgicos; RS: retículo sarcoplásmico.

timula principalmente los receptores DA_1 vasculares y renales, produciendo vasodilatación renal, esplácnica, coronaria y cerebral. En el riñón aumenta el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular, el flujo urinario y de la excreción renal de Na^+ e incrementa la respuesta a los diuréticos; a esta mayor excreción de Na^+ contribuye también una acción tubular directa de la dopamina y la estimulación de receptore DA_2, que inhibe la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. La estimulación de receptores DA_2 situados en los terminales simpáticos inhibe también la liberación presináptica de noradrenalina y el tono simpático; ello explica por qué a estas dosis la presión arterial disminuye ligeramente y la frecuencia cardíaca no se modifica o disminuye.

A dosis intermedias (2-5 μg/kg/min) estimula también los receptores β_1 y β_2-adrenérgicos cardíacos y aumenta la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos car-

Tabla 35-4. Efectos hemodinámicos de dopamina y dobutamina

	Dopamina (μg/kg/min)			
	≤ 2	2-5	≥ 5	Dobutamina
Receptores	D_1/D_2	β_1/β_2	$\beta_1 + \alpha_1$	β_1
Contractilidad	–	++	++	++
Frecuencia cardíaca	–	+	++	+
Presión arterial	–	+	++	++
Flujo sanguíneo renal	++	+	–	–
Arritmogénesis	0	–	++	–

díacos. La estimulación de los receptores β_1 aumenta la contractilidad y el volumen minuto, mientras que la de los receptores β_2, DA_1 y DA_2 reduce las resistencias periféricas, por lo que la presión arterial apenas se modifica. A estas dosis, el aumento de la frecuencia cardíaca es muy variable, dependiendo del grado de estimulación β_1-adrenérgica y de la vasodilatación producida, que provoca por vía refleja una respuesta taquicardizante.

A dosis superiores a 5 µg/kg/min, estimula también los receptores α_1-adrenérgicos, aumentando las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. A estas dosis la estimulación de los receptores β_1-adrenérgicos incrementa marcadamente la fuerza y frecuencia cardíacas (acción proarritmogénica) y las demandas miocárdicas de O_2. La vasoconstricción es útil para aumentar la presión arterial y la perfusión de los órganos vitales en situaciones de choque, pero es indeseable en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, ya que disminuye el volumen minuto y la perfusión tisular periférica.

2.2. Reacciones adversas e interacciones

Durante la infusión intravenosa de dopamina aparecen reacciones adversas digestivas (náuseas, vómitos), centrales (cefaleas, mareos, insomnio, temblor), cardíacas (taquiarritmias, flebitis en el punto de inyección), erupciones cutáneas, fiebre, calambres en las piernas, disnea e hipopotasemia. A dosis altas, produce hipertensión y taquiarritmias ventriculares y, por sus potentes acciones inotrópica y cronotrópica positivas, aumenta las demandas miocárdicas de O_2, pudiendo incrementar la isquemia miocárdica y el área de infarto. La extravasación de dopamina puede producir necrosis tisular, por lo que se administrará en una vena central mediante un catéter. En pacientes en choque cardiogénico y con vasculopatías periféricas, la administración de dosis altas de dopamina puede acentuar la isquemia vascular periférica. Por su corta semivida, estas reacciones adversas desaparecen rápidamente si la velocidad de infusión disminuye o se interrumpe.

Los antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, clorpromazina y haloperidol) facilitan la aparición de taquicardia e hipertensión durante la infusión de dopamina. Los β-bloqueantes desenmascaran sus efectos α-adrenérgicos vasoconstrictores y antagonizan las acciones inotrópicas positivas y proarrítmicas de la dopamina. La dopamina está contraindicada en pacientes con arritmias ventriculares o feocromocitoma y el uso de anestésicos halogenados incrementa sus efectos arritmogénicos. También se evitará su administración en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica o estenosis aórtica grave. Se administrará con precaución en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión arterial, vasculopatías periféricas o diabetes.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

A dosis bajas se utiliza para incrementar el flujo sanguíneo renal y la diuresis en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, signos de congestión pulmonar, edemas y oliguria. A dosis intermedias, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda asociada a signos de hipoperfusión periférica (hipotensión, disminución de la función renal). A dosis altas en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipoperfusión periférica e hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 70 mmHg) o estados de choque independientemente de su etiología. Es un pobre vasodilatador venoso, y debe asociarse en ocasiones a vasodilatadores venosos (nitroglicerina) o arteriovenosos. La asociación de dopamina y nitroprusiato permite aumentar el flujo renal y la contractilidad cardíaca, reduce marcadamente las resistencias periféricas y aumenta la función sistólica ventricular. La asociación de dopamina con dobutamina o inhibidores de la fosfodiesterasa incrementa el volumen minuto más que cada fármaco por separado.

3. Dobutamina

3.1. Efectos hemodinámicos

Estimula preferentemente los β_1-adrenoceptores y, en menor grado, los β_2- y α_1-adrenoceptores cardíacos. Su semivida es de unos 2 min, por lo que se administra por vía intravenosa. A las dosis habituales (2,5-7,5 µg/kg/min) aumenta la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, y disminuye la presión telediastólica ventricular, pero apenas modifica la frecuencia cardíaca o el flujo sanguíneo renal (tabla 35-4). Este menor efecto taquicardizante podría atribuirse a que la estimulación α_1-adrenérgica aumenta la contractilidad, pero no la frecuencia cardíaca. A dosis altas estimula también los β_2-adrenoceptores, produciendo vasodilatación coronaria y de la musculatura esquelética y los α_1-adrenoceptores produciendo vasoconstricción esplácnica y renal; estas acciones contrapuestas explican por qué la presión arterial no se altera.

3.2. Reacciones adversas

Son similares a las de la dopamina, aunque la incidencia de taquiarritmias es menor. La dobutamina aumenta la velocidad de conducción a través del nodo AV, debiendo asociarse a digoxina en enfermos con insuficiencia cardíaca y taquicardias supraventriculares rápidas (p. ej., fibrilación auricular) para controlar la frecuencia ventricular. Como sucede con otros inotrópicos positivos, se administrará con precaución en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica o estenosis aórtica grave.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

La dobutamina es útil en la insuficiencia cardíaca aguda con signos de hipoperfusión periférica (hipotensión, disminución de la función renal), con o sin signos de congestión pulmonar, refractaria a diuréticos y vasodilatadores. Asocia-

da a inhibidores de la fosfodiesterasa III se obtiene una respuesta inotrópica superior a la obtenida en monoterapia.

3.4. Inconvenientes de la dopamina y de la dobutamina

Varios son los problemas que plantea su utilización en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda: *a)* la pobre biodisponibilidad oral, que exige administrarlas por vía intravenosa en medio hospitalario, monitorizando la presión arterial y el ECG del paciente; *b)* su administración continuada durante 24-72 h conduce a la pérdida progresiva de su efectividad; esta taquifilaxia se debe a que la estimulación β-adrenérgica reduce la densidad de receptores β_1-adrenérgicos en el miocardio insuficiente (la de los β_2 no se modifica) y altera los mecanismos que acoplan el receptor β_1 al incremento de AMPc (aumentan las proteínas Gi y/o disminuyen las Gs) (v. cap. 3, apartado VII); *c)* los bloqueantes β-adrenérgicos inhiben los efectos inotrópicos de dopamina y dobutamina, y en estas condiciones es necesario utilizar dosis de dobutamina de hasta 15-20 µg/kg/min, y *d)* pueden acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumentar la mortalidad (v. más adelante).

B. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III

Son fármacos que, al inhibir de forma selectiva la fosfodiesterasa cardíaca de tipo III, que degrada el AMPc en 5'-AMP, incrementan la [AMPc] intracelular (figs. 35-11 y 35-12). Por sus acciones inodilatadoras, aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, y disminuyen la presión telediastólica ventricular, la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares periféricas; como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar, disminuyen los signos de hipoperfusión periférica e incrementan la tolerancia al ejercicio. Su efecto es aditivo al de dopamina y dobutamina, pero a diferencia de estos dos fármacos, su efecto persiste en pacientes tratados con β-bloqueantes. En la actualidad, el fármaco que se emplea es la **milrinona.**

Por vía intravenosa el efecto de la milrinona es inmediato, alcanza su máximo al cabo de 10 min y persiste durante 0,5-2 h. Se une poco a proteínas plasmáticas (10-40%) y aunque se biotransforma en el hígado, el 10-40% del fármaco aparece en orina sin biotransformar. No debe mezclarse milrinona con furosemida o bumetanida (se forma un precipitado) ni diluirse en soluciones que contengan bicarbonato sódico.

Durante el tratamiento aparece hipotensión, taquiarritmias, intolerancia digestiva (anorexia, vómitos, náuseas, dolor abdominal), retención hidrosalina, cefaleas, cansancio muscular, erupciones cutáneas, fiebre, prurito y dolor en el punto de inyección. Puede acelerar la conducción a través del nodo AV y aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o renal, taquiarritmias cardíacas y se administrará con precaución en pacientes con hipotensión arterial y estenosis aórtica.

Se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipoperfusión periférica refractaria a diuréticos y vasodilatadores con presión arterial preservada; también son de elección en pacientes tratados con β-bloqueantes y/o con una respuesta inadecuada a dobutamina. Por vía intravenosa se administra en una dosis de carga de 25-75 µg/kg en 10-20 min, seguido de perfusión a una velocidad de 0,375-0,75 µg/kg/min.

C. FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA SENSIBILIDAD AL Ca^{2+} DE LAS PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

El **levosimendán** es el primer fármaco de un nuevo grupo de inotrópicos positivos. Se une al dominio N-terminal de la troponina C (Tn-C) a la cual se fija el Ca^{2+} para producir la contracción y prolonga los cambios conformacionales producidos en laTn-C al aumentar la $[Ca^{2+}]_i$. Como consecuencia, acelera la formación de enlaces cruzados entre actina-miosina y aumenta la fuerza contráctil desarrollada a cualquier $[Ca^{2+}]_i$. Su afinidad por la Tn-C aumenta cuando lo hace la $[Ca^{2+}]_i$ (durante la sístole) y disminuye durante la diástole, razón por la que, a diferencia de otros inotrópicos positivos, no modifica la relajación ventricular. Tampoco incrementa el consumo de ATP, la $[Ca^{2+}]_i$ o las demandas miocárdicas de O_2 y, a diferencia de dopamina y dobutamina, su efecto inotrópico persiste en pacientes tratados con bloqueantes β-adrenérgicos. En la célula muscular lisa vascular, activa los canales de K^+ sensibles a ATP ($I_{K[ATP]}$) e hiperpolariza el potencial de membrana celular. Esto disminuye la probabilidad de apertura de los canales de Ca^{2+} tipo-L, aumenta la salida de Ca^{2+} a través del intercambiador Na^+-Ca^{2+} y disminuye la $[Ca^{2+}]_i$, lo que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa sistémica, pulmonar y coronaria. A dosis altas también puede inhibir la fosfodiestersa III, aunque la relevancia clínica de este efecto es desconocida.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica la administración intravenosa de levosimendán aumenta el volumen minuto cardíaco, disminuye la presión capilar pulmonar y la presión arterial y mejora la disnea y la fatiga del paciente. Sin embargo, apenas modifica la frecuencia cardíaca.

El levosimendán se administra por vía intravenosa, y sus efectos son casi inmediatos. Se une a proteínas plasmáticas en un 98%, presenta un V_D de 0,19 L/kg y se biotransforma rápidamente y casi en su totalidad en el hígado (semivida = 1 h), formándose dos metabolitos activos, OR-1855 y OR-1896, cuya semivida es de 75-80 h que se eliminan glucoconjugados por vía renal.

Durante el tratamiento puede aparecer dolor en el punto de inyección, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, palpitaciones, disminución de las concentraciones de hemoglobina e hipopotasemia. Se administrará con precaución en pacientes con hipotensión, infarto de miocar-

dio reciente, insuficiencia hepática o renal grave, taquiarritmias ventriculares o estenosis subaórtica hipertrófica. Por incompatibilidad química, no se administrará a través del mismo catéter por el que se infunda heparina, furosemida, bumetanida, enalaprilo, insulina, hidralazina o compuestos que contengan metabisulfito sódico.

El levosimendán está indicado en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca sistólica aguda o crónica descompensada (clase funcional III-IV, fracción de eyección inferior al 30%) sin hipotensión arterial.

Tres ensayos clínicos (LIDO, RUSSLAN y CASINO) demostraron que en estos pacientes, el levosimendán era tanto o más efectivo que la dobutamina para mejorar la disnea y las alteraciones hemodinámicas, presentaba menor riesgo proarritmogénico y reducía la estancia hospitalaria y los reingresos por insuficiencia cardíaca. Además, y a diferencia de la dobutamina, aumentaba la supervivencia. Sin embargo, otros dos estudios (REVIVE II y SURVIVE) sugieren que el levosimendán produce una mejoría sintomática a corto plazo, pero no modificaba la supervivencia con respecto a la dobutamina, e incluso podría producir también efectos proarrítmicos. Por tanto, es necesario realizar nuevos estudios para confirmar su seguridad y eficacia.

El levosimendán se administra por vía intravenosa en un bolo de 12-21 µg/kg durante 10 min, seguido de una infusión de 0,05-0,2 mg/kg/min durante 24 h. Con esta pauta de tratamiento se alcanzan valores estables al cabo de 4 h.

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

Los fármacos inotrópicos positivos están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca, aguda o crónica, asociada a una reducción de la función sistólica, que cursa con aumento de la presión telediastólica ventricular, disminución del volumen minuto e hipoperfusión tisular, con o sin signos de congestión o edema pulmonar, refractaria a diuréticos, IECA (o antagonistas de los receptores AT1) y bloqueantes β-adrenérgicos a dosis óptimas. La digoxina es activa por vía oral, pero no modifica la supervivencia del paciente, razón por la que se reserva su uso a pacientes en ritmo sinusal que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento convencional (con IECA o antagonistas de los receptores de la angiontensina II [ARA-II], diuréticos y bloqueantes β-adrenérgicos) y en los que presentan hipotensión arterial lo que, en ocasiones, contraindica la administración de vasodilatadores. Sin embargo, la digoxina se considera de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Los restantes inotrópicos administrados por vía intravenosa tienen indicaciones claras en diversas situaciones clínicas que se han especificado en sus respectivos epígrafes.

Sin embargo, es preciso señalar los problemas que plantea la utilización de los fármacos que activan la vía AMPc-PKA. Diversos estudios han demostrado que la dopamina, dobutamina y milrinona aumentan la incidencia de taquiarritmias y pueden acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca, aumentando la mortalidad total y cardíaca, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica. Este aumento de la mortalidad es el resultado de su capacidad para aumentar: *a)* la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2; *b)* la $[Ca^{2+}]_i$, lo que facilita los procesos de necrosis y apoptosis cardíaca, y *c)* la liberación de renina y la activación del SRAA. Todos estos efectos explican por qué, aunque a corto plazo, estos fármacos mejoran la sintomatología, su administración crónica podría aumentar la incidencia de acontecimientos isquémicos y de arritmias cardíacas, acelerar la progresión de la insuficiencia e incrementar la mortalidad del paciente. Por estos motivos sólo se administrarán en medio hospitalario en: *a)* pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, asociada a signos de congestión pulmonar e hipoperfusión tisular, resistente al tratamiento convencional, y *b)* en pacientes en lista de espera para un trasplante cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J. 2006; 27:178-86.

Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD002230.

Delpón E, Tamargo J. Mecánica cardíaca. En: Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, editores. Fisiología humana. 3.ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2005. p. 477-84.

Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. Circulation. 2006;113:305-15.

López-Sendón J, Tamargo J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57:447-64.

Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:384-416.

Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. Circulation. 2002;109:2942-6.

Shin D, Brandimarte F, De Luca L, Sabbah HN, Fonarow GC, Filippatos G, et al. Review of current and investigational pharmacological agents for acute heart failure. Am J Cardiol. 2007;99(Supl 2A):4-23.

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:1115-40.

Tamargo J, Delpón E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. Expert Opin Drug Saf. 2006;5:453-67.

Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. Eur J Heart Fail. 2002;4:515-29.

The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.

Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. Anesthesiology. 2006;104:556-69.

36 Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, inhibidores neurohumorales y diuréticos

J. Tamargo y E. Delpón

I. FÁRMACOS VASODILATADORES

A. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Bases de su utilidad terapéutica. Mecanismos de acción

En la insuficiencia cardíaca, la activación neurohumoral representada por el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), produce vasoconstricción arteriovenosa y aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Inicialmente este aumento de las resistencias vasculares periféricas ayuda a mantener unos valores de presión arterial adecuados y a redistribuir el flujo sanguíneo, ya que aumenta el flujo cerebral y coronario, y disminuye el renal y el esplácnico. Sin embargo, a largo plazo la vasoconstricción arteriovenosa incrementa la poscarga y reduce aún más el volumen minuto. Por otro lado, en pacientes con cardiopatía isquémica, la administración de un fármaco inotrópico positivo aumenta las demandas miocárdicas de O_2 y agrava la isquemia miocárdica, lo que aceleraría la progresión de la insuficiencia cardíaca. En estas circunstancias, los vasodilatadores constituyen el tratamiento más idóneo de la insuficiencia cardíaca, ya que mejoran la función ventricular actuando sobre el componente vascular, bien por producir vasodilatación venosa (reducción de la precarga) o arterial (reducción de la poscarga) o ambas de forma simultánea. En la tabla 36-1 se muestran los principales fármacos vasodilatadores utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

1.1. Vasodilatadores venosos

En el corazón sano, la precarga determina el volumen minuto, ya que, como se observa en la curva de función ventricular (fig. 36-1), pequeñas variaciones de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se acompañan de cambios muy importantes del volumen minuto (ley de Frank- Starling). En el corazón insuficiente, la curva de función ventricular está aplanada, por lo que en estas circunstancias y dentro de ciertos límites, aumentos o disminuciones de la precarga no se traducen en cambios significativos del volumen minuto. La precarga puede disminuirse reduciendo la volemia mediante el control de la ingesta de Na^+ y la administración de diuréticos, o aumentando la capacitancia del territorio venoso mediante fármacos venodilatadores. Los vasodilatadores venosos disminuyen la presión y el volumen telediastólicos ventriculares, la presión capilar pulmonar y los signos de congestión pulmonar. Sin embargo, su efecto sobre el volumen minuto y la presión arterial depende de los valores de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Si ésta se encuentra dentro de los límites considerados normales, el volumen minuto no se modifica, ya que en la insuficiencia cardíaca la curva de función ventricular es plana (fig. 36-1); es decir, un venodilatador aleja al paciente del edema pulmonar, pero no aumenta el volumen minuto. Por el contrario, si la reducción de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es excesiva (≤ 12 mmHg), los venodilatadores reducen el volumen minuto y la presión arterial, y aumentan la frecuencia cardíaca.

1.2. Vasodilatadores arteriales

En la insuficiencia cardíaca, la poscarga regula el volumen minuto, de tal forma que el aumento de las resistencias vasculares sistémicas producido por la activación neurohumoral disminuye el volumen minuto cardíaco (v. fig. 35-2 *B*). Los vasodilatadores arteriales disminuyen las resistencias vascu-

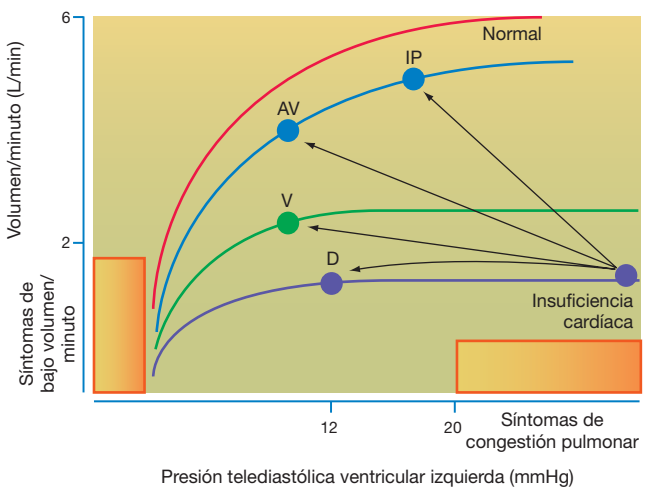


Figura 36-1. Efecto de los fármacos inotrópicos positivos (IP), diuréticos (D), vasodilatadores venosos (V) y arteriovenosos (AV) sobre las curvas de función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tabla 36-1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

A. Inotrópicos positivos (v. cap. 35)

B. Fármacos que reducen la precarga
1. Vasodilatadores venosos: nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida
2. Diuréticos
   - De asa: furosemida, bumetanida, torasemida, piretanida
   - Tiazidas: hidroclorotiazida, clortalidona, politiazida, indapamida, xipamida
   - Ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno

C. Fármacos que reducen la poscarga
1. Vasodilatadores arteriales: hidralazina
2. Vasodilatadores arteriovenosos
   - Nitroprusiato sódico
   - Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
     - — Inhibidores de la enzima de conversión: benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, trandolapril
     - — Antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II: candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán
     - — Antagonistas de la aldosterona: eplerenona, espironolactona
   - Antagonistas del calcio: amlodipino, felodipino

D. Moduladores neurohumorales
1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
2. Bloqueantes β-adrenérgicos: bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol
3. Péptidos natriuréticos auriculares: nesiritida

E. Nuevos fármacos
1. Antagonistas de los receptores de la vasopresina:
   - Antagonistas de los receptores V_{1A}: OPC-21268, relcovaptán
   - Antagonistas de los receptores V_2: SR 121463 A, SR 121463B, mozavaptán, tolvaptán, lixivaptán, VPA-343
   - Antagonistas de los receptores V_{1A}/V_2: conivaptán, JTV-605, CL-385004
2. Antagonistas de los receptores A1 de la adenosina: B69719, KW-3902
3. Ularitida
4. Inhibidores de la renina: aliskirén
5. Control de la anemia: eritropoyetinas humanas recombinantes (epopoetina α, epopoetina β), darbopoetina α
6. Inhibidores de la HMG coenzima A reductasa: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina
7. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: sildenafilo
8. Nuevos inotrópicos positivos
   - Activadores de la miosina cardíaca: CK-0689709, CK-1122534, CK-1827452
   - Istaroxima
9. Moduladores metabólicos: trimetazidina, ranolazina, etoxomir

lares periféricas (poscarga) y, como consecuencia, aumentan el volumen minuto y disminuyen los signos de hipoperfusión periférica (fig. 36-1). A dosis altas, pueden producir una reducción excesiva de la presión arterial, que disminuiría la presión de perfusión coronaria con el consiguiente efecto deletéreo sobre la cardiopatía isquémica. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción de las resistencias vasculares periféricas no implica necesariamente una reducción de la presión arterial, ya que los vasodilatadores arteriales también aumentan el volumen minuto (presión arterial = volumen minuto × resistencias vasculares periféricas). En cualquier caso, el riesgo de hipotensión arterial limita su utilización en pacientes cuya presión arterial sistólica es ≤ 100 mmHg.

1.3. Vasodilatadores arteriovenosos

Reducen la precarga y la poscarga, y mejoran tanto los signos de congestión pulmonar como los de hipoperfusión tisular a concentraciones a las que no modifican necesariamente la presión arterial o la frecuencia cardíaca (fig. 36-1).

B. NITRODILATADORES

1. Nitratos

La **nitroglicerina,** el **dinitrato de isosorbida** y el **5-mononitrato de isosorbida** actúan como vasodilatadores venosos, y su acción vasodilatadora está provocada por la activación de la guanilil ciclasa y la formación de GMPc (v. cap. 40). Reducen el retorno venoso, el volumen y la presión telediastólica ventriculares, así como la presión capilar pulmonar, pero apenas modifican el volumen minuto. Como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar y sistémica y disminuyen la tensión de la pared ventricular, las demandas miocárdicas de O_2 y la isquemia cardíaca. Además, los nitratos producen una vasodilatación coronaria, tanto por una acción directa como por reducir la precarga (disminuyen la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos) y suprimen los cuadros de vasoespasmo coronario. El resultado de estas acciones es una reducción de la isquemia miocárdica, que puede mejorar la función ventricular sistólica y diastólica. A dosis altas, los nitratos producen una reducción de las resistencias vasculares periféricas menos predecible que con los vasodilatadores arteriovenosos. Su efecto sobre el volumen minuto es variable; si la presión telediastólica ventricular izquierda es normal, el volumen minuto no se modifica, pero si alcanza valores inferiores a 12 mmHg, los nitratos reducen el volumen minuto.

La nitroglicerina intravenosa es de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda asociada a cardiopatía isquémica o edema agudo de pulmón. Las dosis, aunque superiores a las que se emplean en el tratamiento de la angina, se toleran bien y rara vez producen taquicardia refleja o hipotensión arterial (tabla 36-2). Se administrará con gran precaución en pacientes con presión telediastólica y volumen minuto reducidos y en pacientes con infarto del ventrículo derecho, en los que puede aparecer una marcada hipotensión (la administración de nitratos debe suspenderse si la presión arterial sistólica es inferior a 90 mmHg). En pacientes con

Tabla 36-2. Dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

A. Fármacos vasodilatadores	
1. Venosos	
Nitroglicerina*:	
Parche	5-15 mg/día
Gel (2 %)	1,25-5 cm/día
Intravenosa	20-200 µg/kg/min
Dinitrato de isosorbida*:	
Oral	40-60 mg/8-12 h
Retard	20-60 mg/8-24 h
5-Mononitrato de isosorbida*:	
Oral	20 mg/8 h
Retard	40-60 mg/día
2. Arteriales:	
Hidralazina	25-50 mg/6 h
3. Arteriovenosos	
a) Inhibidores de la enzima de conversión:	
Benazepril	2,5-20 mg/día
Captopril	6,25-150 mg/8 h
Enalapril	2,5-20 mg/12 h
Fosinopril	5-80 mg/día
Lisinopril	2,5-20 mg/día
Perindopril	2-4 mg/día
Quinapril	5-40 mg/12 h
Ramipril	1,25-10 mg/día
Trandolapril	0,5-4 mg/día
b) Antagonistas de los receptores de angiotensina:	
Candesartán	4-32 mg/día
Eprosartán	400-800 mg/día
Ibesartán	150-300 mg/día
Losartán	50-100 mg/día
Telmisartán	40-80 mg/día
Valsartán	40-160 mg/12 h
c) Antagonistas de la aldosterona	
Eplerenona	25-50 mg/día
Espironolactona	25-100 (12,5-50*) mg/día
d) Bloqueadores de los canales de Calcio	
Amlodipino	1,25-10 mg/día
Nitroprusiato*	0,3/5 µg/kg/min
e) β-bloqueantes:	
Bisoprolol	1,25-10 mg/día
Carvedilol	3,125-50 mg/12 h
Metoprolol	12,5-200 mg/día
Nebivolol	1,25-10 mg/día
B. Diuréticos	
1. Tiazidas:	
Clortalidona	25-200 mg/día
Hidroclorotiazida	25-75 mg/día
Indapamida	1,5-2,5 mg/día
Xipamida	20 mg/día
2. Del asa:	
Bumetanida	0,5-10 mg/día
Furosemida	20-200 mg/día
Piretanida	6-12 mg/día
Torasemida	5-40 mg/día
3. Ahorradores de potasio:	
Triamtereno	25-50 (25-100*) mg/12 h
Amilorida	5-40 (2,5-20*) mg/día

* Dosis en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

volumen minuto bajo, la nitroglicerina puede asociarse a vasodilatadores arteriales y en hipotensos a dopamina o dobutamina. Las soluciones de nitroglicerina intravenosa contienen alcohol etílico que puede producir, cuando se administran grandes dosis, una intoxicación alcohólica. En pacientes con edema agudo de pulmón, la administración intravenosa de nitratos y furosemida es más eficaz que la administración de dosis altas de furosemida.

En el tratamiento crónico de pacientes con signos de congestión pulmonar (disnea) y angina de pecho se emplean los parches de nitroglicerina y formulaciones retardadas de dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida que permiten una única toma diaria por vía oral (tabla 36-2). Los nitratos mejoran la sintomatología y la tolerancia al ejercicio, aunque no modifican la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio previo. La nitroglicerina percutánea es muy eficaz en pacientes con ortopnea y disnea paroxística nocturna.

2. Nitroprusiato

Es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y potente (v. cap. 39). Al igual que los nitratos, actúa como un donador del óxido nítrico (NO), por lo que su acción vasodilatadora está mediada por la activación de la guanilil ciclasa y la formación de GMPc.

2.1. Efectos farmacológicos

Por su acción venodilatadora disminuye las presiones de la aurícula derecha, capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo, mejorando los signos de congestión pulmonar. Por su acción vasodilatadora arteriolar disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, y aumenta el volumen minuto, si bien la frecuencia cardíaca apenas se modifica. Como consecuencia de ambas acciones, el nitroprusiato reduce la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2. El aumento del volumen minuto mejora el flujo sanguíneo renal y puede conducir a un incremento de la velocidad de filtración glomerular y a un efecto diurético. Sin embargo, ya hemos mencionado que el volumen minuto puede disminuir si la presión telediastólica del ventrículo izquierdo alcanza valores inferiores a 12 mmHg.

Por su potente y rápida acción vasodilatadora la principal reacción adversa del nitroprusiato es la aparición de una marcada hipotensión, que obliga a la monitorización hemodinámica del paciente. En pacientes con lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias epicárdicas, una marcada reducción de la presión arterial puede disminuir la presión de perfusión coronaria y facilitar la aparición de fenómenos de robo coronario y de episodios de angina de pecho. El nitroprusiato también vasodilata las arterias pulmonares reduciendo la precarga del ventrículo derecho. Esta vasodilatación pulmonar puede conducir a un desacoplamiento venti-

lación-perfusión en pacientes con enfermedad obstructiva crónica avanzada. El resto de reacciones adversas se describen en capítulo 39.

2.2. Utilización en la insuficiencia cardíaca

El nitroprusiato se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca grave que cursa con bajo volumen minuto, aumento de la presión capilar pulmonar y valores normales o elevados de presión arterial. Si la presión arterial media es igual o inferior a 90 mmHg, el nitroprusiato sólo se utilizará tras la administración de dosis altas y vasoconstrictoras de dopamina. También es muy eficaz en la insuficiencia cardíaca asociada a aumento de la poscarga (hipertensión arterial), regurgitación mitral o aórtica, rotura del músculo papilar o derivaciones *(shunts)* izquierda-derecha por un defecto interventricular.

Se administra disuelto en suero glucosado al 5%, protegiendo el sistema de goteo de la luz, ya que ésta hidroliza el fármaco a cianuro. El tratamiento se inicia con 0,5-1 µg/kg/min, aumentando la velocidad de infusión a intervalos de 5-10 min hasta alcanzar valores de presión capilar pulmonar que se acompañen del máximo incremento del volumen minuto sin producir hipotensión arterial; la dosis máxima no debe superar los 5 µg/kg/min.

C. INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El reconocimiento de que la activación del SRAA desempeña un importante papel en la génesis de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, facilita la progresión de la insuficiencia cardíaca y disminuye la supervivencia del paciente, estimuló la búsqueda de fármacos capaces de inhibir este sistema. En pacientes con insuficiencia cardíaca aumentan las concentraciones plasmáticas de renina, angiotensina II y aldosterona, y se observa una relación negativa entre este aumento y la supervivencia del paciente. En la actualidad, tres grupos de fármacos inhiben la actividad del SRAA: los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores AT_1 (antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) y los antagonistas de la aldosterona (v. cap. 22).

1. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

1.1. Mecanismo de acción y efectos hemodinámicos

La mayoría de los efectos perjudiciales de la angiotensina II están provocados por la activación de los receptores AT_1 (v. cap. 22, apartados I, A, 2 y 3). Su estimulación produce una potente respuesta vasoconstrictora arteriovenosa, aumenta el tono simpático central y periférico y estimula la liberación de vasopresina, endotelina 1 y aldosterona. También produce efectos tróficos (estimula la hipertrofia, la fibrosis y la remodelación cardíacas), y aumenta la frecuencia cardíaca, las demandas miocárdicas de O_2, la agregación plaquetaria y la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido 2'-fosfato (NADPH) oxidasa, incrementando la producción de radicales libres y el estrés oxidativo. En el riñón aumenta la reabsorción de Na^+ y agua, tanto por una acción directa a nivel del túbulo proximal como a través de la liberación de aldosterona, que actúa a nivel del túbulo distal y colector.

Los IECA producen un bloqueo competitivo de la enzima de conversión, que transforma la angiotensina I en angiotensina II, reduciendo las concentraciones plasmáticas y titulares de ésta. También inhiben el tono simpático y la liberación de vasopresina y aldosterona. Además, inhiben la cininasa II, enzima que degrada la bradicinina, por lo que aumentan las concentraciones plasmáticas y tisulares de bradicinina, que presenta propiedades vasodilatadoras directas y estimula la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas (E_2 y F_2), que poseen propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas que se oponen a las acciones tróficas de la angiotensina II. Como consecuencia, los IECA producen acciones vasodilatadoras arteriovenosas, natriuréticas y antimitogénicas.

Por su acción venodilatadora, los IECA reducen las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar, mientras que por su acción vasodilatadora arterial disminuyen las resistencias vasculares y aumentan el volumen minuto, los flujos sanguíneos regionales (cardíaco, cerebral, renal y muscular esquelético) y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, la frecuencia cardíaca no se altera o disminuye ligeramente. Además, al inhibir la síntesis de angiotensina II y de aldosterona y el tono simpático y aumentar el volumen minuto, el flujo sanguíneo renal y la síntesis de óxido nítrico y de prostaglandinas renales, los IECA producen un efecto diurético y natriurético. Por otro lado, dado que reducen la precarga, la poscarga y las demandas miocárdicas de O_2 y aumentan el flujo sanguíneo coronario, los IECA reducen la isquemia cardíaca. También inhiben la dilatación, la hipertrofia y la remodelación ventricular que aparece en pacientes hipertensos o con infarto de miocardio previo, retrasando la progresión de la insuficiencia cardíaca.

1.2. Aplicaciones en la insuficiencia cardíaca

a) Insuficiencia cardíaca sistólica. En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática en clase funcional II-IV y fracción de eyección inferior al 45%, los IECA disminuyen los síntomas y la activación neurohumoral, mejoran la situación hemodinámica, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, retrasan la progresión de la enfermedad y reducen la mortalidad y las hospitalizaciones. También reducen la incidencia de muerte súbita, de angina de pecho y de fibrilación auricular. La reducción de la mortalidad guarda relación directa con el deterioro previo de la función ventricular, y es más llamativa en los pacientes con fracción de

eyección inferior al 35% y síntomas de insuficiencia cardíaca. Por tanto, todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática deben recibir un IECA como tratamiento inicial; en aquellos que presentan signos de retención hidrosalina se asociará a una tiazida o a un diurético del asa. El tratamiento se inicia con dosis muy bajas del IECA, que se irán aumentando de forma progresiva hasta alcanzar las que se muestran en la tabla 36-2.

b) Insuficiencia cardíaca posinfarto de miocardio. Tras un infarto de miocardio, aparecen cambios en el volumen y la masa muscular ventricular a los que se denomina *remodelación*. A las pocas horas del infarto, la fuerza ejercida por la presión intraventricular sobre la zona infartada produce primero su adelgazamiento y luego su expansión. Al cabo de unas semanas el proceso de expansión se detiene debido a la formación de tejido fibroso y en el miocardio sano se produce una hipertrofia compensadora y una dilatación ventricular global progresiva, que conducen, a la larga, a la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumentan la mortalidad del paciente. En pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio, la administración crónica de un IECA entre 3 y 10 días después del infarto atenúa o previene la dilatación y disfunción ventricular progresiva que aparece en la zona ventricular infartada, aumenta la fracción de eyección y reduce de forma significativa de la mortalidad, el reinfarto y las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El efecto de los IECA es más importante en pacientes con infartos extensos de localización anterior, fracción de eyección inferior al 30% o hipertensión arterial. El posible efecto beneficioso de los IECA se explica por sus acciones vasodilatadoras (que reducen la presión y el estrés de la pared ventricular que facilitan la expansión de la zona necrótica), antiproliferativas (inhiben la hipertrofia y la fibrosis cardíaca), antiisquémicas (disminuyen las demandas miocárdicas de O_2) y cardioprotectoras.

c) Disfunción ventricular asintomática crónica. Es una situación en que el paciente presenta una fracción de eyección reducida (menor del 35%) que no se acompaña de síntomas clínicos. En estos pacientes los IECA retrasan o previenen la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática, revierten la hipertrofia y el remodelado ventricular y reducen la morbimortalidad. También se ha demostrado que los IECA previenen el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes hipertensos o con diabetes tipo 1.

En conclusión, se recomienda administrar un IECA como primer tratamiento en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y fracción de eyección menor del 40-45%, independientemente de los síntomas y la edad y para prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes con historia de hipertensión arterial, diabetes o enfermedad aterosclerótica vascular y factores de riesgo cardiovascular asociados. Sin embargo, y a pesar de los beneficios demostrados en los estudios clínicos, menos del 75% de los pacientes con insuficiencia cardíaca reciben un IECA y la mayoría de ellos recibe dosis más bajas que las utilizadas en los ensayos clínicos, por lo que se desconoce el beneficio conseguido.

1.3. Reacciones adversas

Durante el tratamiento pueden aparecer hipotensión arterial (puede controlarse reduciendo o suprimiendo la dosis de diuréticos), tos seca (se debe descartar que no sea debida a congestión pulmonar), hiperpotasemia (más frecuente en pacientes con nefropatías y en diabéticos), angioedema y empeoramiento de la función renal. El tratamiento debe suspenderse si la hiperpotasemia es superior a 6 mmol/L y las concentraciones plasmáticas de creatinina son superiores a 2 mg/dL. Se evitará asociar un IECA con fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos) o que producen hiperpotasemia (ARA-II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio). La incidencia de reacciones adversas puede reducirse iniciando el tratamiento con dosis bajas que se irán incrementando a intervalos de 2 semanas, hasta alcanzar las utilizadas en los ensayos clínicos (tabla 36-2). Durante este período se monitorizarán la presión arterial, la función renal y las concentraciones plasmáticas de potasio.

Los IECA están contraindicados en embarazadas y en pacientes con hiperpotasemia, hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg), estenosis arterial renal bilateral, insuficiencia renal, cardiomiopatía hipertrófica o restrictiva, pericarditis constrictiva, estenosis carotídea avanzada, anemia grave, porfiria o con antecedentes de tos o de edema angioneurótico tras la administración de un IECA. Pueden estar contraindicaciones en presencia de cálculos renales de ácido úrico (los IECA son uricosúricos), de neutropenia o trombocitopenia.

2. Antagonistas de los receptores AT_1

Los antagonistas de los receptores AT_1 (ARA-II) bloquean de forma competitiva las acciones de la angiotensina II mediadas por la estimulación de los receptores AT_1 (v. cap. 22, apartado I, A, 6.4). En estas condiciones, la angiotensina II sintetizada sí puede estimular los receptores AT_2, por lo que los efectos de los ARA-II serían consecuencia del bloqueo de los receptores AT_1 y la estimulación de los AT_2. La estimulación de los receptores AT_2 produce efectos vasodilatadores, natriuréticos y antitróficos que están mediados a través de la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas E_2 e I_2. Los ARA-II tendrían dos ventajas potenciales frente a los IECA: bloquean las acciones de la angiotensina II independientemente de cuál sea su vía de síntesis y evitan las reacciones adversas secundarias al aumento de cininas (tos y angioedema).

En pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV) o disfunción ventricular posinfarto de miocardio, los ARA-II producen una mejoría clínica y hemodinámica y una reducción de la activación neurohumoral, de la remodelación cardíaca y de la morbimortalidad similar a la observada con

los IECA. En pacientes con intolerancia a los IECA, los ARA-II producen una reducción de la morbimortalidad similar a la producida por los IECA. Además, en pacientes en clase funcional II-III, el tratamiento combinado con un ARA-II y un IECA reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aunque no la mortalidad.

De todo lo anterior podemos concluir que ARA-II son la alternativa a los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática que no toleran estos fármacos (tos, angioedema) o que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento estándar (IECA, diuréticos y β-bloqueantes), en particular si presentan hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o infarto agudo de miocardio. Al igual que los IECA, los ARA-II no deben asociarse con fármacos nefrotóxicos o que producen hiperpotasemia, y están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia, estenosis renal bilateral o estenosis de la arteria renal con riñón único, así como en embarazadas.

3. Antagonistas de la aldosterona

En pacientes con insuficiencia cardíaca, aumentan las concentraciones plasmáticas de aldosterona. La aldosterona en el túbulo renal distal y colector produce retención de Na^+ y agua y depleción de K^+ y Mg^{2+} (v. cap. 47), facilitando la aparición de edemas y arritmias cardíacas. En el corazón aumenta la hipertrofia y la fibrosis, que disminuyen la distensibilidad ventricular y participa en los procesos de remodelación cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o posinfarto de miocardio. Además, aumenta el tono simpático, lo que, unido a la fibrosis, facilita la aparición de arritmias cardíacas. Los IECA y los ARA-II disminuyen las concentraciones plasmáticas de aldosterona, pero esta reducción desaparece al cabo de 2 o más meses de tratamiento. Por tanto, para bloquear los efectos de la aldosterona es necesario utilizar antagonistas de sus receptores, como **espironolactona** y **eplerenona.** A diferencia de la espironolactona, la eplerenona presenta una baja afinidad por los receptores de progesterona y andrógenos (< 1 y 0,1% de la de espironolactona), razón por la que la incidencia de ginecomastia, impotencia y alteraciones menstruales es similar a la del placebo.

En el estudio RALES *(Randomized Aldactone Evaluation Study)* se demostró que en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase funcional III-IV, fracción de eyección igual o inferior al 35%) tratados con IECA, β-bloqueantes y diuréticos, dosis de espironolactona inferiores a las utilizadas como diurético (25-50 mg/día) mejoran la sintomatología y la clase funcional y reducen (30%) las hospitalizaciones y la mortalidad por insuficiencia cardíaca, así como la muerte súbita cardíaca. Resultados similares se observaron con eplerenona (25-50 mg/día) en el estudio EPHESUS *(Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study)* realizado en pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular sistólica grave. Por tanto, los antagonistas de la aldosterona están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento con IECA (o ARA-II), β-bloqueantes y diuréticos. Durante el tratamiento pueden aparecer vómitos, diarrea, ginecomastia (espironolactona), hiperpotasemia y aumento de las concentraciones plasmáticas de creatinina. El tratamiento debe suspenderse si la potasemia es superior a 6 mmol/L o el aclaramiento de creatinina igual o inferior a 30 mL/min (o las concentraciones plasmáticas de creatinina son mayores de 2 mg/dL en hombres o de 1,8 en mujeres); con potasemias de entre 5,5 y 5,9 mEq/L se debe reducir la dosis a 25 mg, cada 24 o cada 48 h. El riesgo de hiperpotasemia, potencialmente fatal, aumenta si la espironolactona o la eplerenona se asocian a IECA, ARA-II, suplementos de potasio o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

D. OTROS VASODILATADORES

1. Bloqueadores de los canales de calcio

Por sus propiedades antihipertensoras (v. cap. 39) y antianginosas (v. cap. 40), los bloqueadores de los canales de calcio podrían ser de utilidad en algunos pacientes en los que la insuficiencia cardíaca es secundaria a cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. Igualmente, si la depresión de la contractilidad es debida a la presencia de flúter y/o fibrilación auricular, el verapamilo y el diltiazem, al bloquear la conducción a través del nodo auriculoventricular (AV), podrían controlar la frecuencia ventricular y mejorar la situación clínica del paciente.

Sin embargo, estos fármacos producen un importante efecto inotrópico negativo y su rápida y potente respuesta vasodilatadora arteriolar induce una marcada activación neurohumoral, aumentando las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, renina y angiotensina II. El verapamilo y el diltiazem aumentan la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y signos de congestión pulmonar y están contraindicados en pacientes tratados con β-bloqueantes. En pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III (fracción de eyección menor del 40%) tratados con la triple terapia (digoxina, diuréticos y un IECA), felodipino y amlodipino aumentan la tolerancia al ejercicio, pero no modifican la supervivencia del paciente. Por tanto, los bloqueadores de los canales de calcio no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que existen otros que carecen de efectos inotrópicos negativos y prolongan la supervivencia. No obstante, el felodipino y el amlodipino podrían utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan hipertensión arterial o angina de pecho a pesar del tratamiento con IECA, diuréticos y β-bloqueantes.

2. Hidralazina

Es un vasodilatador fundamentalmente arterial (v. cap. 39), que reduce la poscarga y aumenta el volumen minuto cardíaco, potenciándose su eficacia cuando se asocia a vasodilatadores venosos (nitratos). La vasodilatación arterial es más marcada a nivel renal, esplácnica y coronaria, y mínima en la piel y las mucosas. El primer estudio de la Administración de Veteranos (V-HeFT I) demostró que, en pacientes

con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III y fracción de eyección inferior al 40% tratados con digoxina y diuréticos, la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida mejoraba los síntomas y reducía la mortalidad (36%) en comparación con placebo o prazosina, un antagonista de los receptores α-adrenérgicos. Sin embargo, el 35% de los pacientes abandonó el estudio por cefaleas. Recientemente, en el estudio A-HeFT *(African-American Heart Failure Trial)* se demostró que esta asociación, añadida al tratamiento estándar, reducía la mortalidad total y las hospitalizaciones en afroamericanos con insuficiencia cardíaca crónica. En la actualidad, la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida queda reservada para reducir la morbimortalidad en pacientes con intolerancia a IECA o ARA-II (por tos, hipotensión arterial o insuficiencia renal) o en los que éstos están contraindicados (hiperpotasemia, embarazo, historia de edema angioneurótico) y en los que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento estándar.

II. INHIBIDORES NEUROHUMORALES

1. Bloqueantes β-adrenérgicos

1.1. Efectos hemodinámicos

El aumento del tono simpático que aparece en respuesta a la disminución del volumen minuto cardíaco produce efectos nocivos sobre el miocardio, que aceleran la progresión de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente. La estimulación de los receptores β_1-adrenérgicos aumenta la contractilidad, la frecuencia (efecto proarrítmico) y las demandas miocárdicas de O_2, agravando la isquemia miocárdica; además, aumenta la liberación de renina y activa el SRAA. La estimulación de los receptores α-adrenérgicos produce vasoconstricción arteriolar, aumenta la poscarga y reduce aún más el volumen minuto. Además, la estimulación simpática induce hipertrofia y remodelado de la cavidad ventricular, aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y de radicales libres y ejerce una acción tóxica directa sobre el miocito cardíaco al aumentar la $[Ca]_i$ y acelerar el proceso de apoptosis de los cardiomiocitos. Todas estas acciones explican, como se ha mencionado en el capítulo anterior, por qué los agonistas β-adrenérgicos aumentan la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica estable (clase funcional II-IV, fracción de eyección inferior al 35%) tratados con un IECA, digoxina y diuréticos, la administración de **carvedilol, bisoprolol, metoprolol** y **nebivolol** mejora la sintomatología, la calidad de vida, la clase funcional y la situación hemodinámica (aumentan el volumen minuto cardíaco y la tolerancia al ejercicio) y disminuye las admisiones hospitalarias (totales, cardiovasculares y por insuficiencia cardíaca) y la mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Los β-bloqueantes también reducen la incidencia de taquiarritmias ventriculares graves y la muerte súbita cardíaca. Estos efectos son independientes de la edad, el sexo, la clase funcional, la fracción de eyección y la causa de la insuficiencia cardíaca. Además, en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, la adición de uno de estos β-bloqueantes reduce la mortalidad y la progresión de la insuficiencia cardíaca. Por todo ello, se debe asociar un bloqueante β-adrenérgico a un IECA en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, sintomática o no. En pacientes en clase funcional IV, su administración será realizada por un cardiólogo y siempre bajo estricta supervisión médica.

Los β-bloqueantes también son de elección en pacientes con disfunción ventricular sistólica posinfarto de miocardio, con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, en pacientes con hipertensión arterial, angina de esfuerzo resistente a opiáceos o taquiarritmias ventriculares y, por controlar la frecuencia ventricular, tanto en reposo como durante el ejercicio, en aquellos con taquiarritmias supraventriculares (p. ej., fibrilación auricular).

Los efectos beneficiosos de los β-bloqueantes podría explicarse por su capacidad para: *a)* bloquear la necrosis o apoptosis cardíaca producidas por las catecolaminas y que contribuyen a la progresión de la enfermedad; *b)* mejorar la función contráctil sistólica y diastólica, ya sea por su acción antiisquémica, por su capacidad para bloquear el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ producido por las catecolaminas o por su acción bradicardizante que aumenta el tiempo de perfusión coronaria diastólica; *c)* inhibir la activación neurohumoral, ya que el bloqueo de los β_1-adrenoceptores inhibe la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y el de los β_2 presinápticos la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos; *d)* prevenir el proceso de remodelado ventricular en el miocardio infartado; *e)* mejorar el metabolismo cardíaco al disminuir el consumo de ácidos grasos por el miocardio isquémico, y *f)* presentar propiedades antianginosas, antiarrítmicas, antihipertensoras y antiagregantes plaquetarias.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis muy bajas, que se irán aumentando bajo supervisión médica a intervalos de 2 semanas hasta alcanzar las dosis que aparecen en la tabla 36-2 o la dosis máxima tolerada por el paciente. Debe advertirse de que la mejoría de la sintomatología puede tardar 2 meses o más en aparecer y que en un 20-30% de los pacientes puede producirse un empeoramiento durante ese período de tiempo, caracterizado por disminución del volumen minuto, fatiga, cansancio, hipotensión arterial y signos de congestión (controlar el peso del paciente). Los signos de congestión pueden controlarse aumentando la dosis de diuréticos y la hipotensión arterial reduciendo la dosis de vasodilatadores; si tras ello persiste el empeoramiento, puede ser necesario reducir la dosis del β-bloqueante y, de forma excepcional, puede ser necesario suspender su administración.

Los β-bloqueantes están contraindicados en pacientes asmáticos o con bradicardia o hipotensión sintomáticas y se administrarán bajo control médico en los que hayan presentado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante los últimos 3 meses, bloqueo AV y persistencia de los signos de congestión (aumento de la presión yugular venosa, ascitis, edemas periféricos marcados). Se controlará la asociación del β-bloqueante con otros fármacos que producen bradicardia y bloqueo AV (p. ej., verapamilo, diltiazem, digoxina, amiodarona).

2. Péptido natriurético tipo B humano recombinante: nesiritida

El péptido natriurético tipo B (BNP) (32 aminoácidos) es sintetizado y liberado en respuesta al aumento de la presión y del volumen ventricular y sus concentraciones plasmáticas aumentan en pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertensión arterial, insuficiencia renal terminal, cirrosis y ascitis. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, los niveles de BNP son un excelente marcador de su evolución y de la efectividad del tratamiento.

La nesiritida interactúa con sus receptores A y B, estimula la actividad de la guanilil ciclasa particulada y aumenta los niveles celulares de GMPc. Produce vasodilatación arteriovenosa sistémica y coronaria, inhibe el tono simpático y el SRAA (inhibe la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares y de aldosterona en la zona glomerulosa del córtex adrenal) y ejerce acciones antiproliferativas en las células musculares lisas vasculares. También produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y constricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración; en los túbulos, inhibe la reabsorción de Na^+ y agua y aumenta la diuresis. En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, en clase funcional III-IV, la nesiritida (bolo de 2 µg/kg seguido de una infusión de 0,015-0,03 µg/kg/min) disminuye la sintomatología (disnea, fatiga) y la presión capilar pulmonar y aumenta el volumen minuto cardíaco.

La nesiritida presenta una semivida corta (15 min), ya que se degrada rápidamente por la endopeptidasa neutra o interactúa con receptores tipo C, que la internalizan en las células donde es degradada. Por ello, se administra en infusión intravenosa continua. No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal, pero sí es necesario aumentar la dosis en pacientes con ascitis o cirrosis.

Produce hipotensión arterial, taquicardia, cefaleas, náuseas y enrojecimiento facial, confusión, parestesias, somnolencia y dolor abdominal. Recientemente, se ha descrito que en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, la nesiritida podría empeorar la función renal y aumentar la mortalidad, lo que plantea dudas acerca de su utilidad clínica. Está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg), estenosis aórtica grave o insuficiencia hepática o renal grave.

III. FÁRMACOS DIURÉTICOS

En la insuficiencia cardíaca, la reducción del volumen minuto disminuye el flujo sanguíneo renal y activa el SRAA y el tono simpático, efectos que facilitan la retención hidrosalina (v. fig. 35-4). Esta retención aumenta la presión telediastólica ventricular izquierda, lo que por la ley de Frank-Starling permite al ventrículo, en un momento determinado, aumentar el volumen minuto. Sin embargo, este aumento de la presión telediastólica ventricular también incrementa las dimensiones cardíacas y la tensión de la pared ventricular, lo que impide que el volumen minuto siga aumentando, a la vez que produce congestión venosa y edemas periféricos.

Los diuréticos de asa, las tiazidas y los ahorradores de potasio (v. cap. 47) producen una pérdida neta de Na^+ y de agua del organismo y actúan directamente sobre el riñón. Es importante recordar que cada grupo de diuréticos actúa en una porción distinta de la nefrona, lo que explica por qué su combinación permite obtener efectos sinérgicos.

En la actualidad son los fármacos de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca, aguda o crónica, para reducir los síntomas secundarios a la retención hidrosalina sistémica o pulmonar (edemas periféricos, disnea, edema agudo de pulmón), produciendo una rápida mejoría clínica. Las dosificaciones de los diuréticos se exponen en la tabla 36-2.

1. Aplicaciones terapéuticas

1.1. Insuficiencia cardíaca aguda

Se utilizan diuréticos de asa por vía intravenosa, que actúan como vasodilatadores venosos, reduciendo en pocos minutos la presión telediastólica ventricular, las resistencias vasculares pulmonares y los signos de congestión, pulmonar y sistémica, incluso antes de que aparezca su acción diurética; el posterior efecto diurético disminuye la volemia y mantiene la reducción de las presiones telediastólica ventricular, de la aurícula derecha y capilar pulmonar. Estos efectos, además, disminuyen la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O_2 y aumentan el flujo sanguíneo subendocárdico. A las dosis habituales, los diuréticos no alteran la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el volumen minuto cardíaco, ya que la curva de función ventricular es plana (fig. 36-1), aunque si la diuresis es muy marcada y la presión telediastólica ventricular izquierda desciende por debajo de 12 mmHg, el volumen minuto puede disminuir. La combinación de un diurético de asa con dopamina, dobutamina o nitratos produce una respuesta hemodinámica mejor que la producida por los diuréticos de asa a dosis altas. Igualmente, la combinación de dosis bajas de tiazidas y espironolactona con diuréticos de asa es más efectiva y se tolera mejor que dosis altas de cualquiera de estos fármacos en monoterapia. La torasemida presenta una biodisponibilidad más alta (80-90%) que la de furosemida (40-60%), razón por la que su respuesta es más predecible.

Si se decide iniciar el tratamiento con una tiazida, debe recordarse que su acción diurética desaparece cuando la velocidad de filtración glomerular es menor de 30 mL/min, lo que limita su uso en pacientes con deterioro de la función renal importante. Las dosificaciones de los principales diuréticos se exponen en la tabla 36-2.

1.2. Insuficiencia cardíaca crónica

Las *tiazidas y los diuréticos de asa* son el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca sintomática, que cursa con retención hidrosalina, reduciendo rápidamente los signos de congestión pulmonar (disnea) o periférica (edemas), a la vez que producen una rápida mejoría de la clínica y de la tolerancia al ejercicio. Además, ambos diuréticos inhiben la progresión de la hipertensión a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en monoterapia no son capaces de controlar los síntomas, por lo que se administrarán siempre asociados a un IECA (o un ARA-II) y a un β-bloqueante; esto permite, ade-

más, reducir la dosis y los efectos indeseables de los diuréticos. Una vez controlada la retención hidrosalina, se debe reducir la dosis de diurético (o incluso suspender el tratamiento hasta que reaparezcan los signos de retención hidrosalina) con el fin de evitar una diuresis excesiva, sobre todo en pacientes con hipotensión, pobre perfusión renal o disfunción diastólica grave. Aunque no se dispone de ensayos clínicos controlados que hayan analizado de forma específica los efectos de tiazidas y diuréticos de asa sobre la mortalidad, el metaanálisis de 18 ensayos clínicos publicados entre 1966 y 1999, demostró que disminuían la mortalidad y las hospitalizaciones en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica.

Las tiazidas y los diuréticos del asa producen: *a)* alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia), que reducen también la eficacia de los diuréticos y facilitan la aparición de arritmias cardíacas y aumentan la mortalidad cardiovascular y arritmogénica del paciente con insuficiencia cardíaca; la hipopotasemia puede corregirse administrando suplementos de K^+ (20-60 mEq/día) o asociando un diurético ahorrador de potasio; *b)* una marcada activación neurohumoral (aumentan las concentraciones plasmáticas de renina, angiotensina II y noradrenalina); esta activación explica la resistencia a las acciones hemodinámicas y renales de los diuréticos y la potenciación de la acción vasodilatadora de los IECA y ARA-II en pacientes tratados con estos diuréticos, y *c)* alteraciones metabólicas (hiperglucemia, hiperuricemia, aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol LDL, alcalosis metabólica) y renales (pueden empeorar la función renal, como consecuencia de una excesiva depleción hidrosalina, que facilita la aparición de azotemia prerrenal).

Los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) son poco eficaces para disminuir la volemia, por lo que se asocian a diuréticos tiazídicos o de asa para incrementar su efecto natriurético y contrarrestar la hipopotasemia, la hipomagnesemia y el hiperaldosteronismo que estos diuréticos producen en el paciente con insuficiencia cardíaca. Su administración se realizará con precaución en pacientes que reciben fármacos que también producen retención de K^+ (IECA, ARA-II, AINE o suplementos de potasio), ya que aumentan el riesgo de producir una hiperpotasemia clínica. En la actualidad sólo se recomienda la administración de diuréticos ahorradores de potasio cuando persiste la hipopotasemia a pesar del tratamiento con un IECA (o un ARA-II) y dosis bajas de espironolactona y en pacientes que no toleran los antagonistas de la aldosterona.

2. Resistencia a los diuréticos

En pacientes con insuficiencia cardíaca la administración crónica de tiazidas y diuréticos de asa puede disminuir su eficacia como consecuencia de:

a) Mal seguimiento del tratamiento o que el paciente no restringe la ingesta de sal en la dieta. En estas circunstancias, para restaurar la diuresis debe reducirse la ingesta de sal a < 2 g/día, administrar el diurético por vía intravenosa o asociar diuréticos que actúan a distintos niveles de la nefrona (p. ej., diuréticos de asa y tiazidas), lo que permite obtener un efecto sinérgico.

b) Disminución del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular como consecuencia de la disminución del volumen minuto cardíaco; esto disminuye la cantidad de diurético que alcanza la luz tubular. De hecho, la eficacia de las tiazidas disminuye cuando la velocidad de filtración glomerular disminuye por debajo de 30 mL/min. En estas circunstancias se deben utilizar diuréticos del asa por vía intravenosa o se puede recurrir, en medio hospitalario, a la infusión intravenosa de dobutamina, que aumenta el volumen minuto, el flujo sanguíneo renal y la respuesta diurética. En ocasiones, los vasodilatadores utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca disminuyen la presión arterial y la perfusión renal, efectos que serían responsables de la menor eficacia del diurético.

c) Reducción excesiva de Na^+ y de la volemia, como consecuencia de una excesiva diuresis. En estos pacientes es necesario reducir o suprimir la dosis del diurético. En pacientes con hiponatremia por dilución está indicada la restricción de líquidos a 1-2 L/día.

d) Menor absorción oral del diurético, secundaria al edema de pared intestinal. Esto obliga a incrementar la dosis o la frecuencia de administración del diurético, a su administración por vía intravenosa o a la combinación de distintos tipos de diuréticos.

e) Aumento compensador en la reabsorción de Na^+ en la nefrona distal.

f) Administración de de fármacos nefrotóxicos. Los AINE, que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras y antagonizan, en mayor o menor grado, la acción de los diuréticos de asa y producen efectos nefrotóxicos.

IV. ESQUEMA GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

La Sociedad Europea de Cardiología ha publicado las guías de actuación terapéutica en pacientes con disfunción ventricular asintomática o con insuficiencia cardíaca crónica asociada a disfunción sistólica. En la tabla 36-3 se muestra cómo se deben utilizar los fármacos analizados en los capítulos 35 y 36 en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica asociada a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

V. VASOPRESORES

La adrenalina y la noradrenalina se utilizan para aumentar el volumen minuto y la perfusión tisular en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipotensión arterial (p. ej., choque cardiogénico). Presentan una semivida de 2-5 min, por lo que se administran en infusión por vía intravenosa en pacientes controlados desde el punto de vista hemodinámico.

La **adrenalina** es un agonista de los receptores α y β-adrenérgicos (v. cap. 16) que presenta potentes efectos inotrópicos positivos, vasoconstrictores, broncodilatadores e hiperglucemiantes. Se utiliza a la dosis de 0,05-0,5 μg/kg/min en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que presentan una

Tabla 36-3. Elección del tratamiento en la insuficiencia cardíaca crónica asociada a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

	IECA	ARA-II	Diuréticos	β-bloqueantes	Antagonistas de la aldosterona	Digoxina
Disfunción ventricular	Indicados	Si hay intolerancia a los IECA	No indicados	Postinfarto de miocardio	Infarto de miocardio reciente	Con fibrilación auricular
IC sintomática (NYHA II)	Indicados	Indicados con o sin un IECA	Indicados si hay retención hidrosalina	Indicados	Infarto de miocardio reciente	Con fibrilación auricular
Empeoramiento de la IC (NYHA III-IV)	Indicados	Indicados con o sin un IECA	Indicados, combinar diuréticos	Indicados (bajo control del cardiólogo)		En ritmo sinusal cuando han presentado una IC más grave
IC terminal (NYHA IV)	Indicados	Indicados con o sin un IECA	Indicados, combinar diuréticos	Indicados (bajo control del cardiólogo)	Indicados Indicados	Indicada Indicada

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IC, insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA, clasificación de la New York Heart Association.

hipotensión refractaria a dopamina. Durante la infusión puede aparecer taquicardia, bradicardia refleja, dolor anginoso, ansiedad, temblor, confusión, cefaleas, irritabilidad, vasoconstricción (esplácnica), hipertensión arterial y hemorragia cerebral. Está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica, arteriosclerosis cerebral, glaucoma de ángulo abierto o feocromocitoma y se administrará con precaución en pacientes con cardiopatías, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes, taquicardia o neurosis. Anestésicos generales (ciclopropano, halotano), antidepresivos tricíclicos, digoxina, levodopa y cocaína sensibilizan al miocardio a las acciones arritmogénicas de adrenalina y noradrenalina.

La **noradrenalina** es un agonista α y β-adrenérgico (v. capítulo 16) que produce efectos inotrópicos positivos y una marcada vasoconstricción arteriovenosa, pero menos taquicardia que la adrenalina. Durante la infusión puede aparecer vasoconstricción periférica (e incluso necrosis de piel y mucosas si se extravasa), palidez, mareos, temblor, taquiarritmias, bradicardia refleja, dificultad para respirar, ansiedad y aumenta las demandas miocárdicas de O_2. Su acción vasoconstrictora aumenta la poscarga, dificulta el vaciamiento del ventrículo y disminuye los flujos periféricos con riesgo de isquemia. Debe administrarse con precaución en pacientes con diabetes, hipertiroidismo, vasculopatías periféricas o trombosis vasculares. Se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca que persisten hipotensos (presión arterial sistólica inferior a 70 mmHg) tras la administración de dosis altas de dopamina y, asociada a dosis altas de dobutamina, en pacientes con choque séptico o cardiogénico (tras infarto de miocardio o rotura de músculo papilar o del septum). Dosis: 0,2 a 1,0 μg/kg/min.

VI. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR NORMAL

En el 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, la función sistólica es normal (fracción de eyección igual o mayor del 45-50%), pero presentan un fallo selectivo de la función diastólica, es decir, de la distensibilidad ventricular, que se asocia a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole. La insuficiencia cardíaca diastólica es más frecuente en ancianos, en mujeres y en pacientes con hipertensión arterial, hipertrofia cardíaca, diabetes y fibrilación auricular.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada implica, en primer lugar, identificar y corregir los factores precipitantes. En particular, mantener el ritmo sinusal (las taquiarritmias acortan la diástole y disminuyen el tiempo de llenado ventricular) siempre que sea posible, prevenir y/o revertir la hipertrofia y la fibrosis cardíacas y tratar la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o la diabetes. Aunque no disponemos de evidencia de que estos pacientes se beneficien de ningún tratamiento específico, éste podría realizarse utilizando:

a) Antagonistas del SRAA. Los IECA, los ARA-II o los antagonistas de la aldosterona mejoran la distensibilidad ventricular por sus efectos antihipertensivos y su capacidad para reducir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. En el estudio PEP-CHF *(Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure)* se demostró que el perindopril mejoraba los síntomas, la tolerancia al ejercicio y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y el estudio CHARM-Preservado que el candesartán reducía las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, así como la incidencia de diabetes de reciente comienzo, infarto de miocardio e ictus no fatales, aunque no modificaba la mortalidad.

b) Bloqueantes β-adrenérgicos, verapamilo y diltiazem. Estos fármacos mejoran la relajación ventricular ya que reducen la $[Ca^{2+}]_i$, la presión de llenado ventricular y la frecuencia cardíaca (aumentan el tiempo de llenado diastólico ventricular) y presentan propiedades antihipertensoras, antianginosas y antiarrítmicas. Estos fármacos son útiles en pacientes hipertensos, con angina de pecho, miocardiopatía hipertrófica o taquiarritmias supraventriculares.

c) Fármacos que reducen la presión telediastólica ventricular. Diuréticos y nitratos deben administrarse con precau-

ción para evitar una reducción excesiva de la precarga, ya que el ventrículo en estos pacientes es más rígido y requiere una presión de llenado superior a la normal para generar un volumen de eyección determinado.

Clásicamente, los inotrópicos positivos están contraindicados debido a que aumentan la $[Ca^{2+}]_i$, si bien se puede administrar digoxina si hay fibrilación auricular.

VII. NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

A pesar de la reducción de la morbimortalidad producida por los IECA, ARA-II, bloqueantes β-adrenérgicos o antagonistas de la aldosterona, el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha fallecido al cabo de 5 años. Esto indica que son necesarias nuevas estrategias terapéuticas para reducir o retrasar la evolución de la insuficiencia cardíaca que, en el momento actual, parecen centrarse en el desarrollo de nuevos inhibidores de la activación neurohumoral. Algunos de los fármacos en desarrollo en el momento actual se resumen en la tabla 36-1.

1. *Antagonistas de los receptores de la vasopresina*. La vasopresina es un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo, que se almacena en la hipófisis posterior, desde donde se libera en respuesta a diversos estímulos (p. ej., aumento de la osmolaridad plasmática, hipotensión, angiotensina II, noradrenalina) y participa en el control de la osmolaridad plasmática y de la natremia. La vasopresina actúa sobre dos tipos de receptores: V_1 (subtipos V_{1A} y V_{1B}) y V_2. La estimulación de los receptores V_{1A} produce vasoconstricción sistémica y coronaria, agregación plaquetaria y en el miocardio aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ y la síntesis de proteínas, facilitando la aparición de hipertrofia cardíaca. La estimulación de los receptores V_{1B} en la hipófisis anterior aumenta la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH). La estimulación de los receptores V_2 localizados en la superficie luminal de las células del túbulo colector induce la expresión de acuaporinas (tipo 2) y aumenta la reabsorción de H_2O a este nivel, produciendo un efecto antidiurético e hiponatremia por dilución (v. cap. 50). En la insuficiencia cardíaca aumentan las concentraciones plasmáticas de vasopresina, lo que podría contribuir a su progresión, ya que la estimulación de los receptores V_{1A} aumentaría la poscarga y la hipertrofia cardíaca y la de los receptores V_2 la volemia, la precarga y el estrés de la pared ventricular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca e hiponatremia los antagonistas de los receptores V_2 (tolvaptán y lixivaptán) o de los receptores receptores V_{1A} y V_2 (conivaptán) aumentan el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la diuresis con mínima pérdida de Na^+ y disminuyen la presión capilar pulmonar, la volemia, el peso corporal y los edemas, a la vez que normalizan la natremia. Sin embargo, no modifican la mortalidad. Durante el tratamiento aparecen mareos, hipotensión, estreñimiento y sed. Estos fármacos podrían ser de utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, edemas e hiponatremia hipervolémica que, con frecuencia, presentan resistencia a las tiazidas y diuréticos de asa.

2. *Antagonistas selectivos de los receptores A_1 de la adenosina*. La estimulación de los receptores A_1 produce vasoconstricción de la arteriola aferente del glomérulo, disminuye el flujo sanguíneo renal y aumenta la reabsorción de Na^+ en los túbulos proximales y distales. En pacientes con insuficiencia cardíaca, aclaramiento de creatinina reducido (20-80 mL/min) y sobrecarga de volumen tratados con diuréticos tiazídicos o de asa, los antagonistas de los receptores A_1 (KW-3902, BG9719) producen una vasodilatación selectiva de la arteriola aferente y aumentan el volumen y la excreción urinaria de Na^+. Sin embargo, se desconocen los efectos de estos fármacos sobre la activación neurohumoral y la mortalidad.

3. *Ularitida*. Es un derivado sintético de la urodilatina, un péptido natriurético auricular de 32 aminoácidos, producido por las células del túbulo distal renal y que no es inactivado por la endopeptidasa neutra. Se une a los receptores tipo A en la porción medular del túbulo colector, donde aumenta las concentraciones de GMPc y produce efectos natriuréticos; también produce efectos vasodilatadores. En estudios preliminares, la infusión intravenosa de ularitida (30 ng/kg/min) produce una mejoría clínica y hemodinámica en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero sus efectos son transitorios y se acompañan de una marcada reducción de la presión arterial.

4. *Inhibidores de la renina*. El **aliskirén** es un inhibidor de la renina activo por vía oral, con semivida prolongada (24 h), aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Muy recientemente, en el estudio ALOFT *(Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment)* se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca, case II-IV, hipertensos y con concentraciones plasmáticas de BNP superiores a 100 pg/mL, la adición de aliskirén al tratamiento estándar reducía la activación neurohumoral y era bien tolerado.

5. *Control de la anemia*. Aparece anemia en un 10-20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y se asocia a un mayor deterioro de la función hemodinámica y renal, menor tolerancia al ejercicio y peor pronóstico. En pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia, la administración subcutánea de eritropoyetinas humanas recombinantes (epopoyetina α, epopoyetina β) o de darbopoetina α aumenta las concentraciones de hemoglobina, la tolerancia al ejercicio y el volumen minuto, mejora la clase funcional, la sintomatología y la función renal y reduce el uso de diuréticos y las hospitalizaciones. Sin embargo, se desconocen su efecto sobre la mortalidad y su seguridad a largo plazo.

6. *Inhibidores de la HMG coenzima A reductasa*. En pacientes con cardiopatía isquémica, las estatinas (v. cap. 55) reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular, siendo estos efectos independientes de los valores basales de colesterol. En la actualidad, las estatinas se han convertido en un tratamiento adjunto al estándar en los pacientes con insuficiencia cardíaca, en particular en aquellos con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o dislipemias.

7. *Sildenafilo*. Este inhibidor de la fosfodiesterasa III ha sido aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria, situación que en muchos pacientes se acompaña de una depresión del ventrículo derecho (v. cap. 39). En pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica asociada aumenta la tolerancia al ejercicio y la fracción de eyección, aunque se desconocen sus efectos sobre la morbimortalidad.

8. *Nuevos inotrópicos positivos*. Incluimos dos grupos de fármacos (tabla 36-1): *a)* activadores de la miosina cardíaca, que actúan aumentando la actividad de la miosina ATPasa y la afinidad de esta proteína por la actina; estos fármacos no modifican la $[Ca^{2+}]_i$ y su efecto inotrópico positivo no disminuye en presencia de β-bloqueantes; *b)* **istaroxima** (PST-2744), inhibe la ATPasa dependiente de Na^+-K^+ del sarcolema y estimula la ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), por lo que muestra propiedades inotrópicas y lusitrópicas positivas, respectivamente. En pacientes con insuficiencia cardíaca produce una mejoría clínica y hemodinámica, pero no modifica la presión arterial o la frecuencia cardíaca y no produce efectos arritmogénicos. Produce estreñimiento, cefaleas, náuseas y dolor en el punto de inyección. Aunque no se dispone de estudios de morbimortalidad, la istaroxima representa un nuevo abordaje de la insuficiencia cardíaca sistólica y/o diastólica.

9. *Moduladores metabólicos*. El corazón es un órgano aeróbico en el que la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) depende del aporte continuo de O_2 por el flujo sanguíneo coronario. Para sintetizar ATP el corazón utiliza como sustratos los ácidos grasos (70-80%) y, en menor grado, glucosa (25-30%). Sin embargo, la β-oxidación de los ácidos grasos requiere un mayor consumo de O_2 por molécula de ATP sintetizada que cuando el ATP se genera a través de la vía glicolítica. En situaciones de isquemia disminuye el aporte de O_2 y la β-oxidación de los ácidos grasos produce catabolitos que inhiben la piruvato deshidrogeneasa, la enzima limitante de la oxidación de la glucosa; esto conduce a una acumulación de ácido láctico y protones en las células isquémicas, a la vez que disminuye la contractilidad cardíaca y aumenta la incidencia de arritmias. En estas circunstancias, la supresión de la β-oxidación de los ácidos grasos activa la piruvato deshidrogenasa y desplaza el metabolismo cardíaco hacia la glucosa, que requiere menos O_2 por molécula de ATP producida. Esto es lo que hacen un grupo de fármacos (v. cap. 40) a los que se engloba como moduladores metabólicos y que representan un nuevo abordaje del tratamiento de la insuficiencia cardíaca asociada a cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006;114:397-403.

Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1576-83.

Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, et al. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. Drugs. 2007;67:847-58.

Almenar Bonet L, Martínz-Dolz L. Péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2006;6(Supl F):15F-26F.

Anand I, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure benefits and hazards. Eur Heart J. 2001;3(Suppl G):G18.

Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2007;50:563-72.

Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27:2338-45.

Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:303-10.

Corti R, Burnett J Jr, Rouleau JL, et al. Vasopeptidase inhibitors. A new therapeutic concept in cardiovascular disease? Circulation. 2001;104:1856-62.

Cosin J, Cruz JM, De Teresa E, et al. Factores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca (I, II, III). Rev Esp Cardiol. 1996;49:239-52, 317-27 y 393-404.

Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82:149-58.

Gheorghiade M, De Luca L, Bonow RO. Neurohormonal inhibition in heart failure: insights from recent clinical trials. Am J Cardiol. 2005;96(Supl):3L-9L.

Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int. 2006;69:2124-30.

Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2002;39:463-70.

Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al. Vasopressin a new target for the treatment of heart failure. Am Heart J. 2003;146:9-18.

Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89-118.

López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004;25:1341-62.

López-Sendón J, Swedberg K, MacMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: the task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:1454-70.

López-Sendón J, Tamargo J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57:447-64.

Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the european society of cardiology. Eur Heart J. 2005;26:384-416.

Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-17.

Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. Circulation. 2005;111:1487-91.

Shin D, Brandimarte F, De Luca L, et al. Review of current and investigational pharmacological agents for acute heart failure. Am J Cardiol. 2007;99(Supl 2A):4-23.

Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovasc Res. 2004;61:663-70.

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:1115-40.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Lipid-lowering therapy with statins, a new approach to antiarrhythmic therapy. Pharmacol Ther. 2007;114:107-26.

Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation. 2006;113:2454-61.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al; African-american heart failure trial investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351:2049-57.

Teerlink JR. Overview of randomized clinical trials in acute heart failure syndromes. Am J Cardiol. 2005;96:59G-67G.

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777-81.

37 Fármacos antagonistas del calcio

F. Abad-Santos, D. Ochoa y A.G. García

1. Introducción

En 1962, Hass y Hartfelder observaron que el verapamilo, un derivado del espasmolítico papaverina, poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. Sin embargo, la nitroglicerina, otro potente vasodilatador coronario, carecía de esos efectos cardíacos. En 1967, Fleckenstein sugirió que tales efectos se debían a la inhibición del proceso de acoplamiento excitación-contracción, como consecuencia de la reducción de la entrada de Ca^{2+} desde el exterior hacia el interior del miocito cardíaco, a través de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. Hoy se conocen múltiples fármacos que, si bien gozan de un mecanismo de acción común, como es bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, a nivel cardíaco y en la fibra lisa vascular y no vascular, poseen estructuras químicas muy diversas (fig. 37-1). Estos fármacos se denominan bloqueadores de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de subtipo L, o simplemente antagonistas del calcio. Pertenecen a tres grupos fundamentales: las *1,4-dihidropiridinas,* cuyo cabeza de serie es el **nifedipino;** las *bencilalquilaminas,* cuyo prototipo es el **verapamilo,** y las *benzotiazepinas,* cuyo representante es el **diltiazem.** Existen otras entidades químicas, como las difenilpiperazinas (p. ej., la cinarizina y la flunarizina) y el bepridil (una diarilaminpropanolamina), que bloquean otros canales de Ca^{2+}, además de los L, y que no se analizarán en este capítulo.

No es correcto hablar hoy día de un antagonista del calcio sin matizar sus diferencias de otros. Esto es así porque los antagonistas del calcio poseen perfiles farmacológicos muy diversos. Además, se está identificando un número creciente de subtipos de canales de Ca^{2+} en distintas células excitables (tabla 37-1); esta heterogeneidad es explicable si se tiene en cuenta la gran variedad de funciones fisiológicas reguladas por el calcio. Por ello, no es de extrañar que tanto de estudios básicos como clínicos se deriven nuevas e interesantes diferencias entre los distintos fármacos del grupo. En este capítulo se identificarán estas diferencias y se resaltará su relevancia terapéutica.

2. Mecanismo de acción

2.1. Calcio como mensajero en los procesos de comunicación celular

Uno de los mensajeros intracelulares más ubicuos y con mayor protagonismo en los procesos de regulación celular es el Ca^{2+}, pues regula procesos tan variados como la fecundación del ovocito por el espermatozoide, el desarrollo embrionario, la coagulación de la sangre, la apoptosis, la muerte celular por isquemia tisular, la excitabilidad neuronal, el transporte axoplásmico, la liberación de hormonas y neurotransmisores, y la contracción de los músculos estriado, liso y cardíaco (v. cap. 3). Las indicaciones terapéuticas de los actuales antagonistas del calcio se basan en sus efectos sobre la homeostasia celular del calcio en los músculos liso vascular y estriado cardíaco.

A pesar de que las células se encuentran sumergidas en elevadas concentraciones de Ca^{2+}, los niveles del catión que se encuentran en el citosol de forma libre son extremadamente bajos: hay 10.000 veces más calcio en el exterior (10^{-3} M) que en el interior celular (10^{-7} M). A este elevado gradiente químico se suma el hecho de que el Ca^{2+}, cargado positivamente, es atraído hacia el interior celular por el ambiente eléctrico negativo que allí predomina. Las membranas celulares son barreras bilipídicas que no dejan pasar moléculas eléctricamente cargadas. Sólo cuando se excitan permiten el paso del Ca^{2+} a su interior; para ello, el catión utiliza sus propios canales de calcio dependientes del voltaje, que son proteínas que atraviesan la membrana celular y que al abrirse durante pocos milisegundos (ms) ponen los espacios extracelular e intracelular en contacto, dejando pasar sólo Ca^{2+}, y no otros iones monovalentes o divalentes (v. cap. 3, I, A, 1.2) (fig. 3-4). Aun cuando estos canales se abren de forma intermitente y durante cortos períodos de tiempo, el enorme gradiente eléctrico y químico empuja el catión hacia el interior celular, invadiendo el citosol en forma de oleadas que alcanzan su cresta en zonas adyacentes a la membrana celular, y que se extinguen, según penetra en el interior de la célula, cuando las organelas y las proteínas que fijan Ca^{2+} en el citosol lo secuestran de manera eficiente y rápida.

2.2. Multiplicidad de los canales de calcio

Es necesario conocer los múltiples tipos de canales de Ca^{2+} por los que el catión accede al interior celular para comprender cómo las células utilizan la entrada de Ca^{2+} para regular las distintas funciones biológicas en las que este mensajero intracelular está implicado. Esto debe servir, además, para desarrollar nuevas moléculas con potencialidad terapéutica, cuyo mecanismo de acción implique la regulación de la entrada del Ca^{2+} por sus distintas vías de acceso, en situaciones patológicas en las que exista una sobrecarga celular del

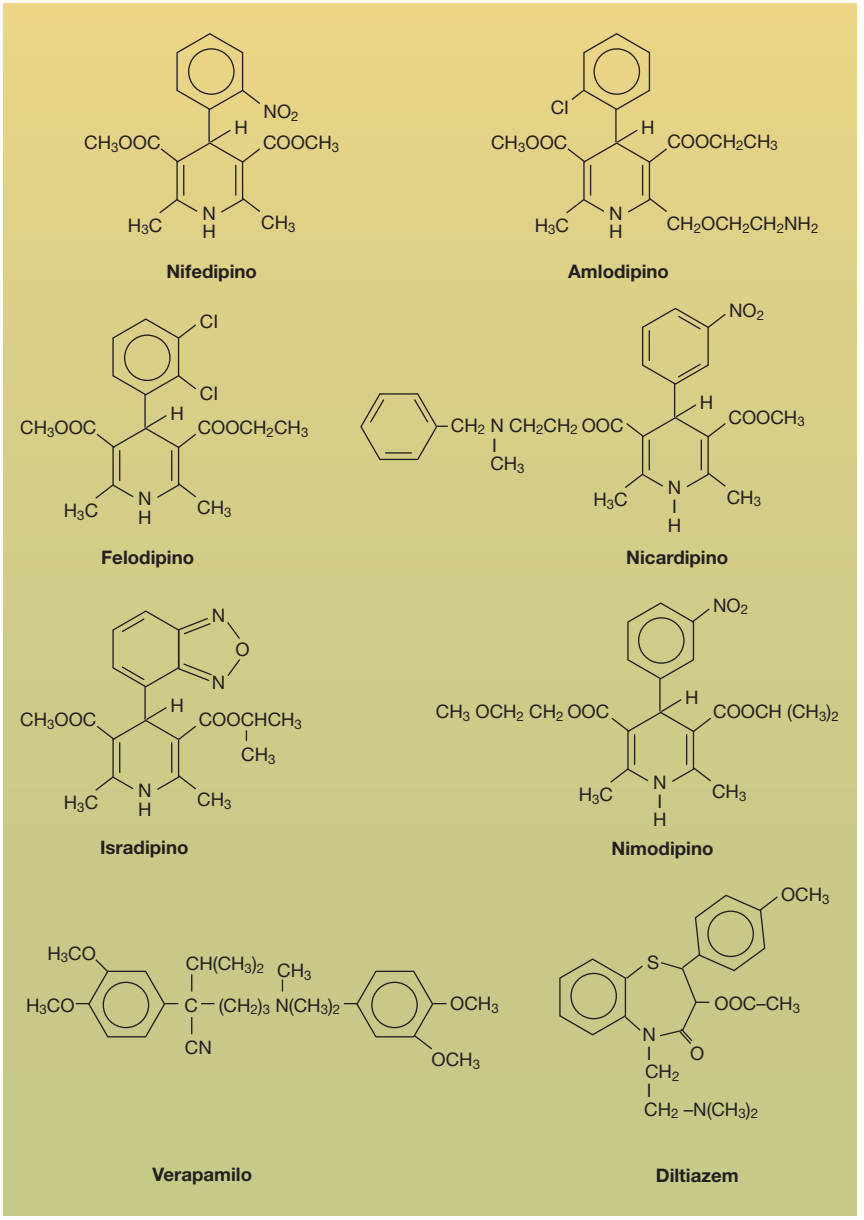


Figura 37-1. Estructura química de algunos antagonistas del calcio (bloqueadores de los canales de Ca^{2+} de subtipo L) representativos de los derivados de 1,4-dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, felodipino, nicardipino, isradipino y nimodipino), bencilalquilaminas (verapamilo) y benzotiazepinas (diltiazem).

catión. Las técnicas utilizadas para la identificación y el análisis de canales iónicos han sido muy diversas: radioligandos específicos, trasiegos de iones marcados, sondas fluorescentes, estudios funcionales y biología molecular. Sin embargo, gracias a las técnicas electrofisiológicas de *patch-clamp*, el avance experimentado en la última década en la catalogación y caracterización de decenas de canales iónicos en distintos sistemas celulares ha sido espectacular.

Con el uso de estas técnicas se han llegado a identificar hasta cinco subtipos de canales de Ca^{2+} que se denominan con las letras L, N, P/Q, T y R. La distinción entre estos canales se lleva a cabo sobre la base de sus propiedades cinéticas de apertura y cierre. Los canales de bajo umbral se activan a voltajes hiperpolarizados, más allá de los –50 mV; se abren en respuesta a pequeñas despolarizaciones desde potenciales de membrana muy negativos. Por el contrario, los de alto umbral exigen para su apertura fuertes despolarizaciones y comienzan a activarse entre –30 y –20 mV. La cinética de inactivación es también variable, y oscila entre τ muy baja (5-10 ms para canales T) y muy alta (> 200 ms en canales L

Tabla 37-1. Clasificación y ubicación celular de los canales de calcio dependientes de voltaje

Tipo de canal de calcio					
Nomenclatura nueva	**Nomenclatura tradicional**	**Tipo de corriente**	**Bloqueadores**	**Activadores**	**Localización tisular**
Cav 1.1	α_{1S}	L	Dihidropiridinas Diltiazem Verapamilo	BAY K 8644 FPL64176	Músculo esquelético
Cav 1.2	α_{1C}	L	Dihidropiridinas Diltiazem Verapamilo	BAY K 8644 FPL64176 PCA50941	Corazón Músculo liso Cerebro Hipófisis Médula adrenal
Cav 1.3	α_{1D}	L	Dihidropiridinas Calcicludina	BAY K 8644 FPL64176 PCA50941	Cerebro Páncreas Médula adrenal Cóclea Riñón Ovario
Cav 1.4	α_{1F}	L	Dihidropiridinas	BAY K 8644 FPL64176	Retina
Cav 2.1	α_{1A}	P/Q	ω-agatoxina IVA ω-conotoxina MVIIC ω-conotoxina MVIID		Cerebelo Hipófisis Cóclea Médula adrenal
Cav 2.2	α_{1B}	N	ω-conotoxina GVIA, ω-conotoxina MVIIA ziconotida		Cerebro Sistema nervioso periférico Médula adrenal
Cav 2.3	α_{1E}	R	SNX-482		Cerebro Cóclea Retina Corazón Hipófisis Médula adrenal
Cav 3.1	α_{1G}	T	Mibefradilo Amilorida		Cerebro Sistema nervioso periférico Médula adrenal
Cav 3.2	α_{1H}	T			Corazón Cerebro Riñón Hígado Médula adrenal
Cav 3.3	α_{1I}	T			Cerebro

Modificada de García et al., 2006.

o aún más alta para canales P y R). No obstante, los canales de Ca^{2+} se diferencian, sobre todo, gracias a su distinta sensibilidad a fármacos y toxinas con selectividad por uno u otro canal (tabla 37-1). Por ejemplo, los N se bloquean por ω-conotoxina GVIA, una toxina peptídica procedente del caracol marino *Conus geographus*, y los P/Q por ω-agatoxina IVA, una toxina peptídica extraída del veneno de la araña *Agelenopsis aperta*. Ambos tipos de canales se ubican sólo en neuronas. Los T y los L se encuentran en neuronas y en otras células, como miocitos cardíacos, células musculares lisas vasculares y no vasculares y células endocrinas. Los T se bloquean por amilorida, mibefradilo y flunarizina, y los L por el heterogéneo grupo de los actualmente denominados antagonistas del calcio, que son los que se estudian en este capítulo.

2.3. Mecanismos de bloqueo de los canales de Ca^{2+} del subtipo L

Los canales de Ca^{2+} del subtipo L son heterómeros formados por subunidades α_1, α_2, β, γ y ∂ (v. fig. 3-4). La subunidad α_1 contiene el poro iónico y los sitios de unión para los antagonistas del calcio. Parece que las demás subunidades ejercen funciones moduladoras sobre las cinéticas de apertura y cierre del poro iónico. Los efectos hemodinámicos de los antagonistas del calcio se deben al bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo L de corazón y vasos. Es curioso que el bloqueo de los canales L músculoesquelético y de células neurosecretoras no se traduzca, aparentemente, en efectos farmacológicos relevantes. Durante la fase 2 de cada poten-

cial de acción cardíaco (sístole) se abren los canales de calcio L, lo que ocasiona la entrada de Ca^{2+} extracelular al interior del miocito cardíaco, con la consiguiente movilización de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, el incremento de la concentración citosólica de Ca^{2+} y la contracción muscular. Durante la diástole, el Ca^{2+} se secuestra de nuevo en el retículo sarcoplásmico y se expulsa hacia el espacio extracelular mediante la bomba de Ca^{2+} y el intercambiador sodio/calcio del sarcolema (v. cap. 35 y fig. 37-2).

Para bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, los antagonistas del calcio presentan *dependencia del uso* y *dependencia del voltaje*. La dependencia del uso significa que cuantas más veces se abra el canal, mayor va a ser el bloqueo. Así, en particular para el caso del verapamilo y el diltiazem, el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} aumenta de forma marcada a frecuencias más rápidas. El bloqueo producido por las dihidropiridinas es mucho menos dependiente de la frecuencia. El otro aspecto interesante es la dependencia del voltaje. El potencial de membrana de las células musculares auriculares y ventriculares, y el de las fibras de Purkinje, es de –90 mV en situaciones normales; el potencial de membrana está mucho más despolarizado (alrededor de –60 mV) en las células de los nodos sinoauricular y auriculoventricular, así como en el miocardio isquémico y en el músculo liso vascular normal. El hecho de que los antagonistas del calcio bloqueen mejor los canales del subtipo L a potenciales más despolarizados (dependencia de voltaje) explica su mayor afinidad por las células musculares vasculares y por las células nodales. De ahí que estos fármacos puedan producir vasodilatación a concentraciones que apenas modifican la contractilidad miocárdica, la frecuencia sinusal o la conducción auriculoventricular. Además, el bloqueo dependiente de frecuencia y de voltaje explica que en pacientes con ritmo sinusal, el verapamilo y el diltiazem apenas depriman la conducción auriculoventricular, mientras que en pacientes con taquicardias de origen supraventricular o por reentrada intranodal la deprimen marcadamente (v. cap. 38).

3. Perfil farmacológico

3.1. Vasodilatación arterial selectiva

Como se ha señalado, la contracción de los pequeños vasos de resistencia es una función de las oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre en las células musculares

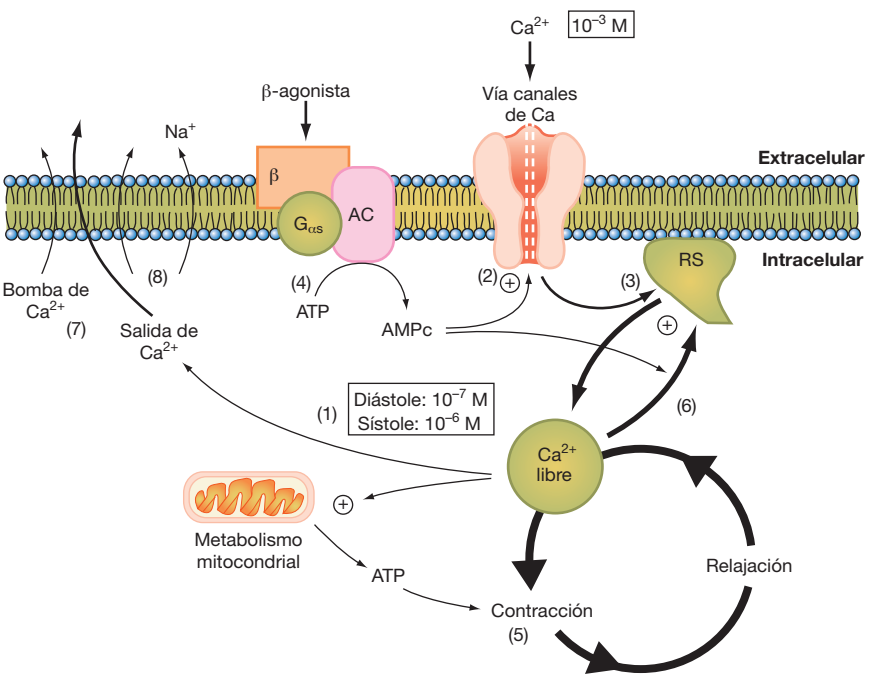


Figura 37-2. Homeostasia celular del Ca^{2+} en el miocito cardíaco. Durante la diástole, los niveles de Ca^{2+} libre en el citosol (1) son muy bajos (10^{-7} M). Durante la sístole se elevan 10-100 veces debido a dos mecanismos: entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular por los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del subtipo L (2), que permanecen abiertos en la meseta de cada potencial de acción, y liberación por este Ca^{2+} que penetra en la célula de más Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico (RS) (3). La activación de los β-adrenoceptores por las catecolaminas (4) aumenta el adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que incrementa aún más el tiempo de apertura de los canales de Ca^{2+} y la entrada del catión al citosol. Esta elevación transitoria del Ca^{2+} citosólico, junto con el trifosfato de adenosina (ATP) mitocondrial, constituye la señal que pone en marcha la contracción muscular durante la sístole (5). El corazón se relaja cuando el Ca^{2+} citosólico desciende como resultado del cierre de los canales de calcio L y del secuestro del calcio en el retículo sarcoplásmico (6), o de su expulsión al espacio extracelular por la bomba de Ca^{2+} (7) y el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (8). (Adaptada de Opie et al., 2005.)

lisas de la pared arteriolar. La señal vasoconstrictora consiste en una elevación del Ca^{2+} citosólico, a expensas de la entrada de Ca^{2+} en la célula a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje del subtipo L. Precisamente, estos canales son la diana específica de verapamilo, diltiazem y nifedipino, que, uniéndose a receptores acoplados a dichos canales, precipitan su cierre, el descenso de los niveles citosólicos de Ca^{2+} y la vasodilatación. Si bien el mecanismo de acción es común, la potencia vasodilatadora del nifedipino es mucho mayor que la del verapamilo, y la de éste es ligeramente mayor que la del diltiazem.

La vasodilatación es selectiva para los lechos arteriales, y se afectan poco los venosos y, por consiguiente, el retorno venoso y la precarga. Este hecho se demuestra de forma experimental con la administración intravenosa de nifedipino, que incrementa el flujo sanguíneo en el antebrazo, con escasos efectos sobre el retorno venoso. Esto sugiere una acción vasodilatadora selectiva sobre las pequeñas arterias de resistencia. Algo parecido ocurre con la administración oral de nifedipino, que incrementa el flujo sanguíneo periférico por vasodilatación arterial sin que se afecte el tono venoso. En consecuencia, se produce una disminución de las resistencias arteriolares periféricas y un descenso de la presión arterial. Desde el punto de vista cualitativo, las bencilalquilaminas y las benzotiazepinas producen efectos vasculares similares; desde el cuantitativo, el verapamilo y el diltiazem son entre 100 y 1.000 veces menos potentes vasodilatadores que las dihidropiridinas (tabla 37-2); sin embargo, todos producen efectos antihipertensores similares en la clínica y todos incrementan el flujo coronario. Sus efectos antihipertensores parecen incluso más importantes en ancianos. Además, un leve efecto natriurético evita la típica retención de fluido asociada al uso de medicaciones vasodilatadoras.

Tabla 37-2. Efecto de los antagonistas del calcio sobre la contractilidad y frecuencia cardíacas: selectividad vascular frente a cardíaca

Fármaco	Contractilidad	Frecuencia cardíaca	Selectividad vasos/corazón
Verapamilo	↓↓	↓↓	1
Diltiazem	↓↓	↓	1
Nifedipino[a]	↓	↑↑	10
Amlodipino	—	—	10
Nitrendipino	↓	↑	100
Nicardipino	—	↑	100
Isradipino	—	—	100
Felodipino	—	—	100
Nisoldipino	—	—	1.000

↑: aumento; ↓: disminución; —: sin cambios. La selectividad vascular frente a la cardíaca está basada en experimentos *in vitro,* realizados en tejidos animales y humanos, midiendo la potencia inotrópica negativa y vasodilatadora de los distintos compuestos.

[a]Nifedipino de liberación inmediata; con el nifedipino OROS no parece que se observe incremento de la frecuencia cardíaca.

Modificado de Messerli y McLoughlin, 1993 y de Opie et al., 2005.

3.2. Problema de la taquicardia refleja

El arco reflejo vasorregulador constituye una importante encrucijada que se modifica de manera distinta por los diferentes antagonistas del calcio. La caída brusca de las resistencias periféricas y de la presión arterial, provocada por las dihidropiridinas de acción rápida, no pasa inadvertida para el cerebro, cuyo centro vasomotor troncoencefálico activa la eferencia simpática y pone en marcha un doble mecanismo compensador: la vasoconstricción periférica y el incremento de la frecuencia y el gasto cardíacos. De ambos es responsable la noradrenalina que se libera desde las terminaciones nerviosas simpáticas que inervan el corazón y los vasos, ayudada en casos extremos por la noradrenalina y la adrenalina procedentes de las células cromafines de la médula suprarrenal. Entran en juego así las catecolaminas circulantes, tan eficientes para controlar la homeostasia cardiovascular, pero tan agresivas para el corazón y los vasos cuando sus niveles circulantes se incrementan con demasiada frecuencia o durante demasiado tiempo.

Puesto que son vasodilatadores más potentes y poseen menos acciones cardíacas, las dihidropiridinas activan más el reflejo vasorregulador que las benzotiazepinas y bencilalquilaminas. Por ello, el nifedipino produce una discreta taquicardia y un modesto incremento de la contractilidad miocárdica; si a ello se une la disminución de la poscarga, se comprende el incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno que se produce. Esta activación simpática refleja será tanto más acusada cuanto más bruscas sean las oscilaciones de la presión arterial que, lógicamente, dependerán de la velocidad de instauración y recuperación del bloqueo de los canales de Ca^{2+}. En este sentido, existen profundas diferencias incluso entre antagonistas del calcio del mismo grupo químico.

Consideremos dos ejemplos extremos, el nifedipino de liberación inmediata y el amlodipino. Ambos son derivados de 1,4-dihidropiridinas, pero mientras el nifedipino de liberación inmediata posee una semivida plasmática de 2,5 h tras su administración oral, la de amlodipino es de 35 a 50 h (v. apartado 4). Por ello, sus concentraciones plasmáticas y sus efectos hemodinámicos se incrementan a lo largo de los primeros 7-10 días de terapia. Al igual que el nifedipino, el amlodipino produce vasodilatación arterial periférica y coronaria, pero ocasiona menos taquicardia refleja, posiblemente porque su lenta absorción oral y su prolongada semivida evitan grandes picos y valles en las concentraciones plasmáticas del fármaco durante las 24 h del día. Se ha sugerido que algunos antagonistas del calcio bloquearían el ionóforo del receptor nicotínico, limitando así la liberación adrenomedular de catecolaminas en situaciones de estrés. Esta idea se ha reforzado recientemente con estudios preclínicos que demuestran una disminución de la liberación de catecolaminas por bloqueo del canal receptor nicotínico por el diltiazem, así como por estudios clínicos que demuestran una caída de los niveles circulantes de catecolaminas en pacientes tratados con diltiazem y amlodipino.

3.3. Efectos directos sobre el corazón

El ciclo cardíaco está controlado por oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre, que se incrementa du-

rante la sístole y disminuye durante la diástole. El incremento de Ca^{2+} citosólico se debe a la apertura de un canal de calcio del subtipo L. El Ca^{2+} extracelular, que penetra en el miocito por este canal, produce la rápida liberación de más Ca^{2+}, almacenado en el retículo sarcoplásmico, generando así una señal que pone en marcha la maquinaria contráctil (figura 37-2). Además, el Ca^{2+} que entra por canales L es fundamental también para la génesis del potencial de acción en el nodo sinusal y para regular la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular. Como en los vasos, todos los antagonistas del calcio reconocen los canales L del corazón y, en consecuencia, los bloquean, pero no todos lo hacen con la misma afinidad y de la misma manera, y existen notables diferencias entre ellos.

Los antagonistas del calcio poseen efectos cronotrópico (disminución de la frecuencia cardiaca), dromotrópico (disminución de la conducción auriculoventricular) e inotrópico (reducción de la fuerza de contracción del miocardio) negativos. Estos efectos se ejercen de modo directo sobre el corazón y se contrarrestan, en parte, por la activación simpática refleja, vía catecolaminas. Sin embargo, los efectos cardíacos son distintos para cada fármaco. A dosis clínicas, el nifedipino no afecta a la conducción auriculoventricular ni al nodo sinusal. Sin embargo, el verapamilo y el diltiazem aminoran la velocidad de disparo del marcapasos y enlentecen la conducción auriculoventricular, dos propiedades que constituyen la base de su indicación en el tratamiento de arritmias supraventriculares. Las diferencias entre dihidropiridinas, bencilalquilaminas y benzodiazepinas se deben, probablemente, al distinto grado de dependencia de uso de cada uno de estos subgrupos de antagonistas del calcio (v. apartado 2.3). El nifedipino no muestra esta dependencia de uso, pero el verapamilo, y en menor proporción también el diltiazem, incrementan su capacidad de bloqueo del canal L conforme aumenta la frecuencia cardíaca.

El hecho de que los antagonistas del calcio de los tres subgrupos bloqueen ambos canales de Ca^{2+} de tipo L, los cardíacos y los vasculares, merece una última consideración. Si bien es verdad que afectan al corazón y los vasos, también es cierto que las dihidropiridinas son más vasodilatadoras y las bencilalquilaminas y las benzotiazepinas más cardiodepresoras. Por ejemplo, la administración intravenosa de verapamilo disminuye la presión arterial sin que se produzca taquicardia refleja, que se neutraliza por el efecto cronotrópico negativo directo que el fármaco posee sobre el corazón. Es decir, el verapamilo afecta por igual a los vasos y el corazón. Su efecto inotrópico negativo se contrarresta parcialmente por la disminución de la poscarga (debida a la caída de las resistencias vasculares periféricas) y por el incremento del tono adrenérgico. Por ello, en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva, el trabajo cardíaco no se ve afectado y el rendimiento del corazón incluso puede incrementarse, sobre todo si existe una situación isquémica que lo deteriore. Sin embargo, el verapamilo intravenoso puede disminuir marcadamente la contractilidad y la función ventricular izquierda. Como en el caso de la vía intravenosa, la administración oral de verapamilo reduce las resistencias vasculares periféricas; pero al contrario de la vía intravenosa, el verapamilo oral no modifica la frecuencia cardíaca. Su efecto antianginoso se explica por la reducción de la demanda de oxígeno por el corazón.

Por vía intravenosa, el diltiazem produce una importante reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial, que ocasiona un incremento reflejo de la frecuencia y gasto cardíacos. A continuación, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de los valores iniciales debido a los efectos directos cronotrópico-negativos del fármaco. Asimismo, la administración oral del diltiazem produce un descenso prolongado de la frecuencia cardíaca y la presión arterial media. El efecto inotrópico negativo del diltiazem es más modesto que el del verapamilo.

3.4. Selectividad tisular

Al contrario de las bencilalquilaminas y de las benzotiazepinas, las dihidropiridinas poseen una marcada selectividad por los vasos, en comparación con el corazón. El menos vasoselectivo, nifedipino, produce una importante vasodilatación a dosis que apenas afectan al corazón; de ahí la taquicardia refleja secundaria a la administración de nifedipino de liberación inmediata. Disponemos hoy en la clínica de otras dihidropiridinas de segunda y tercera generación con pocos (nitrendipino, nicardipino y amlodipino) o nulos (isradipino, nisoldipino y felodipino) efectos directos sobre el corazón. La selectividad por los vasos de algunas de estas dihidropiridinas es hasta 1.000 veces mayor que por el corazón (tabla 37-2) y, curiosamente, producen menor taquicardia refleja secundaria a la vasodilatación.

Los efectos vasodilatadores de los antagonistas del calcio difieren notablemente según el lecho vascular que se considere. La vasodilatación es especialmente acusada en las arterias coronarias, en el músculo esquelético y menos en los vasos renales, gastrointestinales y cerebrales. Dilatan tanto las grandes ramas como los pequeños vasos de resistencia coronaria. Estos efectos están muy bien documentados, tanto en humanos como en animales, y son muy relevantes para el tratamiento de la angina. En lo que concierne a la circulación cerebral, se ha demostrado que el nimodipino, a pesar de la existencia de potentes sistemas autorreguladores, incrementa el flujo cerebral al tiempo que disminuye la presión arterial sistémica. Aunque esta selectividad cerebral de nimodipino ha sido puesta en duda por algunos autores, que sugieren efectos hemodinámicos similares para todos los derivados de dihidropiridinas, el hecho es que el nimodipino puede disminuir las secuelas neurológicas secundarias a una hemorragia subaracnoidea. Este efecto se atribuye a una disminución del espasmo de los vasos cerebrales, responsable de dicho episodio (v. cap. 34).

Las nuevas dihidropiridinas de tercera generación, **manidipino, nilvadipino, benidipino** y **efonidipino,** pueden tener efecto nefroprotector, posiblemente porque además de bloquear los canales de calcio tipo L (vasodilatación de la arteriola aferente) también bloquean los de tipo T (vasodilatación de la arteriola eferente).

4. Características farmacocinéticas

En la tabla 37-3 se resumen las constantes cinéticas de los distintos antagonistas del calcio. Dadas las implicaciones

Tabla 37-3. Parámetros farmacocinéticos más importantes de algunos antagonistas del calcio

	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Semivida de eliminación (h)	Aclaramiento (mL/min/kg)	Excreción urinaria sin metabolizar (%)	Intervalo normal de dosificación (h)
Nifedipino	50	96	0,78	1,8[a]	7,0	0	8[b]
Verapamilo	Oral: 22 Sublingual: 35	90	5	4,0[a]	15	< 3	8[b]
Diltiazem	38	78	3,3	4,4	12	< 4	6-8[b]
Amlodipino	74	93	16	39[a]	5,9	10	24
Felodipino	15	99,6	10	14[a]	12	< 1	24
Nicardipino	18	98-99,5	1,1	1,3[a]	10,4	< 1	8
Nimodipino	10	98	1,7	1,1	19	< 1	4-8
Nitrendipino	11	98	3,8	4	21	< 1	12-24
Isradipino	19	97	4	8[a]	10	0	12-24

[a] Aumenta en ancianos y cirrosis hepática.
[b] Cada 24 h con formulaciones de liberación retardada.
Adaptado de Goodman & Gilman's, 2006 (citado en Michel, 2006).

de estas constantes en sus efectos clínicos, es preciso ponderar la influencia de la cinética sobre los cambios hemodinámicos que estos fármacos producen.

El fármaco dihidropiridínico nifedipino se absorbe por vía oral con gran rapidez, alcanza su $C_{máx}$ en 20-45 min y presenta una semivida de eliminación de 3 h. Por vía sublingual, la absorción es aún más rápida. Experimenta un extenso efecto de primer paso hepático. El efecto hipotensor comienza a los 20 min (5 min por vía sublingual) y perdura 4-6 h, lo que obliga a administrarlo tres o cuatro veces al día. El descenso excesivamente brusco de la presión que puede reducir la perfusión coronaria, las rápidas y frecuentes oscilaciones que desencadenan efectos reflejos contraproducentes, sobre todo en hipertensos con isquemia coronaria, y la frecuencia de tomas al día que hacen difícil el cumplimiento terapéutico promovieron el desarrollo de formas galénicas de nifedipino más favorables y la síntesis de nuevas dihidropiridinas con cinética más controlable. El nifedipino de liberación prolongada provoca picos plasmáticos posdosis menos pronunciados, pero las oscilaciones son demasiado grandes y, aunque la semivida de eliminación es más prolongada, hay que administrarlo dos o tres veces al día. El preparado galénico OROS (*Oral Release Osmotic System,* también conocido como GITS, de *gastrointestinal therapeutic system)* es una cápsula oral de nifedipino que proporciona concentraciones plasmáticas constantes durante 24 h; así, 20 mg de nifedipino de liberación prolongada produce picos de hasta 200 µg/L y valles de 25 µg/L, mientras que 60 mg de la fórmula OROS producen concentraciones mantenidas de 30-40 µg/L durante las 24 h (fig. 37-3).

Las nuevas dihidropiridinas de segunda generación (isradipino, felodipino, amlodipino, nisoldipino y nitrendipino) muestran mejor perfil farmacocinético. El amlodipino se absorbe lentamente por vía oral, y alcanza picos plasmáticos a las 6-12 h. Su semivida es, con diferencia, la más prolongada de las dihidropiridinas: 35-48 h. La disminución de su aclaramiento en el anciano requiere una reducción de la dosis. Se une al mismo sitio que el nifedipino en el canal de Ca^{2+} de tipo L, pero su cinética de asociación y disociación son mucho más lentas. Todo ello contribuye a que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo.

La idea original que motivó el desarrollo del felodipino fue incrementar su selectividad vascular con respecto al nimodipino. Tanto el felodipino como el isradipino, el nisoldipino y el nitrendipino poseen semividas de eliminación intermedias, mientras que el nicardipino y el nimodipino presentan una acción más breve.

El verapamilo por vía oral se absorbe casi por completo, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hí-

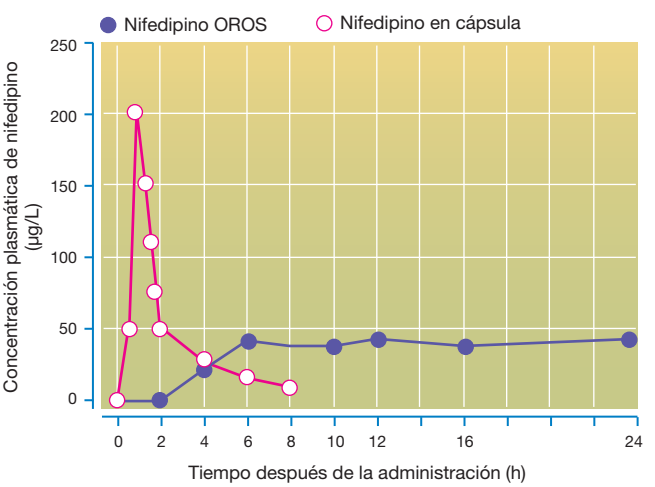


Figura 37-3. Evolución de las concentraciones plasmáticas de nifedipino tras su administración en forma de una cápsula de liberación rápida o de un comprimido de tipo OROS. (Adaptada de Brogden y McTavish, 1995.)

gado, con lo que su biodisponibilidad es del 10-20%. Su metabolito activo, el norverapamilo, se forma en el hígado con rapidez y, al igual que el verapamilo, se elimina por el riñón en el 75%. La semivida del verapamilo es de 3-7 h, pero aumenta de forma significativa durante su administración crónica. Su amplia variabilidad farmacocinética obliga a un ajuste de dosis de manera individualizada en cada paciente hipertenso. Los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal o hepática requieren dosis menores. Existen fórmulas galénicas de liberación lenta que permiten administrar 240-360 mg una sola vez al día.

El diltiazem se absorbe por vía oral en más del 90%, pero su primer paso hepático reduce la biodisponibilidad al 45%. La acción hipotensora comienza a los 15-30 min y alcanza su acmé a las 1-2 h. Su semivida de eliminación es de 4-7 h, y se debe administrar cada 6-8 h para obtener un efecto hipotensor estable. Se excreta por el riñón en una proporción sustancialmente más baja que el nifedipino y el verapamilo (35%); el resto se elimina por vía digestiva. La preparación galénica de liberación lenta permite una dosificación de una o dos veces al día.

5. Reacciones adversas

En la tabla 37-4 se resume la incidencia de efectos adversos de los antagonistas del calcio, que varía de forma considerable según el tipo de fármaco. Así, el nifedipino de liberación rápida produce efectos típicos de una vasodilatación pronunciada en el 10% de los pacientes (cefalea, rubor facial, mareos o edema periférico). Estos efectos son considerablemente menores con las formulaciones de nifedipino de liberación lenta y con las dihidropiridinas de segunda generación, con una vida media más prolongada y concentraciones plasmáticas más estables.

Al inhibir el esfínter esofágico, los antagonistas del calcio, sin distinción de clase, pueden ocasionar reflujo gastroesofágico. Por inhibir la fibra lisa intestinal (cuya motilidad está asociada a la activación de canales L), los antagonistas del calcio producen estreñimiento, sobre todo el verapamilo (en un 30% de los pacientes tratados). El nifedipino de liberación rápida puede ocasionar taquicardia refleja, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno, lo que puede precipitar un cuadro de angina en pacientes con riesgo coronario. El verapamilo y el diltiazem pueden producir bradicardia (acción directa sobre el nodo sinusal); su asociación con β-bloqueantes puede provocar hasta un paro del nodo sinusal.

El verapamilo y el diltiazem están contraindicados en los trastornos de la conducción auriculoventricular y en la taquicardia ventricular y deben evitarse en la insuficiencia cardíaca porque pueden deprimir aún más la función del corazón y causar un deterioro clínicamente significativo. Las dihidropiridinas no se deberían utilizar en la angina inestable.

6. Interacciones farmacológicas

El verapamilo inhibe la glucoproteína P, por lo que incrementa un 35-70% las concentraciones de digoxina; en consecuencia, la dosis del digitálico debe reducirse hasta el 50% en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal que toman verapamilo, o bien sustituirlo por otros antagonistas del calcio. El verapamilo reduce el efecto de primer paso hepático de propranolol y metoprolol, y compite con ellos por su unión a proteínas plasmáticas, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Algo parecido ocurre con el diltiazem y el propranolol. Asimismo, el nifedipino incrementa los niveles circulantes de quinidina y fenitoína, y el verapamilo los de teofilina y carmabazepina.

Los antagonistas del calcio más cardiodepresores (verapamilo y diltiazem) potencian el efecto inotrópico negativo de β-bloqueantes, disopiramida y quinidina, así como la depresión de la conducción auriculoventricular producida por β-bloqueantes y digitálicos. La asociación de β-bloqueantes cardiodepresores con antagonistas del calcio no es aconsejable, pues se incrementa el riesgo de disminución de la contractilidad miocárdica, de bradicardia, de bloqueos auriculoventricular, de hipotensión, de disnea y de insuficiencia cardíaca. Esto es especialmente cierto en pacientes con una fracción de eyección inferior al 40%. Las dihidropiridinas

Tabla 37-4. Incidencia de los efectos adversos más destacados de algunos antagonistas del calcio (%)

	Sofocos	Cefaleas	Palpitaciones	Mareos	Estreñimiento	Edema maleolar	Provocación de angina
Amlodipino 10 mg	3	< Placebo	4	2	0	10	0
Diltiazem (acción corta)	0-3	4-9	0	6-7	4	6-10	0
Felodipino 10 mg (liberación lenta)	5	4	1	4	0	14	0
Nifedipino (liberación rápida)	6-25	3-34	Bajo-25	12	0	6	Bajo-14
Nifedipino OROS (liberación lenta)	0-4	6	0	4	1	10-30	0
Verapamilo	<1	< Placebo	0	5	12	0	0

Adaptado de Opie et al., 2005.

más vasoselectivas de tipo nisoldipino no presentarían, en principio, estos inconvenientes.

7. Aplicaciones terapéuticas

Dada la ubicuidad del calcio como mensajero intracelular, los antagonistas del calcio gozan de indicaciones terapéuticas crecientes:

a) Angina de pecho. Sus efectos antianginosos se deben a la vasodilatación coronaria y la prevención de la vasoconstricción coronaria secundaria al ejercicio, así como a la reducción de la poscarga por disminución de la presión arterial. Además, en el caso del verapamilo y el diltiazem, pero no en el de las dihidropiridinas, se produce un enlentecimiento de la frecuencia sinusal, una disminución de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y un efecto inotrópico negativo, con la consiguiente disminución de la demanda miocárdica de oxígeno. El espasmo coronario es una importante causa de la angina en respuesta al frío o a la hiperventilación, así como en la angina variante de Prinzmetal. Los antagonistas del calcio previenen dicho espasmo en estas situaciones (v. cap. 40).

b) Hipertensión arterial: riesgo cardiovascular a largo plazo. Todos los antagonistas del calcio comercializados han demostrado disminuir la presión arterial cuando se administran en tratamiento oral a largo plazo y a las dosis recomendadas. La mayoría son fármacos de acción prolongada o están disponibles en formulaciones de liberación sostenida, por lo que se pueden administrar una sola vez al día. En la actualidad se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, aunque durante mucho tiempo se han recomendado sólo si estaba contraindicada la utilización de diuréticos o β-bloqueantes.

La utilización de los antagonistas del calcio está avalada por numerosos y recientes estudios clínicos, bien diseñados, como son: el estudio STONE *(Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly),* en el que se incluyó a 1.632 pacientes hipertensos con edades comprendidas entre 60 y 79 años a los que se asignó, de forma aleatorizada, nifedipino de liberación prolongada o placebo; el estudio Syst-China *(Systolic Hypertension in China)* que incluyó a 2.394 pacientes mayores de 60 años con hipertensión arterial sistólica, a los que se administró de forma aleatorizada nitrendipino 10-40 mg/día (asociado o no a hidroclorotiazida y captopril) o placebo; el Syst-Eur *(Multicenter Trial of Treatment of Systolic Hypertension in the Elderly),* que también evaluó el nitrendipino en 4.695 pacientes mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada; el estudio STOP-Hypertension-2 *(Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2),* que incluyó a 6.614 pacientes mayores de 70 años que fueron tratados con un antagonista del calcio (felodipino o isradipino), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un diurético o β-bloqueante; el estudio NORDIL *(Nordic Diltiazem Study)* que incluyó a un total de 10.881 pacientes con hipertensión arterial diastólica, con edades comprendidas entre los 50 y los 74 años; el estudio INSIGHT *(International Nifedipine GITS Study),* con 6.321 pacientes de 55 a 80 años, en el que se comparó nifedipino OROS con diuréticos; el estudio INVEST *(International Verapamil SR/Trandolapril Study),* con 22.576 pacientes con hipertensión y cardiopatía coronaria; el estudio ALLHAT *(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial),* que evaluó amlodipino en 42.418 pacientes; el estudio ASCOT-BPLA *(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm),* en el que se comparó el amlodipino con el atenolol en 19.257 pacientes con factores de riesgo cardiovascular. La eficacia también se ha confirmado en varios metaanálisis.

A la vista de los resultados de los últimos metaanálisis, los antagonistas del calcio serían más eficaces que otros fármacos antihipertensores para la prevención de los accidentes cerebrovasculares agudos, pero no para la prevención del infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca congestiva.

c) Otras enfermedades vasculares. La acción vasodilatadora resulta útil para prevenir el espasmo en ciertas vasculopatías periféricas (p. ej., enfermedad de Raynaud y tromboangitis obliterante; v. cap. 40) y en el espasmo reflejo tras hemorragia subaracnoidea (en particular el nimodipino; v. cap. 34). La hiporreactividad vascular que producen es también utilizable en el tratamiento de las migrañas, con carácter preventivo (v. cap. 20).

d) Arritmias cardíacas. Los efectos antiarrítmicos del verapamilo y el diltiazem en la taquicardia supraventricular se explican por la inhibición del nodo auriculoventricular. El nifedipino y las otras dihidropiridinas no son eficaces (v. cap. 38).

Otras indicaciones cardiovasculares son la miocardiopatía hipertrófica, ciertos casos de hipertensión pulmonar primaria, ictus agudo isquémico, profilaxis y tratamiento de la migraña, y nefroprotección. La insuficiencia cardíaca con fondo hipertensivo e isquémico coronario podría ser otra indicación de los antagonistas del calcio. Naturalmente, los más cardiodepresores (nifedipino, verapamilo y diltiazem) están contraindicados. Los más vasodilatadores selectivos (nisoldipino, isradipino y felodipino) podrían ser más seguros. Se están realizando ensayos clínicos para confirmar o descartar esta interesante indicación.

e) Protección renal. Poseen un efecto protector de la función renal, por lo que están encontrando indicaciones en nefropatías y en la insuficiencia renal secundaria al uso de radiocontrastes, ciclosporina y aminoglucósidos, así como en la del trasplante renal.

f) Otras indicaciones. Puesto que el Ca^{2+} es causante del acoplamiento excitación-contracción en todos los músculos del organismo y los antagonistas del calcio bloquean también los canales de tipo L y la entrada de calcio en el músculo liso de otros órganos, pueden ser útiles, aunque sus resultados son muy variables y a veces escasos, en espasmos de los tractos digestivo, biliar, uterino, bronquial y uretral. Se pueden utilizar en la acalasia y en espasmos esofágicos (v. capítulo 43), que cursan con disfagia y dolor retroesternal; en la incontinencia urinaria y enuresis nocturna; en la vejiga irritable y adenoma de próstata, que cursan con hiperreactividad del detrusor. También pueden ser útiles para prevenir el parto prematuro o tratar la dismenorrea.

8. Posología

Tomando como base su acción hipotensora, la dosificación de los antagonistas del calcio ha de ser ajustada a la respuesta de cada paciente. Con respecto al nifedipino de liberación retardada, se emplea la dosis de 20 mg cada 8 h; en fórmula OROS, 60 mg una vez al día. El amlodipino, el felodipino y el nitrendipino se administran para la hipertensión leve moderada en monoterapia inicial a la dosis de 2,5-5 mg una vez al día (eficacia del 56%); 5-10 mg/día incrementan su eficacia hasta el 73%, consiguiéndose el control adecuado durante las 24 h. El nisoldipino y el isradipino se administran a la dosis de 2,5-5 mg dos veces al día. El verapamilo y el diltiazem de liberación rápida se administran a la dosis de 60-120 mg tres veces al día; la fórmula galénica de liberación retardada se emplea a la dosis de 180-360 mg una vez al día.

9. Promotores del calcio

Existe un derivado del nifedipino, conocido con las siglas BayK8644, que retrasa el cierre de los canales de Ca^{2+} del subtipo L, en vez de acelerarlo, como hacían todas las dihidropiridinas conocidas hasta entonces. En consecuencia, el BayK8644 abrió la puerta a un nuevo grupo de fármacos que, por incrementar la entrada de Ca^{2+} en células excitables (promotores del calcio), producían un potente efecto inotrópico positivo y una poderosa vasoconstricción. Se ha demostrado que el BayK8644 posee también efectos en células no cardiovasculares dotadas de canales L y favorece el acoplamiento excitación-secreción, promoviendo la liberación de catecolaminas. *A priori,* un promotor del calcio podría tener indicaciones en la insuficiencia cardíaca (efecto inotrópico positivo) y en cuadros graves de hipotensión, *shock* o migraña (efecto vasoconstrictor). Sin embargo, el riesgo de precipitar un cuadro de isquemia miocárdica por producir vasoconstricción coronaria frenó el desarrollo clínico del BayK8644. Más recientemente han surgido otros promotores del calcio con escasos efectos vasoconstrictores coronarios, que sin embargo producen vasoconstricción periférica y un efecto inotrópico positivo más moderado; dos de ellos son el PCA50941 y el BayK5959.

10. Canales de calcio de tipo no L

Como ya se ha indicado (v. apartado 1), los canales de Ca^{2+} que expresan diversas células excitables son de varios subtipos; de ellos, los L son la diana de los antagonistas del calcio clínicamente útiles que se analizan en este capítulo. Pero los canales N, P y Q controlan la entrada de Ca^{2+} en diversas neuronas centrales y periféricas, modulando, entre otras funciones, la liberación de diversos neurotransmisores excitadores e inhibidores. En la tabla 37-1 se indican algunas sustancias bloqueadoras de dichos canales, aunque todas ellas son de carácter peptídico. Pero existe gran interés por encontrar moléculas no peptídicas por su más fácil manejo. Si estas moléculas son capaces de limitar o favorecer la liberación de uno u otro neurotransmisor (p. ej., glutamato, noradrenalina, serotonina, sustancia P, opioides endógenos, acetilcolina y GABA) en determinadas áreas cerebrales o de la médula espinal, podrían mejorar una determinada función o ejercer un efecto neuroprotector. Algunas de las enfermedades diana de estos fármacos potenciales serían el ictus, las enfermedades de Parkinson o Alzheimer, epilepsias, demencias, depresión o ansiedad y dolor crónico.

Ha cobrado gran interés el desarrollo de bloqueantes de los canales del Ca^{2+} tipo N, por su implicación en la transmisión del dolor, en especial del dolor crónico y sus formas asociadas (alodinia, hiperalgesia) que son muy características del dolor neuropático. La **ziconotida** es la forma sintética de la toxina peptídica de 25 aminoácidos obtenida de *Conus magus,* la MVIIA (tabla 37-1). Se comporta como antagonista específico de un canal de Ca^{2+} tipo N que codifica la subunidad α_{1B}. Entre otras funciones, este canal parece participar en la transmisión nerviosa asociada a la transmisión del dolor, en especial el de carácter crónico y neuropático; se encuentra altamente localizado en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal.

La ziconotida es mucho más potente que la morfina en su acción antinociceptiva, demostrada en diversas pruebas experimentales de dolor persistente, postoperatorio y neuropático. En ensayos clínicos ha mostrado eficacia por vía intratecal en la neuralgia postherpética, síndrome de miembro fantasma, dolor neuropático en infecciones por el VIH y dolor de origen espástico. Por vía intravenosa puede producir hipotensión ortostática debida a bloqueo del simpático. Por vía intratecal puede producir nistagmo, sedación, confusión, alucinaciones auditivas y visuales, agitación y conductas anómalas, desorientación y falta de respuesta a estímulos. No produce tolerancia, dependencia ni depresión respiratoria.

Tras la infusión intratecal, la ziconotida se distribuye por el líquido cefalorraquídeo (LCR) con un aclaramiento de 0,38 mL/min, similar a la velocidad de recambio del LCR. Para evitar los efectos secundarios, se recomienda iniciar con una dosis baja (2,4 µg/día) e ir aumentándola lentamente según necesidad a razón de 2,4 µg/día (no más de dos veces por semana), hasta llegar a un máximo de 21,6 µg/día. La ziconotida se ha convertido en un analgésico valioso que puede ser utilizado en el tratamiento agudo y crónico de dolores intensos rebeldes o resistentes a los opioides.

El **mibefradil** se introdujo en clínica como bloqueador de los canales T, para tratar la hipertensión, pero sus numerosas interacciones hepáticas motivaron su retirada. Es preciso conseguir nuevos fármacos bloqueadores de canales T si consideramos que regulan la frecuencia de descarga de potenciales de acción en las neuronas, el corazón y quizá también en los pequeños vasos. Los fármacos bloqueadores T podrían tener funciones de normalización de ritmos neuronales o cardíacos alterados.

BIBLIOGRAFÍA

Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long acting and short acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Lancet. 1997;349:594-8.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97.

Brogden RN, McTavish D. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. Drugs. 1995;50:495-512.

Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a lon acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000;356:366-72.

Burges RA. Review of the pharmacology of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(Supl A):S1-S5.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.

Epstein M. Calcium antagonists: still appropriate as first line antihypertensive agents. Am J Hypertens. 1996;9:110-21.

Fleckenstein A. History of calcium antagonists. Circ Res. 1983;52(Supl I):3-16.

Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation. 1995;92:1236-331.

Gandía L, Casado LF, López MG, García AG. Separation of two pathways for calcium entry into chromaffin cells. Br J Pharmacol. 1991;103:1073-8.

García AG, Gandía L, López MG, Montiel C. Calcium channels for exocytosis: functional modulation with toxins. En: Botana LM, editor. Seafood and freshwater toxins. Basilea: Marcel Dekker, Inc.; 2000. p. 91-124.

García AG, García de Diego AM, Gandía L, Borges R, García-Sancho J. Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. Physiol Rev. 2006;86:1093-131.

García AG, Sala F, Reig JA, et al. Dihydropyridine BayK8644 activates chromaffin cell calcium channels. Nature. 1984;309:69-71.

Gong L, Zhang W, Zhu J, et al. Shanghai trial of niedipine in the elderly (STONE). J Hypertens. 1996;14:1237-45.

Hansen JF. Secondary prevention with calcium antagonists after acute myocardial infarction. Drugs. 1992;44(Supl 1):33-43.

Hansson L, Linholm LH, Ekbom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The swedish trial in old patients with hipertension-2 study. Lancet. 1999;354:1751-6.

Hansson L, Hedner T, Lun-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and ,-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Lancet. 2000;356:359-65.

Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. BMJ. 1989;229:1187-92.

Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonists treatment, sympathetic activity and platelet function. Eur Heart J. 1997;18(Supl A):A36-A50.

Klotz U. Ziconotide —a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain— a short review. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006;44:478-83.

Leenen FHH, Furney A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. Am J Cardiol. 1996;78:203-7.

Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic hipertension in China (syst-China) collaborative group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens. 1998;16:1823-9.

Messerli FH. Cardioprotection. Not all calcium antagonists are created equal. Am J Cardiol. 1990;66:855-6.

Messerli FH, McLoughlin M. Calcium channel antagonists: What do they offer? Drug Ther Bull. 1993;April:19-26.

Michel T. Treatment of myocardial ischemia. En: Brunton LL, Lazo JS y Parker KL, editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 11.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2006. p. 823-44.

Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Muiesan ML, Castellano M, Beschi M. Adrenergic activity and left ventricular function during treatment of essential hypertension with calcium antagonists. Am J Cardiol. 1986;57:44-9.

Neher E. Ion channels for communication between and within cells. Science. 1991;256:498-502.

Neal B, MacMahon S, Chapman N, et al. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood presure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet. 2000;356:1995.

Olivera BM, Miljanich G, Ramachandran J, Adams ME. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the ˆ-conotoxins and ˆ-agatoxins. Annu Rev Biochem. 1994;63:823-67.

Opie LH. Bloqueantes de los canales de calcio (antagonistas del calcio). En: Opie LH, Gersh BJ, editores. Fármacos para el corazón. 6.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2005. p. 50-79.

Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Haulik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. J Am Geriatr Soc. 1995;43:1191-7.

Pahor M, Ptsaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with other first line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2000;356:1949-54.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The Internacional Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290:2805-16.

Priego J, Gonzalez-Morales MA, Cillero FJ, et al. PCA50941, a novel Ca^{2+} channel agonist. Eur J Pharmacol. 1993;243:25-34.

Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA. 1995;274:620-5.

Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. Drugs. 2005;65(Suppl 2):1-10.

Schramm M, Thomas G, Towart R, Franckowiak G. Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{2+} channels. Nature. 1983;303:535-7.

Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. N Engl J Med. 1990;322:1350-6.

Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006;8:53-6.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet. 1997;350:757-64.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet. 2001;358:1305-15.

Turnbull F. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003;362:1527-35.

Zuanetti G, Latini R, Avanzini F, et al. Trends and determinants of calcium antagonist usage after acute myocardial infarction (The GISSI experience). Am J Cardiol. 1996;78:153-7.

Zwieten PA van. Protective effects of calcium antagonists in different organs and tissues. Am Heart J. 1993;125:566-71.

38 Fármacos antiarrítmicos

J. Tamargo y C. Valenzuela

http://booksmedicos.org

INTRODUCCIÓN

Las arritmias cardíacas representan una de las primeras causas de morbimortalidad y aparecen con frecuencia asociadas a patologías muy prevalentes (p. ej., cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial). Su repercusión clínica y hemodinámica es muy variable, desde cuadros asintomáticos, que no precisan tratamiento, hasta las arritmias que producen síntomas, incluso en reposo, y obligan a un tratamiento agresivo por el riesgo de que puedan degenerar en fibrilación ventricular y en la muerte súbita del paciente.

Los fármacos antiarrítmicos forman un grupo muy heterogéneo de sustancias que suprimen y/o previenen las alteraciones del ritmo cardíaco a concentraciones a las que no ejercen efectos adversos sobre el latido sinusal normalmente propagado. El tratamiento con fármacos antiarrítmicos tiene dos objetivos: *a)* aliviar los síntomas del paciente (palpitaciones, fatiga, síncope) o sus complicaciones (embolias, insuficiencia cardíaca), lo que es posible conseguir tanto por suprimir o reducir la frecuencia de la arritmia como por prevenir su recurrencia, y *b)* prolongar la supervivencia y reducir el riesgo de muerte súbita. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados se ha demostrado que muchos fármacos antiarrítmicos no sólo son inefectivos para controlar el ritmo cardíaco, sino que pueden provocar la aparición de importantes reacciones adversas, cardíacas y extracardíacas y, en ocasiones, inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente. El riesgo de proarritmia potencialmente letal aumenta en tratamientos crónicos y en pacientes con cardiopatías estructurales, que son precisamente los que más deberían beneficiarse del tratamiento. Por ello, en muchos casos, la selección del fármaco antiarrítmico se realizará no sólo en relación con las características de la arritmia y la comorbilidad del paciente sino, sobre todo, con su perfil de seguridad. A pesar de todo, en la actualidad, estos fármacos se consideran el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias, aunque diversas estrategias eléctricas (desfibriladores implantables, marcapasos, ablación con catéter) y quirúrgicas pueden reemplazarlos en determinados grupos de pacientes.

Las alteraciones del ritmo cardíaco son el resultado de anomalías en: *a)* la génesis del impulso cardíaco *(alteraciones del automatismo)*, y *b)* la secuencia de activación del miocardio *(alteraciones de la conducción o reentrada)*. Estas anomalías pueden ser desencadenadas por cambios en los mecanismos iónicos responsables de la génesis de los potenciales de acción cardíacos o por alteraciones de tipo anatómico-funcional (p. ej., cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular o fibrosis). En este capítulo se explicarán los conceptos básicos de la electrofisiología cardíaca, los mecanismos desencadenantes de las arritmias cardíacas y, por último, la clasificación de los fármacos antiarrítmicos, sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, sus aplicaciones clínicas y su dosificación.

I. ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

1. Potencial de acción cardíaco

1.1. Potenciales de acción rápidos (dependientes de Na^+)

El potencial de acción cardíaco es el resultado de múltiples cambios secuenciales de la permeabilidad de la membrana a diversos iones (fig. 38-1). Las células musculares auriculares y ventriculares y del sistema especializado de conducción His-Purkinje presentan un potencial de reposo que oscila entre –80 y –90 mV. En estas células, la *fase 0* de rápida despolarización se debe a la activación de la corriente de entrada de Na^+ (I_{Na}), que desplaza el potencial de reposo hasta valores positivos (de +20 a +35 mV). Por tanto, la magnitud de la I_{Na} determina la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular. La activación de la I_{Na} es un proceso muy rápido, de tal forma que al cabo de 1 ms el canal de Na^+ pasa al estado inactivo, que no permite la entrada de iones Na^+ a través de él. Sin embargo, una pequeña proporción de los canales de Na^+ continúa abierto durante cientos de milisegundos después de haber sido activados, generando una corriente tardía de entrada de Na^+ (I_{NaL}), que contribuye al mantenimiento de la fase 2, o de meseta, del potencial de acción cardíaco.

A continuación tiene lugar la repolarización cardíaca, en la que se distinguen tres fases. La *fase 1*, de rápida repolarización, se debe a la inactivación de los canales de Na^+ y a la activación de dos corrientes de salida de K^+, la denominada transitoria (I_{to}) y la corriente rectificadora tardía de activación ultrarrápida (I_{Kur}). La fase 2, o de meseta, es la más característica de los potenciales de acción cardíacos, que, a diferencia de los generados en células nerviosas, dura más de 200 ms. Esta fase es la resultante de un equilibrio entre: *a)* dos corrientes de entrada, de Na^+ (I_{NaL}) y de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L (I_{CaL}), y *b)* tres corrientes de salida de K^+ rectificadoras tardías de activación ultrarrápida (I_{Kur}), rápida (I_{Kr}) y lenta (I_{Ks}) (fig. 38-1). Durante la *fase 3* la repolarización se acelera como consecuencia de la inactivación de las corrientes de entrada, lo que provoca el predominio de las corrientes repolarizantes de K^+, que ya se habían activado durante la fase 2 (I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}). Al final de la fase 3 se activa una corriente de salida de K^+ (I_{K1}), que presenta rectificación interna, es decir, que la corriente es máxima a nivel del potencial de

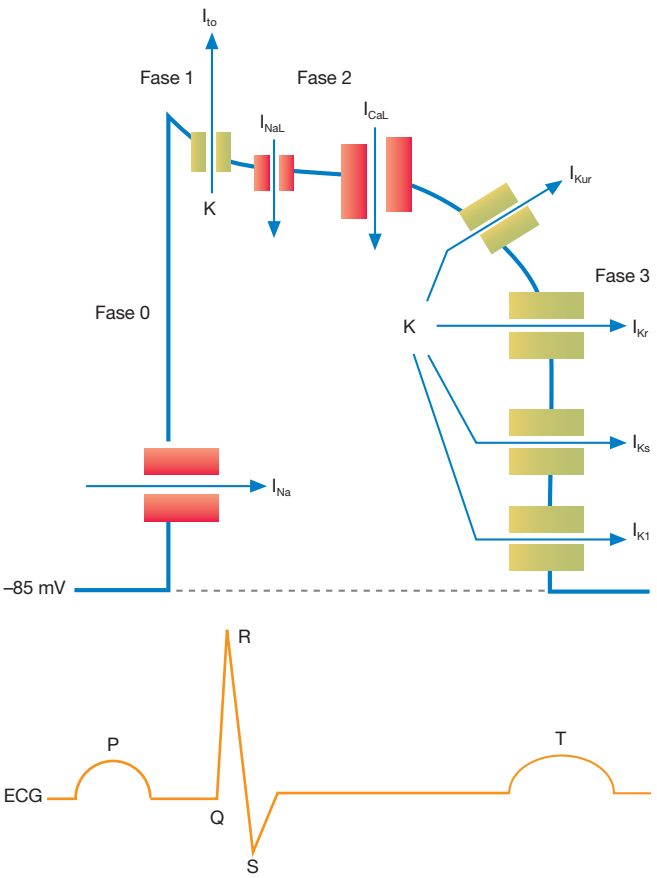


Figura 38-1. Fases del potencial de acción cardíaco dependiente de Na^+ y de las corrientes iónicas que lo generan. En la parte inferior de la figura se muestra un registro de un electrocardiograma (ECG) coincidiendo con las fases del potencial de acción ventricular.

reposo (–90 mV), pero desaparece a potenciales más despolarizados de –65 mV. Por ello, la I_{K1} participa tanto en la fase final de repolarización como en el mantenimiento del potencial de reposo.

La *fase 4* se inicia cuando el potencial de reposo de la célula alcanza de nuevo un valor de aproximadamente –85 mV y finaliza al comienzo del siguiente potencial de acción. En células musculares auriculares y ventriculares, que no son automáticas, esta fase es isoeléctrica y durante la misma se restituyen las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana gracias a la activación de la I_{K1}, la ATPasa-Na^+/K^+ (3 Na^+:2 K^+) y el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (3Na^+:1Ca^{2+}).

Existen otras dos corrientes de salida de K^+ que participan en la repolarización cardíaca. Una es la corriente activada por la acetilcolina o adenosina ($I_{KAch/Ado}$) presente en la aurícula y en los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV); su activación acorta la duración del potencial de acción auricular, hiperpolariza el potencial de membrana y disminuye la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción a través del nodo AV. La otra es la corriente que se activa al disminuir la concentración intracelular de trifosfato de adenosina (ATP) ($I_{K,ATP}$), algo que sucede en situaciones de isquemia miocárdica. Su activación acorta también la duración del potencial de acción cardíaco.

El potencial de acción presenta marcadas diferencias morfológicas dependiendo del tejido cardíaco analizado (aurícula frente a ventrículo) o incluso dentro de un mismo tejido (endocardio frente a epicardio, músculo frente a células de Purkinje), lo que se ha atribuido a cambios en la expresión de los canales implicados en su génesis. Así, en la aurícula, I_{to} e I_{Kur} son las principales corrientes de K^+ causantes de la repolarización, mientras que en el ventrículo lo son la I_{Kr} y la I_{Ks}. A su vez, la I_{to} es mayor en la aurícula que en el ventrículo y en las células de Purkinje y epicárdicas que en las endocárdicas.

Las fases del potencial de acción cardíaco se corresponden con las del electrocardiograma (ECG) (fig. 38-1). Así, la fase 0 de despolarización del potencial de acción auricular se corresponde con la onda P y la del músculo ventricular con el complejo QRS. El intervalo PR refleja la velocidad de conducción por el nodo AV, el complejo QRS la velocidad de conducción intraventricular y el intervalo QT la duración del potencial de acción ventricular.

1.2. Potenciales de acción lentos (dependientes de Ca^{2+})

Las células de los nodos SA y AV presentan un potencial de reposo comprendido entre –55 y –45 mV. A este nivel de potencial de membrana, la I_{Na} está totalmente inactivada, por lo que la fase 0 de los potenciales de acción se debe a la activación de la $I_{Ca,\,L}$. La activación de esta corriente es mucho más lenta que la de la I_{Na}, por lo que estos potenciales de acción se propagan muy lentamente (0,02-0,05 m/s). De ahí, la denominación de potenciales de acción lentos. La fase 2 se debe a un equilibrio entre la inactivación de la I_{CaL} y la activación de la I_{Kr}, y la fase 3, de rápida repolarización, a la activación de la I_{Kr}.

2. Automatismo

Todas las células cardíacas son excitables y responden a los estímulos eléctricos generando potenciales de acción y contrayéndose. Además, algunas células son capaces de autoexcitarse, generando de forma espontánea potenciales de acción, es decir, que presentan *actividad automática*. En condiciones fisiológicas sólo presentan actividad automática las células de los nodos SA y AV y del sistema His-Purkinje, pero no las células musculares auriculares y ventriculares.

Los potenciales de acción generados por las células automáticas presentan una fase 4 de lenta despolarización diastólica (fig. 38-2) que desplaza el nivel de potencial de membrana hacia el nivel de potencial umbral y cuando éste se alcanza, se genera un nuevo potencial de acción propagado. En la fase 4 de las células automáticas de los nodos SA y AV participan dos corrientes de entrada, la I_{CaL} y la activada por la hiperpolarización (I_f o corriente marcapaso), así como la actividad electrogénica del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Sin embargo, en la fase 4 de las células del sistema His-Purkinje participa la activación de la I_{Na}. El resultado final es la entrada de cargas positivas hacia el interior celular, que despolariza el potencial de membrana hasta que éste llega al potencial umbral y se genera un nuevo potencial de acción.

3. Mecanismos de las arritmias cardíacas

3.1. Alteraciones del automatismo

Se distinguen tres tipos de automatismo cardíaco:

a) Automatismo normal. La frecuencia de disparo de las células de los nodos SA y AV, así como del sistema especiali-

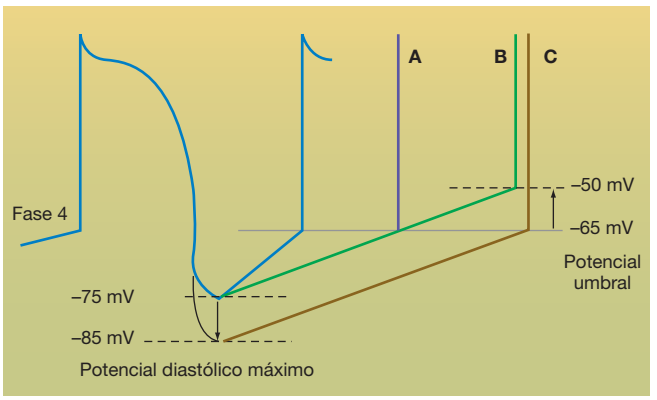


Figura 38-2. Representación esquemática de cómo los fármacos antiarrítmicos reducen el automatismo cardíaco: *A)* por reducir la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica; *B)* por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos, y *C)* por desplazar el potencial diastólico máximo hacia valores más negativos. Como consecuencia de cualquiera de estos tres efectos, el siguiente potencial de acción aparecerá más tarde.

zado de conducción de His-Purkinje depende del potencial diastólico máximo, del nivel de potencial umbral y de la pendiente de la fase 4 (fig. 38-2). En condiciones fisiológicas, los impulsos que parten del nodo SA se transmiten al resto del miocardio y, por su mayor frecuencia de disparo, impiden que el resto de las células automáticas *(marcapasos subsidiarios)* dirija el ritmo cardíaco. Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, puede ponerse de manifiesto la actividad de los marcapasos subsidiarios. Esto sucede cuando: *a)* disminuye la frecuencia de disparo del nodo SA (p. ej., bradicardia postinfarto de miocardio) o se bloquean los impulsos que en él se generan (p. ej., bloqueo AV), y *b)* la frecuencia de disparo de un determinado marcapasos subsidiario supera la del nodo SA. Cualquier situación que aumente la pendiente de la fase 4 (isquemia, hipopotasemia, estrés, digoxina, agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa III, metilxantinas, acidosis y distensión de la pared ventricular), despolarice el potencial de membrana (isquemia e hiperpotasemia) o disminuya el potencial umbral acelerará la frecuencia de disparo de una célula automática.

Por el contrario, aquellos fármacos o medidas que aplanen la pendiente de la fase 4 (fármacos antiarrítmicos y maniobras vagales) o desplacen el potencial diastólico máximo hacia valores más negativos (maniobras vagales y adenosina) o el potencial umbral hacia valores menos negativos (antiarrítmicos de los grupos I y IV), o que prolonguen la duración del potencial de acción cardíaco (antiarrítmicos del grupo III) disminuirán la frecuencia de disparo de las células automáticas. Puesto que la fase 0 de los potenciales de acción de las células de los nodos SA y AV se debe a la activación de la I_{CaL}, mientras que la de los potenciales de acción de las células del sistema de His-Purkinje se debe a la activación de la I_{Na}, los fármacos antiarrítmicos del grupo I, que inhiben de forma selectiva la I_{Na} sin afectar la I_{CaL}, inhibirán de forma selectiva el automatismo del sistema His-Purkinje. Por el contrario, los fármacos antiarrítmicos del grupo IV, que inhiben la I_{CaL}, reducirán de forma selectiva el automatismo de los nodos SA y AV, pero no el del sistema His-Purkinje.

b) Automatismo anormal. Aparece en cualquier célula cardíaca despolarizada por encima de –55 mV. A este nivel de potencial de membrana, la I_{Na} se encuentra inactivada, por lo que la fase 0 de estos potenciales de acción se debe a la activación de la I_{CaL}. Los fármacos (digitálicos y altas concentraciones de catecolaminas) o procesos patológicos (miocardiopatías, fibrosis, hiperpotasemia e isquemia) que despolarizan el potencial de membrana por encima de –55 mV facilitan la aparición espontánea de potenciales de acción (automatismo anormal), que se conducen lentamente (0,01-0,5 m/s), lo que facilita la aparición de arritmias por reentrada (v. más adelante). El automatismo anormal puede suprimirse con fármacos antiarrítmicos que bloquean los receptores β-adrenérgicos (tipo II) y la I_{CaL} (grupo IV), mientras que los antiarrítmicos de los grupos I y III son menos efectivos.

c) Actividad desencadenada. Se asocia a la aparición de despolarizaciones, que aparecen durante las fases 2 y 3 del potencial de acción, antes de que la célula se repolarice (pospotenciales tempranos) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (pospotenciales tardíos) (fig. 38-3).

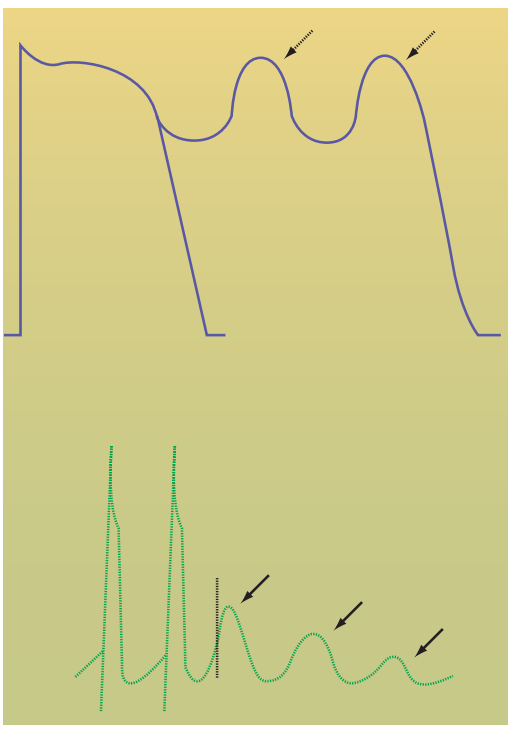


Figura 38-3. La parte superior muestra un registro de pospotenciales tempranos y la parte inferior muestra un registro de pospotenciales tardíos. Las *flechas* indican los pospotenciales.

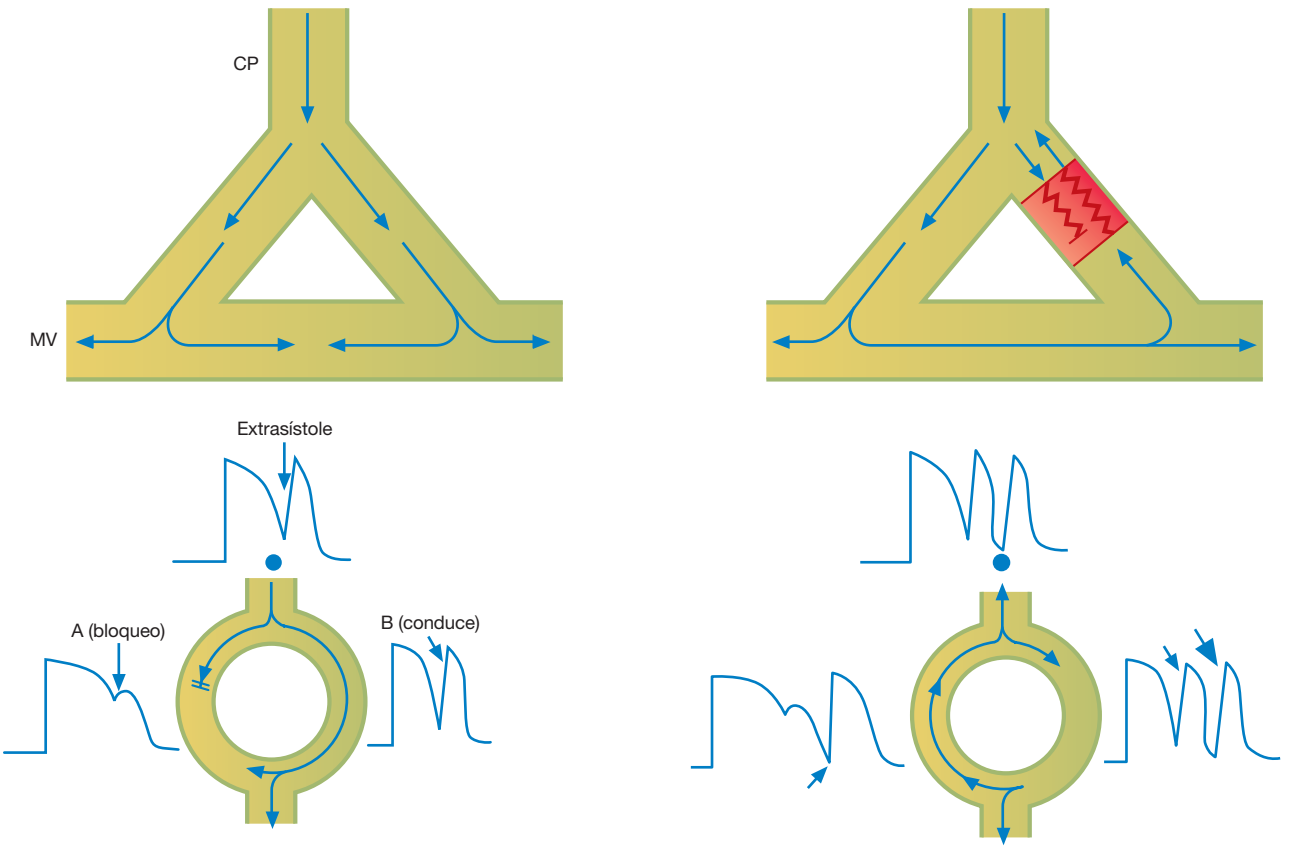


Figura 38-4. Representación esquemática de un circuito de reentrada. *Panel superior izquierdo:* muestra la conducción del impulso a través de una célula de Purkinje (CP) que se bifurca antes de contactar con el músculo ventricular (MV). *Panel derecho:* conducción del impulso cardíaco en presencia de un área de bloqueo unidireccional (zona rayada). Las *flechas* indican la propagación del impulso en ambas circunstancias. *Panel inferior:* reentrada en el miocardio isquémico en el que existen diferencias en la recuperación de la excitabilidad entre células cardíacas adyacentes. Un impulso prematuro (extrasístole) queda bloqueado en la fibra que presenta la duración más prolongada (A) y aún no ha recuperado su excitabilidad, pero excita aquella que presenta un potencial más corto y que ya es excitable (B). Desde ésta, el impulso ahora puede conducirse hacia la zona donde el impulso ha quedado bloqueado y si, cuando llega a este punto, la célula se ha repolarizado y ha recuperado su excitabilidad, se generará un nuevo potencial de acción que se conducirá hacia el punto donde se inició el circuito, completándose así el circuito de reentrada.

Los pospotenciales tempranos aparecen en presencia de bradicardia, hipopotasemia o de fármacos que prolongan la duración del potencial de acción (p. ej., tras la administración de antiarrítmicos de los grupos IA y III, y en pacientes con síndrome de QT largo congénito), y son los responsables de la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares potencialmente mortales, denominadas *torsades de pointes*. Los pospotenciales tempranos se generan por la activación de la I_{CaL} y se suprimen por antiarrítmicos de los grupos II y IV.

Los pospotenciales tardíos aparecen cuando aumenta la frecuencia cardíaca o la concentración de Ca^{2+} intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ (p. ej., intoxicación digitálica, catecolaminas, isquemia cardíaca). Estos pospotenciales podrían deberse a la activación de una corriente transitoria de entrada, posiblemente de Na^+ (I_{TI}), o a la activación del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Estos pospotenciales se suprimen por antiarrítmicos del grupo I (desplazan el potencial umbral a valores menos negativos impidiendo que la despolarización alcance el potencial umbral) y IV (reducen la $[Ca^{2+}]_i$), y por maniobras vagales.

3.2. Alteraciones en la conducción (reentrada)

En condiciones fisiológicas, el impulso cardíaco se genera en el nodo SA a la frecuencia de 60-90 latidos/min. Desde allí, el impulso se propaga a la velocidad de 0,3-1 m/s a las aurículas, atraviesa lentamente el nodo AV (0,01-0,5 m/s) y, a través del sistema His-Purkinje, invade rápidamente (1-4 m/s) ambos ventrículos, que se contraen de forma sincrónica. La lenta velocidad de conducción a través del nodo AV permite que la contracción auricular participe en el proceso de llenado ventricular antes de que los ventrículos se contraigan.

Sin embargo, en circunstancias patológicas, un impulso cardíaco puede excitar dos o más veces el miocardio; se habla entonces de reentrada del impulso cardíaco, que es el

principal mecanismo responsable de la aparición de las taquiarritmias clínicas.

Para que pueda producirse la reentrada del impulso cardíaco es necesario: *a)* la presencia de una *zona de bloqueo unidireccional*, que permite la propagación del impulso sólo en un sentido, y *b)* que la velocidad de conducción del impulso alrededor del circuito sea lo suficientemente lenta como para permitir que cuando el impulso alcance el punto donde quedó bloqueado, éste haya recuperado su excitabilidad, pueda ser reexcitado y el impulso continúe recirculando (fig. 38-4); es decir, que el período refractario en la zona de bloqueo unidireccional debe ser más corto que la velocidad de conducción a través del circuito de reentrada.

Por lo tanto, aquellos factores o fármacos que acortan la duración del período refractario (hipoxia, catecolaminas o acetilcolina) o que inducen la aparición de potenciales de acción que se conducen muy lentamente (tejidos isquémicos parcialmente despolarizados que generan potenciales dependientes de Ca^{2+}) facilitarán la aparición de arritmias por reentrada. Por el contrario, podremos suprimir la reentrada si: *a)* deprimimos la velocidad de conducción (inhibiendo la I_{Na} o la I_{CaL}), de tal forma que el área de bloqueo unidireccional se convierta en bidireccional, impidiéndose así la recirculación del impulso cardíaco; esto lo hacen los antiarrítmicos del grupo I en los tejidos que generan potenciales de acción dependientes de Na^+ y los del grupo IV en los que generan potenciales dependientes de Ca^{2+}; *b)* prolongamos la duración el potencial de acción en la zona proximal al área de bloqueo; esto lo hacen los fármacos que prolongan la duración del potencial de acción (grupos IA y III). Como consecuencia, el frente de onda de excitación encontrará un tejido en período refractario (inexcitable) que impediría la recirculación del impulso cardíaco.

En ocasiones, la reentrada puede ser consecuencia de diferencias en la recuperación de la excitabilidad entre fibras cardíacas adyacentes (fig. 38-4). En estas circunstancias, el impulso cardíaco podría quedar bloqueado en aquellas fibras que presentan un potencial de acción más prolongado (A) y conducirse a través de aquellas (B) que presentan un potencial de acción más corto y que ya han recuperado su excitabilidad. Desde B el impulso podría conducirse lentamente hacia la zona donde el impulso ha quedado bloqueado y si al llegar a este punto la célula se ha repolarizado y recuperado su excitabilidad, el impulso podrá seguir recirculando. Por lo tanto, aquellos factores que favorecen la dispersión de la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios cardíacos (isquemia, estimulación vagal, catecolaminas, digoxina, hiperpotasemia) facilitan la aparición de arritmias por reentrada. En estas circunstancias, el objetivo del tratamiento es hacer más homogénea la duración del potencial de acción entre células cardíacas adyacentes.

Uno de los ejemplos más típicos de reentrada es *el síndrome de Wolff-Parkinson-White* (WPW), en el que existe una vía accesoria de conexión entre las aurículas y los ventrículos (fig. 38-5). En estas condiciones, un impulso originado en el nodo SA invade la aurícula y puede pasar rápidamente por la vía accesoria a los ventrículos, desde donde puede invadir retrógradamente el nodo AV si éste no ha sido previamente excitado y pasar a las aurículas completándose así el circuito de reentrada. En los pacientes con taquiarritmias supraventriculares y síndrome de WPW, el mayor peligro es que la conducción de los impulsos auriculares por la vía accesoria produzca un aumento excesivo de la frecuencia ventricular que disminuya el volumen minuto y ponga en grave peligro la vida del paciente. El síndrome de WPW puede controlarse bloqueando el paso de impulsos a través del nodo AV, de la vía accesoria o de ambas (fig. 38-5).

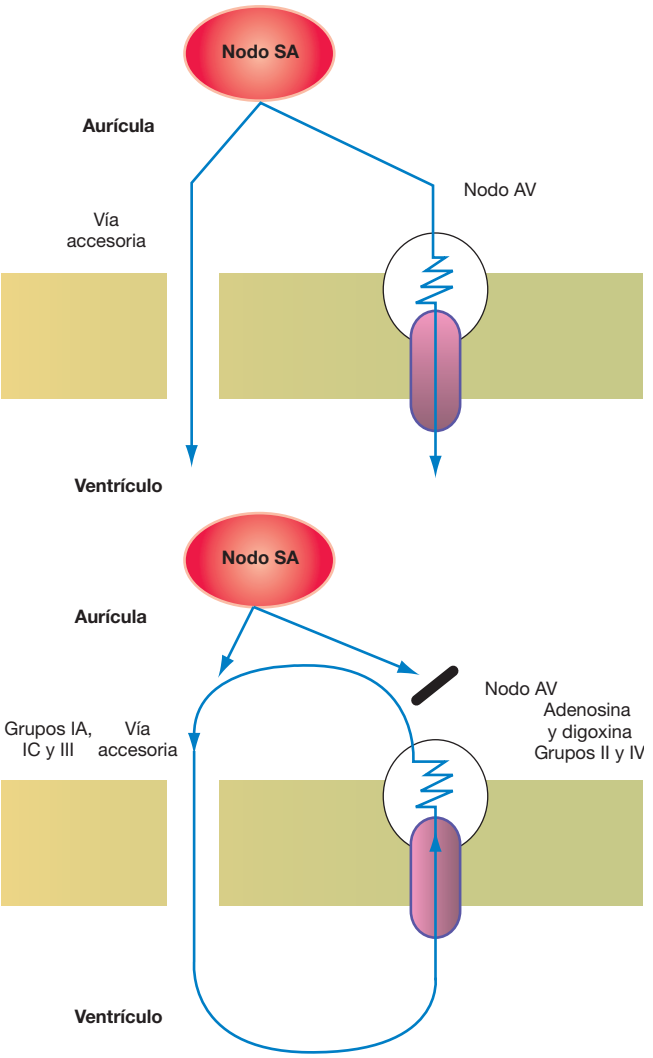


Figura 38-5. Representación esquemática de la reentrada del impulso cardíaco en pacientes con un síndrome de Wolff-Parkinson-White, que presentan una vía accesoria que comunica directamente las aurículas con los ventrículos. *Panel superior:* conducción del impulso cardíaco a través del nodo AV y de la vía accesoria. *Panel inferior:* circuito de reentrada en el que el área de bloqueo unidireccional es el nodo AV y la vía accesoria sirve como ruta alternativa para que el impulso penetre retrógradamente el nodo AV e invada la aurícula completando así el circuito. También se muestran los fármacos que bloquean el nodo AV y la vía accesoria.

4. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos se dividen en cuatro grupos (tabla 38-1):

Tabla 38-1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Grupo I	Disopiramida	Procainamida	Quinidina*	
Grupo IB	Lidocaína	Mexiletina*		
Grupo IC	Flecainida	Propafenona		
Grupo II	Acebutolol Esmolol Oxprenolol	Atenolol Metoprolol Propranolol	Bisoprolol Nadolol	Carteolol Nebivolol
Grupo III	Amiodarona	Dofetilida*	Ibutilida*	Sotalol
Grupo IV	Verapamilo	Diltiazem		
Otros	Adenosina	Atropina	Digoxina	Sulfato de magnesio

* No comercializados en España.

- *Grupo I:* fármacos que bloquean los canales de Na^+ dependientes del voltaje.
- *Grupo II:* fármacos que actúan bloqueando receptores β-adrenérgicos.
- *Grupo III:* fármacos que prolongan la duración del potencial de acción a concentraciones a las que no modifican la velocidad de conducción intracardíaca.
- *Grupo IV:* fármacos que bloquean los canales de Ca^{2+} tipo L dependientes del voltaje.

Esta clasificación es sencilla y fácil de recordar, pero presenta varios inconvenientes. El primero es que no incluye diversos fármacos antiarrítmicos (adenosina, digoxina o atropina). Además, asume que el mecanismo de acción de los fármacos pertenecientes a un mismo grupo está únicamente relacionado con el descrito en la clasificación; sin embargo, la mayor parte de los fármacos antiarrítmicos comparte más de un mecanismo de acción antiarrítmico. Esto explica porque, en contra de lo que parece indicar esta clasificación, fármacos incluidos en un mismo grupo presentan propiedades y aplicaciones clínicas muy dispares.

II. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO I

1. Mecanismo general de acción

Estos fármacos se unen a la subunidad α, que contiene el poro iónico del canal de Na^+, e impiden el paso de Na^+ a través de él. Como consecuencia, disminuyen la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (ensanchan el QRS). Esta disminución de la velocidad de conducción es capaz de convertir la zona de bloqueo unidireccional en bidireccional, suprimiendo la reentrada del impulso cardíaco. Sin embargo, al deprimir la excitabilidad y la velocidad de conducción, estos fármacos pueden crear áreas de bloqueo unidireccional y nuevos circuitos de reentrada; el riesgo de producir efectos proarrítmicos será tanto mayor cuanto más potente sea el bloqueo de los canales de Na^+.

El mecanismo de acción se explica a la luz de los estadios conformacionales del canal de Na^+ (fig. 38-6).

Durante el potencial de acción cardíaco el canal de Na^+ adopta tres estados conformacionales (fig. 38-6). Los canales de Na^+ se encuentran en estado de reposo durante la diástole (fase 4) y pasan al estado activo-abierto cuando la célula cardíaca se despolariza (fase 0); esto permite la entrada de Na^+ a través de ellos y se genera la I_{Na}. Al cabo de 1 ms, los canales pasan al estado inactivo (que no permite la entrada de Na^+) y permanecen así hasta que, durante la repolarización, el potencial de membrana alcanza –50 mV. Durante este tiempo, que comprende las fases 1, 2 y comienzo de la fase 3 del potencial de acción, la célula cardíaca es incapaz de generar un potencial de acción y permanece inexcitable, por lo que el tiempo que el canal de Na^+ permanece en estado inactivo define la duración del *período refractario absoluto* en las células auriculares y ventriculares. Según la célula se repolariza entre –50 y –90 mV, los canales de Na^+ pasan rápidamente del estado inactivo al estado de reposo (proceso al que se denomina *reactivación* del canal de Na^+) y la célula cardíaca recupera de forma progresiva su excitabilidad. Se denomina *período refractario efectivo* al intervalo mínimo de tiempo entre dos potenciales de acción propagados y, por lo general, se corresponde con el final de la fase 3 de repolarización (fig. 38-6).

A concentraciones terapéuticas, los fármacos antiarrítmicos de los subgrupos IA y IC presentan muy alta afinidad por el estado abierto del canal de Na^+ y los del subgrupo IB poseen mayor afinidad por el estado inactivo, pero mínima por el estado de reposo. Además, todos ellos prolongan marcadamente el tiempo que el canal tarda en reactivarse, que pasa de 25 ms a valores tan altos como 10 s. Esta prolongación explica por qué estos fármacos prolongan la duración del período refractario efectivo, independientemente de cuál sea su efecto sobre la duración del potencial de acción.

Como consecuencia, el bloqueo de la I_{Na} producido por los fármacos antiarrítmicos del grupo I aumenta: *a)* al incrementar la frecuencia cardíaca, ya que en estas circunstancias aumenta el tiempo que el canal pasa en estado activo y/o inactivo y se acorta la diástole, por lo que el siguiente latido de la taquicardia aparece antes de que los canales se hayan reactivado y, por tanto, queda bloqueado; *b)* en tejidos cardíacos isquémicos y en presencia de hiperpotasemia, situaciones en las que se despolariza el potencial de membrana y aumenta en número de canales que se encuentra en estado inactivo.

Además, los fármacos antiarrítmicos del grupo I disminuyen la frecuencia de disparo de los marcapasos ectópicos ventriculares (células del sistema His-Purkinje), tanto por aplanar la inclinación de la fase 4 característica de estas células como por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos de potencial de membrana (fig. 38-2).

De acuerdo con la prolongación de la reactivación de los canales de Na^+ que producen, los antiarrítmicos del grupo I se subdividen en tres subgrupos (tabla 38-1):

Subgrupo IA: bloquean el estado abierto del canal de Na^+ y prolongan su reactivación hasta 1-4 s, disminuyendo la velocidad de conducción en todos los tejidos cardíacos.

Subgrupo IB: se unen al estado inactivo y son los que menos prolongan la reactivación del canal de Na^+ (0,5 s). Esto implica que van a ser muy eficaces para suprimir extrasístoles tempranas o el desarrollo de taquicardias ventriculares,

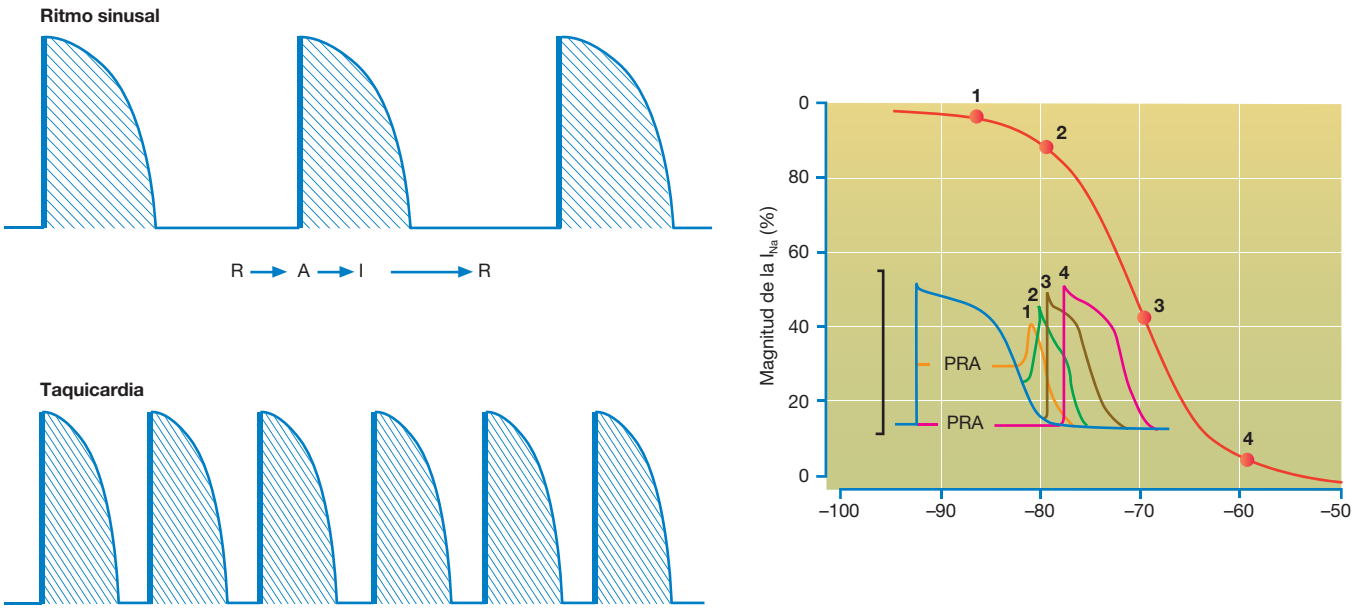


Figura 38-6. Estados conformacionales del canal de Na^+. *Panel izquierdo:* el canal de Na^+ presenta tres estados conformacionales durante el potencial de acción cardíaco: reposo (R), activo (A) e inactivo (I). En presencia de una taquicardia, aumenta el tiempo que el canal permanece en los estados activo e inactivo y disminuye el tiempo que permanece en reposo. *Panel derecho:* relación entre el potencial de membrana y la magnitud de la I_{Na}. Durante la diástole, los canales se encuentran en estado de reposo. Durante la fase 0 del potencial de acción pasan primero al estado activo y muy rápidamente al estado inactivo. Mientras que el potencial de membrana durante la repolarización no alcanza los – 50 mV, prácticamente el 100% de los canales de Na^+ están inactivados y, por lo tanto, la $I_{Na} \approx 0$. Según la célula se repolariza desde – 50 mV hasta el nivel del potencial de reposo un número progresivamente creciente de canales de Na^+ se reactivan y pasan del estado inactivo al de reposo, lo que permite que se genere un potencial de acción que se propagan al resto del miocardio (3). El período refractario absoluto (PRA) define el tiempo necesario para que los canales de Na^+ empiecen a reactivarse y el período refractario efectivo (PRE) el intervalo mínimo entre dos potenciales de acción propagados. Cuando la célula se repolariza por completo, la I_{Na} se ha reactivado en su totalidad y es posible generar un potencial de acción similar al control (4).

pero no modifican la velocidad de conducción cuando el paciente está en ritmo sinusal, puesto que el intervalo diastólico (≈700 ms) permite que el fármaco se disocie del canal antes de que llegue el siguiente potencial de acción, por lo que no modifican el QRS del ECG.

Subgrupo IC: son los fármacos que más prolongan la reactivación del canal de Na^+ (más de 6 s) y, por tanto, los que más deprimen la conducción intracardíaca, incluso cuando el paciente está en ritmo sinusal. Dado que el tiempo que tardan en disociarse del canal es mucho mayor que el intervalo diastólico en ritmo sinusal (1 s), estos fármacos producen una importante depresión de la velocidad de conducción intracardíaca, prolongando el QRS incluso en pacientes en ritmo sinusal. Esta marcada depresión de la velocidad de conducción sería responsable de la alta incidencia de fenómenos arritmogénicos que estos fármacos producen en pacientes con cardiopatías estructurales.

A. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IA

Se incluyen tres fármacos: la **quinidina** (el *d*-enantiómero del antipalúdico quinina, alcaloide obtenido de la corteza de *Cincona*), la **procainamida** (derivado del anestésico local procaína) y la **disopiramida** (fig. 38-7). Bloquean el estado abierto del canal de Na^+ y prolongan el tiempo necesario para su reactivación hasta 1-4 s. Además, bloquean la $I_{Ca,L}$ y diversas corrientes de salida de K^+ y presentan propiedades antimuscarínicas (más marcadas con disopiramida).

1. Acciones farmacológicas

Por inhibir la I_{Na}, estos fármacos disminuyen la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular, por lo que ensanchan el complejo QRS del ECG (tabla 38-2); este ensanchamiento es un signo temprano de toxicidad y sirve para controlar su dosificación. En el circuito de reentrada, la depresión de la velocidad de conducción intracardíaca podría convertir el área de bloqueo unidireccional en bidireccional, suprimiendo la recirculación del impulso cardíaco. Por bloquear la I_{CaL} deprimen la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, y pueden agravar o desencadenar una insuficiencia cardíaca en pacientes con depresión previa de la función ventricular normal. La depresión de la contractilidad es más marcada con la disopiramida. También prolongan la duración del potencial de acción y del período

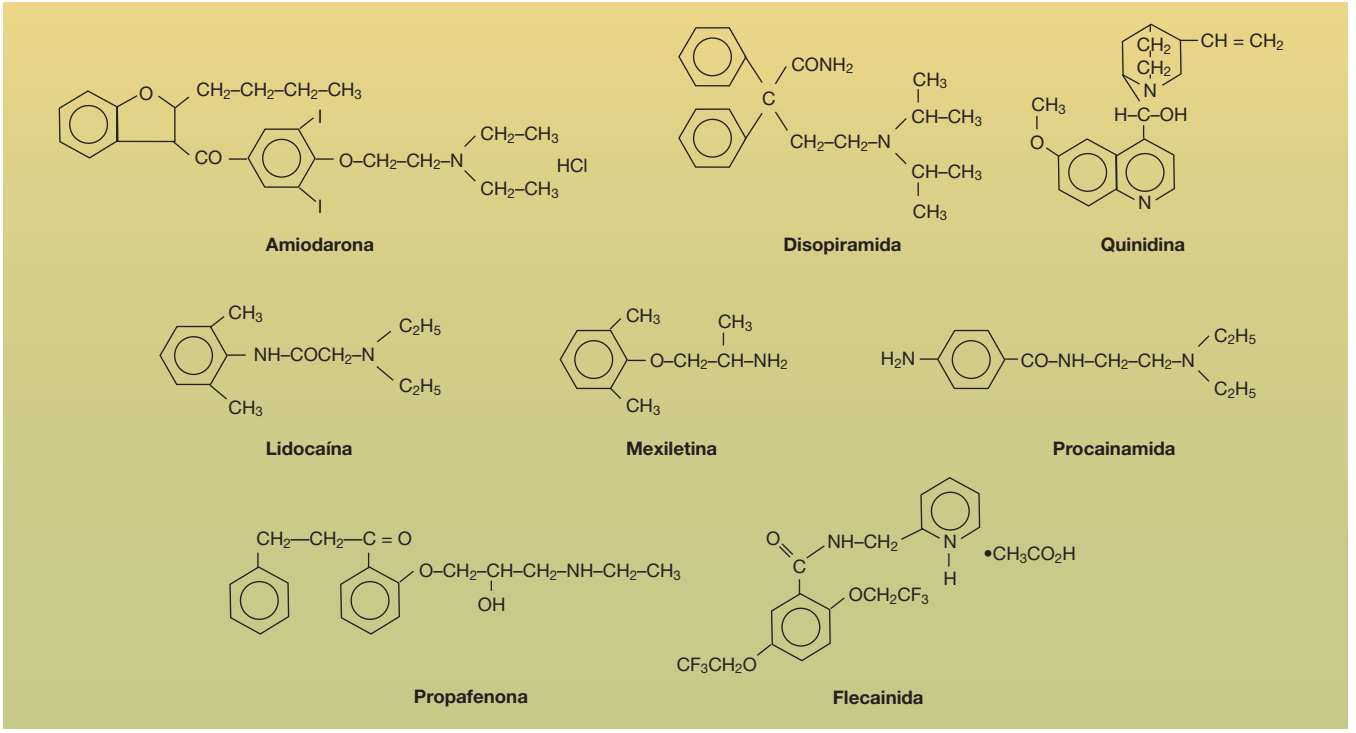


Figura 38-7. Estructuras químicas de algunos de los fármacos antiarrítmicos.

refractario auricular y ventricular (intervalo QT del ECG) por bloquear diversas corrientes de salida de K^+; este efecto explica por qué pueden producir taquicardias polimórficas ventriculares tipo *torsades de pointes*.

Disminuyen la frecuencia del nodo SA y suprimen la actividad automática del sistema de His-Purkinje, tanto por deprimir la inclinación de la fase 4 como por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos (tabla 38-2). Sin embargo, no modifican el automatismo anormal o los pospotenciales tempranos y tardíos; de hecho, al prolongar la duración del potencial de acción ventricular pueden inducir la aparición de pospotenciales tempranos. También deprimen la conducción a través del nodo AV (prolongan el intervalo PR del ECG) y de las vías accesorias.

Estos fármacos también presentan acciones antimuscarínicas (menos marcadas con procainamida) y vasoactivas directas. La quinidina reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, en particular cuando se adminis-

Tabla 38-2. Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre diversos parámetros electrocardiográficos y sobre los períodos refractarios cardíacos

Grupo	RR	PR	QRS	QT	PRA	PRV	PRAV	PRVAcc
IA	+/–*	0/+	++	++	+	+	+/–*	+
IB	0	0	0	0/–	0	+	0	0
IC	0/+	0/+	+++	0	+	+	+	++
II	++	++	0	–	0	++	0	0
III	+	+	0/+	+++	++	++	++	+++
Dofetilida	0/–	0	0	++	+	++	0	–
Ibutilida	0/–	0	0	++	+	++	0	–
IV	0/+	++	0	0	0	0	++	–
Adenosina	–	+++	0	0	0	0	+++	–
Digoxina	0/–	+	0/+	–	–	–	++	–

Intervalos RR, PR y QRS del ECG. PRA, PRV y PRAV: período refractario auricular, ventricular y auriculoventricular. PRVAcc: período refractario de la vía accesoria.
0: sin cambio; -: disminución; +/+++: aumento moderado/intenso.
* Acción antimuscarínica.

tra por vía intravenosa; esto activa por vía refleja el tono simpático, lo que contrarresta las acciones cardiodepresoras directas que este fármaco ejerce sobre los nodos SA y AV y sobre la contractilidad cardíaca. Por ello, a dosis terapéuticas, la quinidina no modifica la frecuencia sinusal o la contractilidad cardíaca y en pacientes con flúter o fibrilación auricular puede, incluso, acelerar la conducción a través del nodo AV y aumentar de forma brusca la frecuencia ventricular. Por el contrario, la disopiramida presenta acciones vasoconstrictoras.

2. Características farmacocinéticas

La *quinidina* se absorbe bien por vía oral (tabla 38-3), y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) al cabo de 1-2 h. También se puede administrar por vía intravenosa, pero no por vía intramuscular, ya que es irritante y produce dolor local. Se une en el 85% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. El 90% de la dosis administrada se hidroxila en el hígado en metabolitos activos (2-hidroxiquinidina y dihidroxiquinidina), que se eliminan por vía renal; el 10% restante se elimina por vía renal sin biotransformar. La eliminación disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o renal y en ancianos, circunstancias en las que se reducirá la dosis de mantenimiento. Su semivida es muy variable (3-14 h), lo que requiere individualizar la dosis utilizando criterios clínicos (ECG y efectos sobre la arritmia) o determinando sus concentraciones plasmáticas. La eliminación renal de la quinidina (pK_a = 8,0) aumenta al acidificar la orina y por diálisis.

La *procainamida* se absorbe bien por vía oral y alcanza su $C_{máx}$ en 1-2 h. Su absorción oral disminuye tras un infarto de miocardio; en este caso se administrará por vía intravenosa y alcanza su efecto máximo en 15-30 min. Se une poco a proteínas plasmáticas (20%) y se distribuye ampliamente, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. El 30-50% de la dosis se acetila en el hígado a N-acetilprocainamida (NAPA), que prolonga la duración del potencial de acción ventricular y el QTc del ECG, es decir, que presenta propiedades antiarrítmicas del grupo III. La formación de NAPA es mayor en los acetiladores rápidos que en los lentos. La procainamida y la NAPA se eliminan por vía renal, proceso que se acelera al acidificar la orina. La semivida de la procainamida aumenta de 3-5 a 6-8 h (de 6-8 hasta 100 h la de la NAPA) en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca (disminuyen el volumen de distribución y el flujo renal); en ellos se debe reducir la dosis al menos un 25%. La NAPA podría ser la responsable de los casos de *torsades de pointes* producidos por la procainamida, en particular en pacientes con nefropatías.

La *disopiramida* se absorbe bien por vía oral y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 1-2 h. Se une en el 70% a la α_1-glucoproteína ácida y se biotransforma en el 50% a nivel hepático, formándose metabolitos monodesalquilados activos. Se elimina fundamentalmente por vía renal, por lo que en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal su semivida se prolonga desde 6-8 hasta 20 h, y sus metabolitos se acumulan. La fenitoína y la rifampicina aceleran la biotransformación y disminuyen las concentraciones plasmáticas de disopiramida, mientras que la cimetidina y la ranitidina inhiben su biotransformación y aumentan sus concentraciones plasmáticas.

Tabla 38-3. Características farmacocinéticas de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	F (%)	$T_{máx}$ (h)	UPP (%)	Semivida (h)	Vd (L/kg)	Fr (%)	CTP (µg/mL)
Adenosina (IV)	100			< 10 S			
Amiodarona	25-65	3-7	98	28-110 d	70	5	0,5-2
Atropina	50	2	14	3,5	1	57	—
Dofetilida	96	2-3	65	8-10	3,5	75	
Digoxina	30	1-3	25	35	3,6	75	0,5-2*
Diltiazem	20	4	90	4-6	3-9	10	0,1-0,7
Disopiramida	80	1-2	70	6-8	6	50	2-5
Esmolol (IV)	—	—	55	0,15	2	< 1	—
Flecainida	95	1-2	40	8-14	4	25	0,2-1
Ibutilida (IV)	100	0,1	40	6	11-15	< 5	
Lidocaína (IV)	30	0,1-0,2	60-80	0,15	1	5	1-6
Mexiletina	85-90	2-3	80	8-12	5-6	10	0,5-2
Procainamida	85	1-2	20	3-5	2	60	3-8
Propafenona	5-30	2-4	97	5-8	2,5-4	1	0,4-1
Propranolol	30		92	2-4	3,6	1	0,05-1
Quinidina	80-90	1-2	85	3-14	2-3	10	2-5
Sotalol	90-100	2-3	0	10-20	1-2,4	90	< 5
Verapamilo	10-20	1-2	95	3-6	5,9	5	0,1-0,2

CTP: concentraciones terapéuticas plasmáticas; F: biodisponibilidad; Fr: porcentaje de fármaco eliminado por vía renal sin biotransformar; h: horas; IV: intravenoso; s: segundos; $T_{máx}$: tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución.
* ng/mL.

La procainamida potencia el bloqueo neuromuscular producido por los antibióticos aminoglucósidos.

3. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Las reacciones adversas más comunes son las digestivas (aparece diarrea en un 30% de los pacientes tratados con quinidina), anticolinérgicas (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria), neurológicas (cefaleas, vértigo, tinnitus), cutáneas (urticaria, prurito, *rash* exantemático) y cardiovasculares (hipotensión arterial, bradicardia, bloqueos AV e intraventriculares, insuficiencia cardíaca y *torsades de pointes*). La hipotensión es más marcada por vía intravenosa y en pacientes con disfunción ventricular. La aparición de efectos proarrítmicos aumenta cuando se administran por vía intravenosa, en pacientes con hipopotasemia (producida por diarrea o diuréticos), bradicardia o insuficiencia renal y suelen ir precedidos de un ensanchamiento del QRS por encima del 40% de su valor y del intervalo QT del ECG corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) superior a 470 ms. Por sus acciones anticolinérgicas, aceleran la conducción a través del nodo AV en pacientes con taquiarritmias supraventriculares, incrementando la frecuencia ventricular; esto oblida a administrar previamente un fármaco que bloquee la conducción AV (digoxina, β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem).

Con frecuencia aparecen reacciones de hipersensibilidad: fiebre, urticaria, trombopenia y agranulocitosis (procainamida). A dosis altas, al cabo de 6 meses de tratamiento, casi el 80% de los pacientes tratados con procainamida desarrolla anticuerpos antinucleares y el 20% un síndrome tipo lupus eritematoso que cursa con fiebre, artralgias, mialgias, eritemas, hepatomegalia, pericarditis y dolor pleurítico. Este cuadro persiste semanas o meses tras suspender el tratamiento y es más frecuente en los acetiladores lentos.

La disopiramida deprime la contractilidad cardíaca y presenta propiedades vasoconstrictoras que aumentan la poscarga y contribuyen a disminuir el volumen minuto. Ambas acciones contraindican su uso en arritmias asociadas a insuficiencia cardíaca y su asociación con otros antiarrítmicos que también deprimen la contractilidad (β-bloqueantes, verapamilo y diltiazem). Por estimular las contracciones uterinas también está contraindicada en embarazadas.

A dosis elevadas, la quinidina puede producir cinconismo, un síndrome caracterizado por cefaleas, acufenos, dificultad de audición, vértigo, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía o alteración de la percepción de los colores), confusión, alucinaciones y psicosis.

Las acciones anticolinérgicas son más frecuentes en ancianos y contraindican su uso en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata o miastenia grave; estas acciones pueden bloquearse con piridostigmina (90-180 mg/8 h).

Todos estos fármacos están contraindicados en pacientes con hipotensión, bradicardia y bloqueos AV o intraventriculares (a menos que lleven un marcapasos), choque, insuficiencia renal o cardíaca o con un intervalo QTc > 470 ms.

La quinidina es un potente inhibidor del CYP2D6, que inhibe la biotransformación y aumenta las concentraciones plasmáticas de propafenona, flecainida y metoprolol. También disminuye el aclaramiento renal de la digoxina y aumenta la digoxinemia, por lo que se recomienda reducir a la mitad la dosis de digoxina cuando se asocia a quinidina. Además, potencia la acción de los anticoagulantes orales, ya que los desplaza de su unión a proteínas plasmáticas. El propranolol, la cimetidina y el verapamilo inhiben la biotransformación de la quinidina aumentando sus concentraciones plasmáticas; por el contrario, la rifampicina y la fenitoína inducen la biotransformación de la quinidina, por lo que en estas circunstancias es necesario aumentar la dosis. El nifedipino disminuye las concentraciones plasmáticas y la efectividad de la quinidina, por lo que en pacientes que reciben ambos fármacos la supresión del nifedipino puede producir un marcado aumento en las concentraciones plasmáticas de quinidina; a su vez, la quinidina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de nifedipino, potenciando su respuesta hipotensora. Los antidepresivos tricíclicos potencian las acciones antimuscarínicas y α-bloqueantes de la quinidina.

4. Aplicaciones terapéuticas

Estos fármacos son útiles en el tratamiento y la prevención de extrasístoles auriculares y ventriculares y de taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares) y para prevenir las recidivas de la fibrilación auricular. También suprimen las taquicardias por reentrada intranodal y las asociadas al síndrome de WPW, ya que aumentan el período refractario y deprimen la velocidad de conducción a través de la vía accesoria. La procainamida por vía intravenosa es muy efectiva en el tratamiento hospitalario de extrasístoles y taquicardias ventriculares sostenidas asociadas a infarto de miocardio o a cardiopatías crónicas, aunque su toxicidad y corta semivida han relegado su uso en tratamientos crónicos. La disopiramida se utiliza en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares (tabla 38-4) cuando otros fármacos han fracasado o se toleran mal. Por su efecto inotrópico negativo es útil en el tratamiento de las arritmias asociadas a miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Sin embargo, el hallazgo de que los antiarrítmicos del grupo IA aumentan la mortalidad en pacientes con cardiopatía estructural (historia de infarto de miocardio, parada cardíaca, arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita o en lista de espera de un trasplante cardíaco) explica por qué son cada vez menos utilizados.

B. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IB

La **lidocaína** es un anestésico local del tipo amida (fig. 38-7) que presenta una alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na^+ y prolonga muy poco la reactivación del mismo. La **mexiletina** posee propiedades muy similares, pero a diferencia de la lidocaína, puede administrarse por vía oral (fig. 38-7).

Tabla 38-4. Efectividad clínica de los fármacos antiarrítmicos

	IA	IB	IC	II	III	IV
Extrasístoles auriculares	++	0	++	+	++	0
Fibrilación auricular	+	0	+++[b]	++[a]	+++	+[a]
TRIN	+	0	++	+[a]	+	+[a]
TSV-WPW	+	0	+++	0/C	+++	C
Extrasístoles ventriculares	+	++	++[b]	±	+++	0
Taquicardias ventriculares	+	++	++[b]	±	++	0

[a] Sólo para el control de la frecuencia ventricular.
[b] Pacientes sin cardiopatía estructural.
0: inefectivo; ±: efectos dudosos; +/+++. efecto moderado/intenso; C: contraindicado; TRIN: taquicardias por reentrada intranodal; TSV-WPW: taquicardia supraventricular con una vía accesoria (síndrome de Wolff-Parkinson-White).

1. Propiedades farmacológicas

A concentraciones terapéuticas, la lidocaína y la mexiletina no modifican la frecuencia sinusal pero suprimen el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos (acortan la duración del potencial de acción) y tardíos (tabla 38-2). En pacientes en ritmo sinusal no alteran la velocidad de conducción o el período refractario de las células auriculares, ventriculares (no alteran el QRS del ECG) y del nodo AV (no alteran el intervalo PR). En el *ventrículo isquémico,* parcialmente despolarizado, predomina el estado inactivo del canal de Na^+, por el que la lidocaína y la mexiletina presentan una alta afinidad. Como consecuencia, deprimen aún más la excitabilidad y la velocidad de conducción, y pueden convertir las áreas de bloqueo unidireccional en bidireccional y suprimir las arritmias por reentrada a concentraciones a las que apenas modifican el ventrículo sano circundante. También bloquean la I_{NaL} durante la fase de meseta (fase 2) del potencial de acción, acortando la duración del potencial de acción (intervalo QT) y del período refractario ventricular (tabla 38-2). Este acortamiento es más marcado en las células de Purkinje, que presentan un potencial de acción más prolongado que en las fibras musculares ventriculares, que presentan un potencial de acción más corto; como consecuencia, la repolarización ventricular es más homogénea, lo que impide la reentrada del impulso cardíaco. A concentraciones terapéuticas tampoco modifican la presión arterial, la contractilidad o el volumen minuto cardíacos, y se consideran de elección en personas con insuficiencia cardíaca.

2. Características farmacocinéticas

La *lidocaína* sufre un intenso efecto de primer paso hepático, por lo que la vía de elección es la intravenosa, que alcanza su $C_{máx}$ en 5 min (tabla 38-3). Se une en un 60-80% a la α_1-glucoproteína ácida y se distribuye rápidamente por el organismo. En pacientes con infarto de miocardio aumenta la fracción de lidocaína unida a proteínas plasmáticas, lo que explica por qué algunos de ellos precisan dosis muy altas del fármaco. Se biotransforma rápidamente en el hígado en monoetilglicilxilidida (que presenta propiedades convulsivantes y antiarrítmicas) y glicinexilidida, que se eliminan por vía renal. Su rápida biotransformación y amplia distribución explican por qué su semivida por vía intravenosa es de tan sólo 10 min. Dado que la efectividad antiarrítmica de la lidocaína depende de sus concentraciones plasmáticas en el compartimiento central, y éstas alcanzan valores estables al cabo de 8-10 h (24-36 h en pacientes con insuficiencia hepática), se administra por vía intravenosa en forma de bolo (50-100 mg, a un ritmo de 20-50 µg/kg/min), seguido de una infusión de 1-4 mg/min durante 24-48 h.

La velocidad de aclaramiento de la lidocaína depende del flujo hepático, por lo que en ancianos o en aquellas situaciones en las que disminuyen el volumen minuto y el flujo sanguíneo hepático (insuficiencia cardíaca, choque, cirrosis, β-bloqueantes, halotano) o la actividad del sistema microsómico hepático (cimetidina y famotidina) incrementan sus concentraciones plasmáticas y su semivida (hasta 150-300 min en pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática). En todas estas situaciones se debe reducir tanto el bolo inicial como la dosis de mantenimiento. Por el contrario, los inductores enzimáticos (fenitoína y rifampicina) acortan su semivida.

La *mexiletina* se absorbe bien por vía oral, y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 2 h (2-3 min por vía intravenosa) (tabla 38-3). Se une en el 80% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente atravesando la barrera hematoencefálica. El 90% de la dosis se biotransforma a nivel hepático y se elimina lentamente por vía renal (semivida de 8-12 h); sus concentraciones plasmáticas y su semivida aumentan en hepatopatías y postinfarto de miocardio (18 h). Su aclaramiento renal aumenta al acidificar la orina. La fenitoína y la rifampicina aceleran su biotransformación y disminuyen las concentraciones plasmáticas de la mexiletina, mientras que ésta aumenta las de teofilina.

3. Reacciones adversas

Las más frecuentes con las neurológicas (mareos, temblor, diplopia, visión borrosa, confusión, vértigo, parestesias, nistagmo, desorientación, somnolencia, disartria y, a dosis altas, convulsiones que ceden con diazepam), las digestivas (estreñimiento, náuseas) y las cardiovasculares (depresión de la contractilidad, bradicardia, bloqueos intracardíacos, hipotensión y ensanchamiento del QRS con riesgo de aparición de proarritmia). Sin embargo, la lidocaína es el antiarrítmico que menor depresión de la contractilidad cardíaca produce.

La lidocaína está contraindicada en pacientes con antecedentes de alergia a los anestésicos locales de tipo amida, epilepsia, hepatopatías graves, hipotensión y bradicardia o bloqueo AV avanzado en pacientes sin marcapasos, ya que al

suprimir los ritmos de escape idioventriculares puede producir un paro cardíaco.

4. Aplicaciones terapéuticas

La lidocaína es el fármaco de elección en el tratamiento de taquicardia y fibrilación ventriculares asociadas a infarto de miocardio o cirugía cardíaca, o producidas por fármacos (digoxina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) y, puesto que no deprime la contractilidad o la conducción AV, en las arritmias que aparecen durante la intoxicación digitálica o en pacientes con insuficiencia cardíaca (tabla 38-4). No se recomienda la utilización profiláctica de lidocaína en la fase prehospitalaria del infarto de miocardio para prevenir la fibrilación ventricular, ya que aumenta la mortalidad total por asistolia.

La mexiletina se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de taquiarritmias ventriculares postinfarto de miocardio. El tratamiento puede iniciarse con una dosis inicial de 400 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 100-300 mg 3 veces al día.

C. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IC

La **flecainida** y la **propafenona** (fig. 38-7) presentan una elevada afinidad por el estado activo del canal de Na^+ y prolongan de forma marcada su reactivación, siendo los fármacos que más deprimen la I_{Na} así como la conducción intracardíaca, incluso en pacientes en ritmo sinusal, y los que mayor incidencia de efectos arritmogénicos producen. También inhiben diversas corrientes de K^+. La propafenona, pero no la flecainida, inhibe la I_{CaL} y bloquea los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos.

1. Acciones farmacológicas

Modifican poco la frecuencia sinusal, pero suprimen el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.

A concentraciones terapéuticas deprimen la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular, y su acción más marcada es sobre el sistema de His-Purkinje (ensanchan el QRS) (tabla 38-2). Esto explica por qué pueden facilitar la aparición de bloqueos intracardíacos y arritmias por reentrada, sobre todo en pacientes con alteraciones previas de la conducción ventricular (p. ej., postinfarto de miocardio, miocardiopatías). Aunque no modifican la duración del potencial de acción o del período refratario ventricular (no prolongan el QT), sí prolongan ambos parámetros a nivel auricular, efecto que es más marcado a frecuencias auriculares rápidas. Es decir, la flecainida y la propafenona se comportan como fármacos del grupo III en las aurículas. También deprimen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario del nodo AV y de las vías accesorias AV. En pacientes sin disfunción ventricular, la administración oral de flecainida o propafenona apenas si modifica la contractilidad cardíaca, la presión arterial o el volumen minuto cardíaco, pero por vía intravenosa rápida o en pacientes con insuficiencia cardíaca previa, reducen la contractilidad, por lo que pueden desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca.

2. Características farmacocinéticas

La *propafenona* se absorbe bien por vía oral, pero su biodisponibilidad es baja (5-30%) ya que sufre un importante efecto de primer paso hepático (tabla 38-3). Su acción aparece al cabo de 30 min, alcanza su efecto máximo al cabo de 2-4 h y se prolonga durante 8 h. Por vía intravenosa su efecto es inmediato y se prolonga durante 2 h. Se une en el 90% a la α_1-glucoproteína ácida, se distribuye ampliamente y se biotransforma en el hígado (CYP2D6) en diversos metabolitos; la 5-hidroxipropafenona es más potente que la propia propafenona para inhibir la I_{Na}. Este y otros metabolitos se eliminan conjugados por vía renal. La semivida aumenta durante el tratamiento, lo que sugiere que el sistema de biotransformación hepática se satura, y existen importantes diferencias individuales en la velocidad de la biotransformación. En los metabolizadores rápidos (90% de la población) su semivida es de 5-8 h y en los lentos de 15-17 h; estas diferencias explican la pobre relación existente entre la dosis y la respuesta terapéutica.

La *flecainida* se administra por vía oral y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 1-2 h (tabla 38-3). Se une a proteínas plasmáticas en el 40% y se biotransforma en el 75% en el hígado, formándose metabolitos conjugados inactivos que se eliminan junto con el fármaco no biotransformado por vía renal. La eliminación renal disminuye al alcalinizar la orina. Su semivida es de unas 8-14 h y aumenta hasta 50 h en pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares o insuficiencia renal.

3. Reacciones adversas

Las principales son de tipo digestivo (estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, molestias abdominales, disgeusia e ictericia colestásica) y neurológico (mareos, fatiga, parestesias, cefaleas, alteraciones del gusto, visión borrosa, diplopía), aunque las más graves son las cardiovasculares, caracterizadas por depresión de la contractilidad, bloqueos de la conducción intracardíaca, hipotensión, bradicardia, bloqueos AV e intraventriculares y taquiarritmias ventriculares. Sus acciones proarrítmicas son más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca, síndrome de QT largo, trastornos previos de la conducción intraventricular, cardiopatía isquémica o cardiopatías estructurales. En un 1-2% de los pacientes flecainida y propafenona pueden convertir la fibrilación auricular en un flúter con conducción AV 1:1, aumentando la frecuencia ventricular hasta 160-180 latidos/min; para evitarlo, es necesario asociarlos con fármacos que deprimen la conducción AV (digoxina, β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem).

Ambos fármacos están contraindicados en pacientes con hipotensión arterial, choque cardiogénico, enfermedad del seno, bradicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o bloqueos AV o intraventriculares (a menos que se haya implantado un marcapasos para mantener la frecuencia ventricular).

La propafenona, por su acción β-bloqueante, podría estar contraindicada en metabolizadores lentos asmáticos. La asociación de flecainida o propafenona con β-bloqueantes, disopiramida, verapamilo o diltiazem aumenta la incidencia de bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca. Asociados a digoxina, aumentan el riesgo de bradicardia y bloqueo AV.

La propafenona aumenta las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales, digoxina y metoprolol, mientras que la cimetidina aumenta las de propafenona. La quinidina y la fluoxetina inhiben el CYP2D6 y aumentan las concentraciones plasmáticas de flecainida y ésta, las de digoxina y propranolol. La amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de flecainida, por lo que se debe reducir la dosis de ésta a la mitad si se asocian ambos fármacos.

4. Aplicaciones terapéuticas

Los fármacos del grupo IC son de elección para revertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal, sobre todo en las primeras 48 h de su aparición, y prevenir las recurrencias en pacientes sin cardiopatía estructural. Sin embargo, son poco efectivos en el tratamiento del flúter auricular. También son efectivos en la profilaxis y el tratamiento de taquicardias por reentrada intranodal y, por deprimir la conducción anterógrada y retrógrada a través del nodo AV y de las vías accesorias, son eficaces en las taquiarrimitas asociadas al síndrome de WPW (tabla 38-4).

También son efectivos en el tratamiento de taquiarritmias ventriculares. Sin embargo, en el estudio CAST, realizado en pacientes con infarto de miocardio previo y arritmias ventriculares asintomáticas, la flecainida suprimía los extrasístoles ventriculares, pero aumentaba dos o tres veces la mortalidad total y arritmogénica, y en el estudio CASH, la propafenona aumentaba la mortalidad total y la reaparición de paros cardíacos en pacientes con antecedentes de fibrilación ventricular y/o paro cardíaco. Estos resultados se atribuyeron a que en presencia de isquemia se acentuaría la depresión de la velocidad de conducción del impulso producida por los fármacos del grupo IC, lo que facilitaría la aparición de áreas de bloqueo y de taquiarritmias ventriculares por reentrada. Es decir, que los fármacos del grupo IC podrían convertir episodios isquémicos no fatales en fatales. Por tanto, los fármacos del grupo IC sólo se utilizarán en pacientes con taquicardias ventriculares sin cardiopatía estructural o con un desfibrilador automático implantado.

III. FARMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO II: BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

1. Acciones farmacológicas

Estos fármacos producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones cardíacas que las catecolaminas ejercen a través de los receptores β-adrenérgicos (v. cap. 17). Aplanan la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de las células automáticas y disminuyen la frecuencia sinusal a dosis que suprimen los marcapasos ectópicos cardíacos (tabla 38-2). La reducción de la frecuencia sinusal es mínima en reposo, pero aumenta al incrementar el tono simpático (durante el ejercicio o estados emocionales). Parece existir una correlación entre su acción bradicardizante y la reducción de muerte súbita cardíaca, de tal forma que los β-bloqueantes no selectivos son los que más reducen la frecuencia cardíaca y la muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio previo. También suprimen el automatismo anormal y los pospotenciales tempranos y tardíos generados en el miocardio isquémico, en pacientes con síndrome de QT largo (congénito o adquirido) o producidos por la digoxina. A nivel del nodo AV disminuyen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario. Sin embargo, en el miocardio no isquémico, los β-bloqueantes no modifican la velocidad de conducción o los períodos refractarios auriculares o ventriculares (no modifican el QRS o el intervalo QT del ECG).

En el *miocardio isquémico,* los β-bloqueantes: *a)* prolongan de forma homogénea la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios ventriculares, suprimiendo las arritmias por reentrada. En el ventrículo infartado, la destrucción de los terminales nerviosos simpáticos produce una distribución no homogénea de la inervación cardíaca. En estas condiciones, el aumento del tono simpático acorta la duración del potencial de acción en las zonas inervadas, pero no en las zonas desnervadas. Como consecuencia, en el límite entre ambas zonas existe una gran disparidad en la duración de la repolarización, que facilita la reentrada del impulso cardíaco; *b)* aumentan el umbral de fibrilación ventricular; *c)* poseen propiedades antiisquémica, ya que mejoran la perfusión subendocárdica, disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 (reducen la frecuencia, la contractilidad y la poscarga) e inhiben la agregación plaquetaria, la lipólisis y la captación miocárdica de ácidos grasos; *d)* suprimen los potenciales de acción dependientes de Ca^{2+} (automatismo anormal) provocados por las catecolaminas que se conducen muy lentamente y que facilitan la reentrada del impulso cardíaco, y *e)* los β-bloqueantes no selectivos suprimen la hipopotasemia causada por las catecolaminas en la fase temprana del infarto de miocardio, que sensibiliza a la aparición de arritmias cardíacas. Todas estas acciones explican por qué cuando se administran en las primeras 24 h post-infarto de miocardio los β-bloqueantes reducen el área de infarto, el reinfarto, la incidencia de fibrilación ventricular y la muerte súbita cardíaca, por lo que se consideran los fármacos de elección en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

2. Contraindicaciones

Los β-bloqueantes están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca inestable, bloqueo AV, bradicardia

(frecuencia sinusal menor de 50 latidos/min), hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o síndrome de WPW. Se administrarán con precaución en pacientes con vasculopatías periféricas y diabetes insulinodependiente (prolongan la recuperación de la glucemia tras la administración de insulina y bloquean los signos de hipoglucemia, como temblor o taquicardia). En pacientes con cardiopatía isquémica, la supresión brusca del tratamiento produce un síndrome de retirada caracterizado por angina, arritmias e incluso infarto de miocardio.

3. Eficacia clínica

Los β-bloqueantes son eficaces en el tratamiento de taquiarritmias asociadas a un aumento del tono simpático (estrés, ansiedad, feocromocitoma, anestesia general, hipertiroidismo, fases pre o postoperatorias, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cirugía cardiotorácica). También son muy eficaces en las arritmias ventriculares asociadas a cardiopatía isquémica, prolapso mitral, insuficiencia cardíaca, síndrome de QT largo (congénito o adquirido), cardiomiopatía obstructiva o intoxicación digitálica. También son efectivos en las taquicardias ventriculares sensibles a catecolaminas (taquicardias idiopáticas del tracto de salida del ventrículo derecho) y reducen la frecuencia de los choques en pacientes con taquicardia o fibrilación ventricular portadores de un desfibrilador automático implantable.

Por su acción depresora sobre el nodo AV son fármacos de elección para controlar la frecuencia ventricular, tanto en reposo como durante el ejercicio, en pacientes con taquiarritmias supraventriculares rápidas (paroxísticas, flúter y fibrilación auricular), sobre todo cuando existe un aumento del tono simpático (tabla 38-4).

El **esmolol** es un β-bloqueante de semivida muy corta (9 min), que puede administrarse por vía intravenosa en situaciones de urgencia con mínimo riesgo de producir cardiodepresión.

IV. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO III

1. Amiodarona

Es un derivado yodado benzofuránico (fig. 38-7) que presenta un mecanismo de acción múltiple, ya que bloquea diversas corrientes de salida de K^+, la I_{Na} y la I_{CaL}, posee propiedades vasodilatadoras y antianginosas y, además, a altas dosis, bloquea de forma no competitiva los receptores α y β-adrenérgicos. Es decir, que presenta propiedades de los grupos I, II, III y IV.

1.1. Propiedades farmacológicas

Los efectos de la amiodarona varían según la vía de administración y la duración del tratamiento (tabla 38-2). En *tratamientos agudos* y tras su administración por vía intravenosa, prolonga el período refractario y deprime la velocidad de conducción a través del nodo AV (prolonga el intervalo PR) y de las vías accesorias, tanto en sentido anterógrado como retrógrado. Estos efectos explican su gran efectividad en el tratamiento de taquicardias supraventriculares.

En *tratamientos crónicos* disminuye la frecuencia sinusal y prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario de todos los tejidos cardíacos (prolonga el intervalo QT). Esta prolongación aparece a cualquier frecuencia de estimulación, es más marcada en las células que presentan una duración más corta (musculares auriculares y ventriculares) y menos marcada en las de Purkinje, que presentan una duración más prolongada. El resultado es que la amiodarona uniformiza la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios ventriculares, y dificulta la aparición de arritmias por reentrada.

La amiodarona bloquea los receptores β-adrenérgicos y la I_{CaL}. Esto explica por qué la amiodarona: *a)* deprime la frecuencia sinusal y suprime el automatismo del sistema His-Purkinje, el automatismo anormal en tejidos isquémicos y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos, y *b)* produce una menor incidencia de *torsades de pointes* que otros fármacos antiarrítmicos de los grupos IA y III que producen una prolongación similar del intervalo QT.

Además, la amiodarona presenta una alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na^+ y disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular, intraventricular (prolonga el QRS) y a través de las vías accesorias y aumenta el umbral de fibrilación ventricular. Estos efectos son más evidentes en pacientes con taquiarritmias que en ritmo sinusal y en el ventrículo isquémico despolarizado que en el sano circundante.

La amiodarona provoca una acción vasodilatadora arteriovenosa periférica y coronaria como consecuencia del bloqueo de la I_{CaL} y de los α-adrenoceptores. Esta acción reduce la precarga y la poscarga y unida a la bradicardia conduce a una reducción de las demandas miocárdicas de O_2. Es decir, que la amiodarona presenta propiedades antianginosas y es efectiva en el tratamiento de las arritmias que aparecen en el miocardio isquémico.

Por sus acciones β-bloqueantes y de la I_{CaL}, la amiodarona tiende a deprimir la contractilidad; sin embargo, al prolongar la duración del potencial de acción, aumenta el tiempo durante el cual penetra Ca^{2+} a la célula a través de los canales de tipo L y por su acción vasodilatadora reduce la poscarga. El resultado de todas estas acciones es que la amiodarona apenas si modifica el volumen minuto, por lo que se considera de elección en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares en pacientes con insuficiencia cardíaca.

1.2. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe de forma lenta e irregular (tabla 38-3) y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 3-7 h (5-10 min por

vía intravenosa). Se une en el 98% a proteínas plasmáticas y por su gran liposolubilidad se acumula lentamente en el tejido graso, el pulmón, el miocardio y el músculo esquelético, donde se alcanzan concentraciones estables 10-50 veces superiores a las plasmáticas al cabo de 1-3 semanas. Esta amplia distribución explica por qué es necesario utilizar dosis de sobrecarga durante la primera semana de tratamiento con el fin de acortar el tiempo necesario para saturar sus depósitos tisulares y obtener el efecto antiarrítmico lo antes posible; si no se utilizan dosis de sobrecarga, sus efectos tardan unas 2-3 semanas en aparecer. Casi el 100% de la amiodarona se biotransforma a nivel hepático (CYP3A4), produciendo diversos metabolitos activos (N-desetilamiodarona) que se eliminan fundamentalmente por vía biliar. Su alta fijación tisular explica la prolongada semivida de la amiodarona (28-110 días) y por qué pueden detectarse la amiodarona y sus metabolitos en orina incluso 9 meses después de haber suspendido el tratamiento. La semivida se prolonga en cardiopatías y tras tratamientos crónicos.

1.3. Reacciones adversas

El tratamiento crónico con amiodarona produce una alta incidencia de reacciones adversas que obligan, en ocasiones, a suspender el tratamiento, debiendo recordarse que por su prolongada semivida pueden persistir varios meses después de hacerlo. Produce reacciones adversas digestivas (estreñimiento, náuseas, vómitos), neurológicas (neuropatías, cefaleas, mareos, vértigo, temblor, parestesia, debilidad muscular, trastornos del sueño: insomnio y pesadillas), cutáneas (fotosensibilidad, eritemas, melanodermitis y pigmentación gris azulada de la piel que desaparece 12-18 meses después de suspender el tratamiento) y oftalmológicas (microdepósitos corneales de lipofuscina, disminución de la agudez visual, visión coloreada y fotofobia). En el 3-5% de los pacientes la amiodarona puede producir cuadros de hipotiroidismo, ya que inhibe la conversión de tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3), disminuyendo las concentraciones de T_3, a la vez que aumentan las de T_3 inversa y de hormona estimulante del tiroides (TSH). Más raramente puede aparecer hipertiroidismo, que cursa con un aumento de la T_4, TSH suprimida y T_3 aumentada o normal. En el 5-20% de los pacientes que reciben más de 400 mg/día aparecen neumonitis y fibrosis pulmonar intersticial asociadas a disnea de esfuerzo, astenia y febrícula. La fibrosis puede revertir tras la supresión del tratamiento, aunque en ocasiones obliga al tratamiento con corticoides e incluso puede ser mortal. Por vía intravenosa puede producir tromboflebitis.

A dosis altas puede producir alteraciones neurológicas (ataxia y efectos extrapiramidales), hepatotóxicas (hepatitis, aumento de las transaminasas) y cardiovasculares (hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, bloqueos intracardíacos y taquicardias ventriculares-*torsades de pointes*).

Por todo lo anterior se recomienda realizar exámenes periódicos de la función pulmonar, tiroidea, hepática y oftalmológica y controlar las concentraciones plasmáticas de K^+ y la frecuencia sinusal durante el tratamiento con amiodarona, ya que la hipopotasemia y la bradicardia facilitan la aparición de *torsades de pointes*. También se debe evitar su asociación con fármacos que prolongan el intervalo QTc del ECG.

La amiodarona está contraindicada en pacientes con alergia al yodo, hipo o hipertiroidismo, enfermedades pulmonares, hepatopatías graves, bradicardia marcada o bloqueos SA o AV avanzados (a menos que se haya implantado un marcapasos), hipotensión arterial y prolongación del QTc superior a 470 ms. No se debe administrar amiodarona en el primer trimestre de embarazo, ya que existe un alto riesgo de disfunción tiroidea neonatal, crecimiento intrauterino retardado, parto prematuro, anomalías neurológicas y bradicardia fetal. Tampoco se administrará en mujeres durante el período de lactancia.

1.4. Interacciones farmacológicas

La amiodarona inhibe el CYP3A4, el CYP2C9 y la glucoproteína P, incrementando las concentraciones plasmáticas de digoxina, quinidina, procainamida, flecainida, fenitoína, diltiazem y anticoagulantes orales; por ello, se recomienda reducir la dosis de estos fármacos a la mitad cuando se asocian a amiodarona. Su asociación a β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem aumenta el riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión de la función ventricular. La asociación de amiodarona con fármacos que prolongan el QTc (sotalol, fármacos antiarrítmicos del grupo IA, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, tiazidas, terfenadina, astemizol, ketoconazol y probucol) aumenta el riesgo de aparición de *torsades de pointes*.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

La amiodarona es el fármaco de elección en la profilaxis y el tratamiento de la mayoría de las arritmias supraventriculares y ventriculares que aparecen en pacientes con patología cardiovascular asociada (p. ej., insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hiprtensión arterial, cardiomiopatías, valvulopatías) (tabla 38-4). También suprime las extrasístoles ventriculares y puede controlar un 60-80% de las taquicardias ventriculares recurrentes resistentes a lidocaína o procainamida, y se ha observado que, a diferencia de los antiarrítmicos de los grupos I y IV, no aumenta la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o paro cardíaco previo. La amiodarona también disminuye la frecuencia de descargas en pacientes con taquicardia y/o fibrilación ventricular portadores de un desfibrilador automático implantable.

También es efectiva para revertir el flúter y la fibrilación auriculares a ritmo sinusal y parece ser el fármaco más efectivo para prevenir las recurrencias de la fibrilación auricular. Su capacidad para deprimir la conducción a través del nodo AV y de las vías accesorias explica su gran efectividad en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (paroxísticas,

flúter y fibrilación auriculares) y de la unión AV, así como de las asociadas al síndrome de WPW y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

Por vía oral se administra a la dosis de 200-800 mg/día, pauta que puede estar precedida durante 1-3 semanas de tratamiento de una dosis de sobrecarga de 800-1.600 mg repartidos en 2-4 dosis diarias (tabla 38-5).

2. Sotalol

Es un bloqueante β-adrenérgico no selectivo que, además, bloquea la I_{Kr}. Como consecuencia, prolonga la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios auriculares y ventriculares (prolonga el intervalo QTc), del nodo AV (prolonga el intervalo PR) y de las vías accesorias AV (tabla 38-2). Es decir, presenta propiedades de los grupos II y III.

A dosis terapéuticas reduce la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal provocado por las catecolaminas en células cardíacas isquémicas despolarizadas. Sin embargo, al no deprimir la I_{Na}, no modifica la excitabilidad o la velocidad de conducción intraauricular o intraventricular (no modifica el QRS). A nivel ventricular, la prolongación de la duración del potencial de acción es más acusada en el miocardio isquémico que en el sano, lo que facilita una recuperación de la excitabilidad ventricular más homogénea y la supresión de las arritmias por reentrada. Como otros β-bloqueantes, el sotalol presenta propiedades antianginosas y antihipertensoras; pero deprime menos la contractilidad cardíaca.

Se absorbe muy bien por vía oral (tabla 38-3) y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 2-3 h. No se une a proteínas plasmáticas y apenas se biotransforma a nivel hepático, eliminándose el 90% de la dosis administrada como tal por vía renal. Su semivida es variable (10-20 h) y aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

La incidencia de reacciones adversas es menor que con otros β-bloqueantes, pero al prolongar el intervalo QT puede producir taquiarritmias ventriculares *(torsades de pointes),* en particular en presencia de bradicardia, hipopotasemia, insuficiencia renal o fármacos que prolongan el intervalo QTc, por lo que se debe suspender el tratamiento cuando el QTc > 500 ms o el QT aumente más del 25% con respecto a su valor basal. Su uso está contraindicado en pacientes con asma, hipotensión, bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca sintomática.

Es más efectivo que otros β-bloqueantes para prevenir las recurrencias del flúter y fibrilación auriculares, así como la fibrilación auricular tras cirugía cardíaca. Por deprimir la conducción a través del nodo AV y de las vías accesorias es útil en el tratamiento de las taquicardias por reentrada intranodal y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares o con síndrome de WPW (tabla 38-4). El sotalol también es efectivo en el tratamiento de extrasístoles y taquicardias ventriculares recurrentes aunque, a diferencia de otros β-bloqueantes, no modifica la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio y desconocemos sus efectos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tabla 38-5. Dosificación de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Dosis	
	Por vía intravenosa (i.v.)	Por vía oral
Adenosina (i.v.)	3 + 6 + 12 mg	—
Amiodarona	5-7 mg/kg (1,5 g/día)	800-1.600 mg/día 2 semanas, luego 100-400 mg/12 h
Atropina	0,5-1 i.v.	
Digoxina	1 mg en 12-24 h	0,125-0,375 mg/día
Diltiazem	0,25-0,35 mg/kg i.v.	120-300 mg/12 h
Disopiramida	20 mg/kg en 15 min + 0-4 mg/kg/h	100-200 mg/6 h
Dofetilida	—	0,25-0,5 mg/12 h
Esmolol	500 µg/kg/min + 50-200 µg/kg/min hasta 1 g	
Flecainida	1-2 mg/kg	50-200 mg/12 h
Ibutilida	1 mg en 10 min	—
Lidocaína	50-100 mg + 1-4 mg/min	—
Magnesio (sulfato)	1-2 g	0,5-1 g/h durante 24 h
Mexiletina	0,5-1 mg/min	100-300 mg/8 h
Procainamida	0,2-1 g en 1 h + 1-5 mg/min	1,5-2 g/12 h
Propafenona	1-2 mg/kg i.v.	150-300 mg/8 h
Propranolol	1-3 mg i.v.	10-160 mg/8-12 h
Quinidina	200-400 mg/8 h	
Sotalol		80-320 mg/12 h
Verapamilo	5-10 mg i.v. 0,4 µg/kg/min	60-320 mg/12 h

3. Bloqueadores selectivos de la I_{Kr}

La demostración de que los antiarrítmicos de los grupos IA y IC aumentaban la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo, unido a que la amiodarona, a pesar de su efectividad, presentaba una farmacocinética compleja y una alta incidencia de reacciones adversas, estimuló el desarrollo de nuevos fármacos antiarrítmicos del grupo III, más eficaces y seguros que la amiodarona y el sotalol.

La dofetilida y la ibutilida son dos fármacos que bloquean la I_{Kr} y prolongan la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios auriculares y ventriculares (prolongan el QTc) a frecuencias cardíacas lentas, pero apenas lo hacen a frecuencias rápidas (taquicardia). Este fenómeno, denominado «dependencia inversa de la frecuencia», explica por qué son más efectivos para prevenir que para suprimir las arritmias, así como su capacidad para inducir pospotenciales tempranos y *torsades de pointes*, en particular en mujeres y en pacientes con bradicardia, hipopotasemia, insuficiencia renal o que estén recibiendo fármacos que prolonguen el intervalo QT del ECG. La prolongación de la duración del potencial de acción aumenta la entrada de Ca^{2+} durante la fase 2 y explica porqué estos fármacos no modifican o incluso mejoran la contractilidad cardíaca. Tampoco modifican la frecuencia sinusal o los intervalos PR o QRS del ECG (tabla 38-2). Se utilizan en el medio hospitalario para convertir el flúter y la fibrilación auricular a ritmo sinusal y para mantenerlo tras la cardioversión (eléctrica o farmacológica) de ambas arritmias.

3.1. Dofetilida

La dofetilida inhibe de forma selectiva la I_{Kr}. Por vía oral su biodisponibilidad es del 96% y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 2-3 h. Se une a proteínas plasmáticas en un 60-70% y se excreta por secreción tubular activa sin metabolizar en un 75%. El 25% de la dosis se metaboliza en el hígado por la acción del CYP3A4, formándose metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. Su semivida (8-10 h) aumenta en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se recomienda ajustar la dosis del fármaco de acuerdo con la función renal y el intervalo QTc del paciente.

La reacción adversa más frecuente es la aparición de *torsades de pointes*, que aparece en un 1% de los pacientes. El verapamilo aumenta las concentraciones plasmáticas de dofetilida, mientras que la cimetidina inhibe su excreción renal y prolonga su semivida. Los fármacos que inhiben de forma marcada el CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de dofetilida y el riesgo de aparición de *torsades de pointes*.

La dofetilida se utiliza para revertir el flúter y la fibrilación auricular a ritmo sinusal y prevenir la recurrencia de estas arritmias. El tratamiento debe iniciarse en el medio hospitalario, y se debe controlar al paciente durante las primeras 72 h con el fin de controlar la posible aparición de *torsades de pointes*. En pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio previo y arritmias supraventriculares o ventriculares, el programa DIAMOND demostró que la dofetilida no modificaba la mortalidad, a la vez que reducía las hospitalizaciones asociadas a empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

3.2. Ibutilida

Bloquea la I_{Kr} a la vez que incrementa la I_{Na}. La ibutilida sufre un intenso efecto de primer paso hepático, por lo que se administra por vía intravenosa. Se une en un 40% a proteínas plasmáticas, presenta un amplio volumen de distribución y una semivida de 6 h. Se biotransforma en el hígado y menos del 5% de la dosis administrada se elimina por vía renal sin biotransformar. La ibutilida puede producir *torsades de pointes* en un 4-8% de los pacientes. Esta arritmia aparece durante los primeros 60 min de infusión, por lo que se debe monitorizar el intervalo QTc del ECG durante la infusión.

V. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO IV: VERAPAMILO Y DILTIAZEM

La I_{CaL} es responsable del acoplamiento excitación-contracción, de la frecuencia de disparo del nodo SA y del período refractario y la velocidad de conducción a través del nodo AV, de la fase 2 del potencial de acción, del automatismo anormal que aparece en células ventriculares isquémicas despolarizadas, de los pospotenciales tempranos que aparecen en pacientes con prolongación del intervalo QT y del tono vascular coronario. Todos los bloqueadores de la I_{CaL} presentan propiedades antihipertensoras y antianginosas (v. caps. 37, 39 y 40). Además, el verapamilo y el diltiazem, pero no las dihidropiridinas, poseen acciones antiarrítmicas que analizaremos a continuación.

1. Mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos

Al igual que los canales de Na^+, los canales de Ca^{2+} de tipo L presentan tres estados conformacionales: reposo, activo e inactivo (v. cap. 37). A potenciales comprendidos entre –50 y –30 mV, los canales de Ca^{2+} se encuentran en estado de reposo. Se activan de forma transitoria cuando el potencial de membrana se despolariza por encima de –30 mV y a continuación se inactivan, si bien los procesos de activación e inactivación son mucho más lentos que los de la I_{Na}. El verapamilo y el diltiazem presentan una alta afinidad por los estados activo y/o inactivo, y prolongan la reactivación del canal de Ca^{2+}, por lo que el bloqueo de la I_{CaL} aumenta con la frecuencia de estimulación (en estas condiciones, los canales están más tiempo en estado inactivo y disminuye el intervalo diastólico). Esto explica por qué a concentraciones terapéuticas estos fármacos apenas modifican la conducción AV en ritmo sinusal, pero la deprimen si existen taquicardias supraventriculares o por reentrada intranodal.

El verapamilo y el diltiazem no modifican la velocidad de conducción o el período refractario auricular o ventricular (no modifican el QRS o el intervalo QT del ECG) (tabla 38-2), ya que en estos tejidos se generan potenciales de acción dependientes de Na^+. En los nodos SA y AV, que generan potenciales dependientes de Ca^{2+}, aplanan la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica, disminuyen la frecuencia sinusal y suprimen el automatismo de la unión AV. Sin embargo, a las dosis habituales, el verapamilo y el diltiazem apenas modifican la frecuencia sinusal, ya que su acción depresora directa sobre los nodos SA y AV es contrarrestada por su potente acción vasodilatadora que aumenta por vía refleja el tono simpático cardíaco; a dosis altas o en pacientes con disfunción sinusal previa, ambos fármacos pueden producir bradicardia e incluso asistolia. También suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos y tardíos. En el nodo AV, prolongan el período refractario y disminuyen la conducción a través de él (prolongan el intervalo PR), siendo el verapamilo más potente que el diltiazem. El verapamilo y el diltiazem aumentan el flujo coronario y disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 (reducen la poscarga, la frecuencia y la contractilidad cardíacas), lo que podría explicar su efectividad en el tratamiento de algunas arritmias asociadas a la cardiopatía isquémica.

Deprimen la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, pero ambos efectos se contrarrestan, en parte, por su acción vasodilatadora arteriovenosa, que disminuye la poscarga. Sin

embargo, en pacientes con depresión previa de la función ventricular o en aquellos en que los reflejos simpáticos están parcialmente inhibidos (p. ej., los tratados con β-bloqueantes) o cuando se administran a altas dosis, el verapamilo y el diltiazem pueden precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca.

2. Reacciones adversas

Se han descrito en el capítulo anterior. El verapamilo y el diltiazem potencian la bradicardia y la depresión de la contractilidad producida por los antiarrítmicos de los grupos I y II, así como la depresión de la conducción AV producida por digoxina y los β-bloqueantes. También aumentan la digoxinemia, por lo que si se asocian a digoxina, la dosis de ésta debe reducirse a la mitad. Están contraindicados en pacientes con bradicardia, enfermedad del seno, bloqueo AV avanzado, hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg), infarto agudo de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca. No modifican la conducción a través de las vías accesorias, por lo que en pacientes con flúter o fibrilación auriculares y síndrome de WPW pueden facilitar la conducción a través de ellas y aumentar de forma peligrosa la frecuencia ventricular. Tampoco se deben administrar durante el embarazo o el período de lactancia.

3. Aplicaciones terapéuticas

Por su acción depresora del nodo AV, son útiles en el tratamiento de taquicardias supraventriculares por reentrada que involucran el nodo AV y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con flúter o fibrilación auriculares (tabla 38-4). Son de elección en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los que no se pueden usar β-bloqueantes o adenosina. En las taquicardias supraventriculares paroxísticas han sido reemplazados por la adenosina. Sin embargo, son poco efectivos para revertir el flúter o la fibrilación auriculares a ritmo sinusal o para suprimir arritmias ventriculares. No obstante, por sus acciones antianginosas, pueden suprimir algunas arritmias ventriculares que aparecen en pacientes con cardiopatía isquémica.

VI. OTROS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

En este apartado se incluyen diversos fármacos que no se encuadran en ninguno de los grupos anteriores.

1. Adenosina

Este nucleósido púrico endógeno se une a los receptores A_1 localizados en la aurícula y los nodos SA e AV, donde activa la $I_{K(Ado)}$ e inhibe la I_{CaL}, en particular cuando esta corriente ha sido aumentada por el tono simpático. El aumento de la salida de K^+ hiperpolariza el potencial de membrana de los nodos SA y AV e inhibe su actividad automática y, a nivel del nodo AV, disminuye la velocidad de conducción y prolonga el intervalo PR, mientras que en las células auriculares acorta la duración del potencial de acción. La inhibición de la I_{CaL} también deprime la frecuencia de disparo de las células del nodo SA y la velocidad de conducción a través del nodo AV, a la vez que prolonga el período refractario de éste. La adenosina también produce una vasodilatación coronaria y sistémica, mediada a través de a la estimulación de los receptores A_2 y la liberación de NO y prostaglandinas por las células endoteliales. A nivel coronario redistribuye el flujo coronario hacia el subepicardio, y puede reducir el flujo subendocárdico y producir isquemia coronaria. No modifica la contracción cardíaca ni la velocidad de conducción por las vías accesorias.

Tras su administración por vía intravenosa es rápidamente captada en eritrocitos y células endoteliales, por lo que su semivida es de menos de 10 s. La adenosina produce cefaleas, mareos, náuseas, enrojecimiento cutáneo, disnea, broncoespasmo, opresión torácica, hipotensión, bradicardia o asistolia y bloqueo AV de segundo o tercer grado; estas reacciones no suelen ser peligrosas, dada su corta semivida. Sin embargo, en pacientes asmáticos puede producir disnea o broncoespasmo que persisten durante 30 min. La adenosina está contraindicada en pacientes con bronconstricción o asma, enfermedad del nodo del seno, bloqueo AV avanzado, hipotensión grave o angina inestable, y se administrará con precaución en pacientes con fibrilación auricular y síndrome de WPW, ya que puede acelerar la conducción por la vía accesoria. El dipiridamol inhibe la adenosina desaminasa que degrada la adenosina, por lo que si se asocian, la dosis de adenosina debe reducirse a la mitad. Igual sucede si el paciente recibe β-bloqueantes o verapamilo. Las metilxantinas (cafeína, teofilina y aminofilina) bloquean los receptores de la adenosina y suprimen sus acciones.

Por su acción rápida y fugaz sobre el nodo AV, la adenosina se utiliza en el diagnóstico y tratamiento de las taquicardias supraventriculares por reentrada intranodal. Se administra en un bolo intravenoso de 3 mg, que puede seguirse de otro de 6 mg y otro de 12 mg si al cabo de 1-2 min no ha suprimido la arritmia.

2. Digoxina

Las acciones farmacológicas de este bloqueador de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ sobre la actividad eléctrica y contráctil del miocardio se han analizado en el capítulo 35. La digoxina se utiliza para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca, situación en la que verapamilo y diltiazem pueden empeorar el estado hemodinámico. Sin embargo, la digoxina no controla la frecuencia ventricular durante el ejercicio o cuando el tono simpático es alto (hipertiroidismo, enfermedades pulmonares crónicas). En estas situaciones debe ser reemplazada y/o asociada a otros fármacos que deprimen la conducción a través del nodo AV (β-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, amiodarona). La digoxina está contraindicada en pacientes con fibrilación auricular asociada a síndrome de WPW.

3. Sales de magnesio

El sulfato de Mg^{2+} presenta propiedades similares a las de verapamilo y diltiazem y previene la sobrecarga de Ca^{2+} y la producción de radicales libres en el miocardio. Por vía intravenosa se utiliza en el tratamiento de las *torsades de pointes,* de algunas arritmias que aparecen

en la fase aguda del infarto de miocardio o en la intoxicación digitálica (aquí la hipomagnesemia se asocia a una diuresis excesiva producida por diuréticos tiazídicos o de asa) y de las convulsiones de la preeclampsia.

4. Atropina

Es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos M_2 (v. cap.15) que acelera la frecuencia de disparo de las células automáticas del nódulo SA (produce taquicardia) y en el nodo AV acorta el período refractario y acelera la velocidad de conducción. Sin embargo, no modifica la contractilidad cardíaca o la presión arterial. Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones adversas digestivas (sequedad de boca, náuseas, estreñimiento, íleo paralítico), neurológicas (visión borrosa, fotofobia, cefaleas, somnolencia, mareos, desorientación, excitación en ancianos), cardiovasculares (palpitaciones, bradicardia a dosis bajas o taquicardia a dosis altas, bloqueo AV, congestión nasal, hipotensión), retención urinaria, eritemas y fiebre. Se administrará con precaución en pacientes con patología ureteroprostática, íleo paralítico, colitis ulcerosa, esofagitis por reflujo gastroesofágico o glaucoma de ángulo estrecho. Se utiliza en pacientes con bradicardia sintomática (sobre todo si se acompaña de hipotensión arterial, algo que se observa en pacientes con infarto de micoardio anterior), bloqueos AV avanzados, ritmos idioventriculares lentos o asistolia y en el tratamiento de las náuseas y vómitos producidos por la morfina. Se administra en bolos intravenosos de 0,5-1 mg cada 3-5 min (dosis máxima 0,03-0,04 mg/kg).

5. Nuevos antiarrítmicos

El *tedisamil* bloquea diversas corrientes de salida de K^+ (I_{Kr}, I_{to} e $I_{K(ATP)}$) y presenta propiedades antiisquémicas. Reduce la frecuencia cardíaca, prolonga la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios auricular y ventricular y posee propiedades antifibrilatorias. No disminuye la contractilidad o el volumen minuto cardíacos. Representa una alternativa en arritmias asociadas a cardiopatía isquémica.

Azimilida bloquea las corrientes de Na^+, Ca^{2+} y K^+ (I_{Kr} e I_{Ks}), así como los receptores β-adrenérgicos y muscarínicos-M_2. Prolonga la la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios auriculares y ventriculares, pero no modifica la frecuencia cardíaca o la presión arterial. Es efectiva para revertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal, mantiene éste tras la cardioversión y no aumenta la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. La azimilida produce cefaleas, astenia, mareos, diarrea, bradicardia, neutropenia y *torsades de pointes*.

Dronedarona. Es un derivado desyodado de la amiodarona, que inhibe las corrientes de Na^+, Ca^{2+} y K^+ (I_{to}, I_{Kr}, I_{Ks}, I_{K1} e I_{KAch}) y bloquea los receptores muscarínicos, α y β-adrenérgicos cardíacos. Sus acciones son similares a las de la amiodarona, pero produce menos bradicardia y es menos lipofílica que aquella, lo que se traduce en una menor acumulación y toxicidad orgánica en tratamientos crónicos. De hecho, la dronedarona no produce alteraciones de la función tiroidea y el riesgo de proarritmia parece ser mínimo, pero produce reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos). Está contraindicada en pacientes con bradicardia, bloqueo AV o prolongación del QTc. La dronedarona prolonga el tiempo hasta la recurrencia de la fibrilación o flúter auricular y disminuye la frecuencia ventricular durante las recurrencias

Tecadenosón. Es un agonista selectivo de los receptores A_1 de la adenosina que prolonga la conducción AV sin modificar la frecuencia cardíaca, la conducción intraventricular o el tono vascular o bronquial. Por vía intravenosa bloquea la conducción a nivel del nodo AV y convierte rápidamente (< de 30 s) las taquicardias supraventriculares paroxísticas a ritmo sinusal.

VII. NUEVAS ESTRATEGIAS ANTIARRÍTMICAS

Las arritmias cardíacas modifican las propiedades eléctricas, estructurales y contráctiles cardíacas, un proceso denominado *remodelado cardíaco,* en cuyo curso temporal podemos distinguir tres etapas. A corto plazo (segundos o minutos) los cambios suelen asociarse a alteraciones en las concentraciones intra o extracelulares de ciertos iones o en la actividad de ciertos canales y bombas iónicas de la membrana, que alteran las propiedades electrofisiológicas cardíacas *(«remodelado eléctrico»)*. A medio plazo (horas o días) se observan cambios en la expresión de canales iónicos y receptores en la membrana del miocito cardíaco, mientras que a largo plazo (semanas), el remodelado implica cambios estructurales en el tejido miocárdico (fibrosis, hipertrofia, isquemia, inflamación), que constituyen el sustrato anatómico de las arritmias en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, todos los fármacos antiarrítmicos que hemos analizado en este capítulo se diseñaron para suprimir las alteraciones electrocardiográficas arritmogénicas y no para modificar el sustrato arritmogénico que genera y mantiene la arritmia, por lo que no debería sorprendernos su pobre efectividad en pacientes con cardiopatías asociadas. Por tanto, el objetivo sería disponer de fármacos capaces de prevenir y/o revertir el sustrato arritmogénico que genera o mantiene la arritmia. Desde esta perspectiva nuestros esfuerzos van dirigidos a prevenir los episodios isquémicos (con nitratos, antiagregantes o inhibidores de la HMG-CoA reductasa [estatinas]), retrasar la progresión de la placa de ateroma (estatinas), revertir o prevenir la progresión de la hipertrofia y la fibrosis cardíaca e inhibir la activación neurohumoral (inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores AT_1, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II); antagonistas de los receptores de la aldosterona: espironolactona, eplerenona], estatinas). Estos son los nuevos fármacos antiarrítmicos.

1. Fármacos que inhiben el remodelado cardíaco

Analizaremos dos grupos de fármacos que, según se ha demostrado en ensayos clínicos, modulan el remodelado cardíaco y reducen la incidencia de arritmias cardíacas.

1.1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) desempeña un importante papel en la génesis de las arritmias cardíacas, así como en el remodelado cardíaco (fibrosis, hipertrofia miocitaria) que aparece en los pacientes con fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes o hipertensión arterial. La angiotensina II facilita la aparición de arritmias cardíacas porque: *a)* aumenta la frecuencia, la contractilidad y las demandas miocárdicas de O_2; *b)* produce vasoconstricción coronaria, lo que aumenta la isquemia cardíaca; *c)* aumenta el tono simpático y produce hipopotasemia e hipomagnesemia; *d)* produce hipertrofia de los miocitos cardíacos y, directamente, o a través de la liberación de aldosterona, aumenta la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca que desacopla los miocitos cardíacos y disminuye la velocidad de conducción intracardíaca; *e)* acorta de forma no uniforme la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios cardíacos, y *f)* induce la aparición de automatismo ectópico y de pospotenciales tempranos y tardíos. La aldosterona también puede producir arritmias cardíacas, ya que incrementa la fibrosis intersticial y el tono simpático y produce hipopotasemia e hipomagnesemia.

Los IECA y ARA-II reducen la incidencia de arritmias supraventriculares (p. ej., fibrilación auricular) y ventriculares que aparecen en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca (asociada a hipertensión arterial o cardiopatías) o cardiopatía isquémica. La espironolactona y la eplerenona también disminuyen la incidencia de muerte súbita cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, asociada o no, a infarto de miocardio previo.

Las acciones antiarrítmicas de los IECA y los ARA-II serían debidas a su capacidad para: *a)* normalizar las presiones intracardíacas y reducir la tensión parietal y las demandas miocárdicas de O_2 (reducen precarga y poscarga); *b)* inhibir el remodelado eléctrico (acortamiento no uniforme de la repolarización cardíaca) y estructural (hipertrofia, fibrosis y dilatación cardíaca) producidos por la angiotensina II; *c)* inhibir el tono simpático; *d)* normalizar los cuadros de hipopotasemia; *e)* controlar la presión arterial y retrasar la progresión de la insuficiencia cardíaca, y *f)* aumentar el flujo coronario, por una acción directa y por aumentar la liberación de PGI_2 y de NO, que ejercen también potentes acciones vasodilatadoras coronarias, antiarrítmicas, antiagregantes plaquetarias y antiproliferativas. Sin embargo, no se dispone de estudios controlados que confirmen los buenos resultados de los IECA y los ARA-II en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

1.2. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Las estatinas ejercen efectos antiarrítmios y disminuyen la incidencia de muerte súbita cardíaca en pacientes con o sin cardiopatía isquémica, normo o hipercolesterolémicos. En pacientes con fibrilación auricular persistente, las estatinas disminuyen la incidencia de recidivas tras cardioversión eléctrica, efecto que es independiente de su capacidad para reducir las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), ya que no aparece con otros fármacos hipolipemiantes (fibratos, resinas o probucol). En pacientes con cardiopatía isquémica y taquicardias ventriculares portadores de un desfibrilador automático implantable, las estatinas reducen las recurrencias, la mortalidad total y cardíaca, las hospitalizaciones y las descargas de desfibrilador. Estos efectos antiarrítmicos se han atribuido a la reducción en la progresión y la estabilización de la placa de ateroma y a sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antitrombóticos y cardioprotectores (v. cap. 55).

VIII. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES

1. Efectos proarrítmicos de los fármacos antiarrítmicos

El mayor problema que plantean los fármacos antiarrítmicos es que presentan un estrecho margen terapéutico, y con frecuencia producen reacciones adversas, algunas de las cuales pueden ser fatales. Esta es la razón por la que en muchos casos la selección de un determinado antiarrítmico vendrá determinada más por su perfil de seguridad que por su eficacia. La paradoja es que la reacción adversa más grave es que puedan generar o agravar arritmias cardíacas. El problema se magnifica si se piensa que los efectos proarrítmicos aparecen con mayor frecuencia en los pacientes que más podrían beneficiarse de estos fármacos (p. ej., con cardiopatía isquémica, hipertrofia cardíaca, disfunción ventricular o trastornos de la conducción intracardíaca). Puesto que los mecanismos responsables de las acciones proarrítmicas y antiarrítmicas son los mismos, la mejor forma de prevenir el riesgo de proarritmia es que el médico recuerde que cualquier fármaco antiarrítmico puede producir una arritmia cardíaca.

Los antiarrítmicos de los grupos IA y III prolongan la duración del potencial de acción (QTc mayor de 470 ms) y facilitan la aparición de pospotenciales tempranos y de *torsades de pointes* que pueden producir un síncope o la muerte súbita del paciente si degenera en fibrilación ventricular. La prolongación del QTc es más marcada en mujeres y en pacientes con bradicardia, hipopotasemia, hipertrofia cardíaca o que reciben fármacos que prolongan el intervalo QTc del ECG (antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, eritromicina, ketoconazol, antihistamínicos H_1, tiazidas, diuréticos de asa, etc.) o que presentan un intervalo QTc prolongado. El tratamiento implica corregir las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia) y la bradicardia (implantar un marcapasos), acortar la duración del potencial de acción (mantener una frecuencia ventricular de 90 latidos/min con un marcapasos), suprimir la administración de los fármacos que prolongan el intervalo QTc y administrar sulfato de magnesio, diltiazem o verapamilo por vía intravenosa.

Los antiarrítmicos que bloquean de forma importante la I_{Na} (grupo IC y, en menor grado, el IA) pueden producir taquicardias ventriculares sostenidas, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o cardiopatías estructurales. Esto se debe a que deprimen la velocidad de conducción del impulso cardíaco, por lo que éste alcanzaría la zona donde se inició la recirculación cuando ésta ha recuperado su excitabilidad, lo que facilita la reentrada del impulso cardíaco. En otras ocasiones, la depresión de la excitabilidad y de la velocidad de conducción podría explicar la aparición de nuevas áreas de bloqueo unidireccional que facilitarían la aparición de arritmias por reentrada. La reentrada se ve favorecida porque la depresión de la velocidad de

conducción aparece a dosis a las que la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo apenas se modifican.

2. Elección de un fármaco antiarrítmico

El tratamiento de una arritmia es un proceso complejo. Dado que los fármacos antiarrítmicos presentan una reducida eficacia y un estrecho margen terapéutico, para seleccionar el antiarrítmico más idóneo y alcanzar los mejores resultados es preciso:

a) Identificar y suprimir los factores implicados en su génesis o mantenimiento, ya sean excitantes (café, alcohol, tabaco), alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia), patologías asociadas (hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, valvulopatías, hipertensión arterial) o fármacos (antiarrítmicos, digoxina, terfenadina, diuréticos, agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, teofilina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y diuréticos). También hay que tratar de forma específica cualquier cardiopatía que constituya el sustrato anatómico de la arritmia (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertrofia o fibrosis cardíaca, hipertiroidismo, hipertensión arterial), algo que no siempre es posible.

b) Identificar el origen y el posible mecanismo electrofisiológico implicado en la génesis de la arritmia, y evaluar su posible repercusión hemodinámica así como el riesgo de degenerar en fibrilación ventricular. La administración de verapamilo en una taquiarritmia ventricular diagnosticada erróneamente de supraventricular puede producir hipotensión marcada y paro cardíaco.

c) Valorar los síntomas. La presencia de una arritmia no implica que ésta deba tratarse. Las arritmias que no producen síntomas o alteraciones hemodinámicas quizá no deberían tratarse, ya que los antiarrítmicos pueden producir reacciones adversas graves. Por el contrario, en arritmias sintomáticas (acompañadas de palpitaciones, mareos, disnea, angina o síncope) que interfieren con la vida diaria o en arritmias malignas que ponen en grave peligro la vida del paciente, los antiarrítmicos están indicados con el objetivo de mantener el ritmo sinusal, suprimir la sintomatología y mejorar la calidad de vida.

d) Evaluar si el tratamiento farmacológico ofrece ventajas sobre otras formas de tratamiento no farmacológicas (maniobras vagales, marcapasos, desfibriladores, ablación, cirugía). En pacientes reanimados tras un episodio de fibrilación ventricular es de elección la colocación de un desfibrilador automático implantable, mientras que en pacientes con síndrome de WPW lo es la ablación con un catéter de la vía accesoria y no la administración crónica de fármacos antiarrítmicos. La mayoría de los fármacos deprimen la contractilidad miocárdica, lo que contraindica su uso en taquiarritmias ventriculares graves que cursan con mala función ventricular (p. ej., postinfarto de miocardio) y aquellos que reducen de forma excesiva la presión arterial podrían agravar las arritmias asociadas a la cardiopatía isquémica. Los β-bloqueantes y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han demostrado su efectividad en este subgrupo de pacientes.

e) Establecer los objetivos del tratamiento. En pacientes con fibrilación auricular el objetivo es revertir la arritmia a ritmo sinusal y mantenerlo utilizando fármacos antiarrítmicos del grupo IC, IA o III. Si no es posible, el objetivo debería ser controlar la frecuencia ventricular con digoxina, β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem, asociando ambas alternativas con anticoagulantes orales para prevenir los accidentes tromboembólicos. En ocasiones, los fármacos antiarrítmicos no suprimen las recurrencias, pero esto no se debe considerar un fracaso terapéutico; es evidente que una reducción en la frecuencia, la gravedad y la duración de los episodios de fibrilación auricular puede ser un éxito terapéutico en muchos pacientes.

f) Recordar en quién no debemos administrar un fármaco antiarrítmico. Es el caso de la amiodarona en pacientes con neumonitis intersticial, de la disopiramida en presencia de insuficiencia cardíaca o del sotalol en un paciente con insuficiencia renal y QTc mayor de 480 ms. La digoxina, la dofetilida y el sotalol se eliminan por vía renal, y debe ajustarse la dosis en función del aclaramiento de creatinina del paciente para minimizar el riesgo de proarritmia. A ello debemos añadir aquellas situaciones en las que un fármaco antiarrítmico puede producir una reacción adversa grave como consecuencia de una interacción medicamentosa con otros fármacos ampliamente utilizados en el paciente cardiológico (anticoagulantes orales, estatinas, aspirina), la arritmia a tratar (la digoxina, el diltiazem y el verapamilo están contraindicados en pacientes con síndrome de WPW), la cardiopatía subyacente (los fármacos del grupo I están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica) o la presencia de alteraciones electrolíticas. La hiperpotasemia despolariza el potencial de membrana e inactiva parcialmente los canales de Na^+, facilitando la depresión de la conducción intracardíaca producida por los fármacos del grupo I, mientras que la hipopotasemia aumenta la toxicidad digitálica y acentúa la prolongación del intervalo QT producida por los fármacos del grupo III.

BIBLIOGRAFÍA

Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide and flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. 1989;321: 406-12.

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med. 1992;327:227-33.

Castro A, Bianconi L, Santini M. New antiarrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2002;25:249-59.

Delpón E, Caballero R, Tamargo J. Efectos, farmacología y dosificación de la amiodarona. Rev Esp Cardiol. 2003;3(Supl D):4D-17D.

Delpón E, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Tamargo J. Angiotensin II, angiotensin II antagonists and spironolactone and their modulation of cardiac repolarization. Trends Pharmacol Sci. 2005;26:155-61.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2006;114:e257-354.

Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1832-9.

Kathofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. Cardiovasc Drug Rev. 2005;23:217-30.

López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004;25:1341-62.

Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:1454-70.

Mounsey JP, DiMarco JP. Dofetilide. Circulation. 2000;102:2665-70.

Murray KT. Ibutilide. Circulation. 1998;97:493-7.

Peterman C, Sanoski CA. Tecadenoson: a novel, selective A1 adenosine receptor agonist. Cardiol Rev. 2005;13:315-21.

Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004;350:1013-22.

Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. Circ Res. 2002;90:939-50.

Singh B. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. J Cardiovasc Electrophysiol. 1999;10:283-301.

Tamargo J. A review: Drug-induced torade de pointes: from molecular biology to bedside. Jap J Pharmacol. 2000;83:1-19.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res. 2004;62:9-33.

Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Pharmacological approach in the treatment of atrial fibrillation. Curr Med Chem. 2004;11:13-28.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Lipid-lowering therapy with statins, a new approach to antiarrhythmic therapy. Pharmacol Ther. 2007;114:107-26.

39 Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis

A. Sánchez-García, J. Sáiz y J. Flórez

I. FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A. INTRODUCCIÓN

El control de la hipertensión arterial constituye uno de los pilares esenciales en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se estima que afecta a un 26% de la población y que para el año 2025 casi un 30% de la población sea hipertensa. En España su prevalencia en adultos es de aproximadamente un 30%; de este grupo de personas, un 35% no es consciente de que tiene hipertensión, un 45% de los sujetos hipertensos no recibe tratamiento y dos tercios de los hipertensos tratados no están controlados de forma adecuada. La incidencia de hipertensión aumenta con la edad hasta el punto de que más de la mitad de las personas de entre 60-69 años de edad y aproximadamente el 75% de los mayores de 70 años son hipertensos. En estudios observacionales se demostró que en un intervalo de edades entre 40 y 89 años, por cada 20 mmHg de incremento de presión sistólica o 10 mmHg de presión diastólica, se duplicaba la mortalidad por isquemia miocárdica y derrame cerebral; y en estudios longitudinales se ha indicado que valores de presión arterial en los intervalos de 130-139 y 80-89 mmHg se asocian con un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular dos veces superior a aquellos cuya presión arterial está por debajo de 120/80 mmHg.

En el año 2003 se publicaron dos amplios informes acerca del manejo del paciente hipertenso: *a)* el JNC 7, y *b)* el ESH/ESC. Recientemente la ESH/ESC ha publicado una nueva guía para el tratamiento de esta enfermedad. La clasificación de los grados de hipertensión se refleja en la tabla 39-1. Ambos grupos establecen como cifras de hipertensión ≥ 140/90 mmHg (≥ 130/80 mmHg en diabéticos). El protocolo norteamericano adopta unos criterios más sencillos y tiene como objetivos generales la concisión y la claridad. De esta manera, fusiona los antiguos estadios 2 y 3 en un único grado, e incluye una nueva categoría denominada prehipertensión.

El grado de prehipertensión (120-139/80-89 mmHg) del JNC 7 (cuestionado por algunos autores) no implica una enfermedad, sino más bien se establece para identificar a aquellos individuos en situación de alto riesgo para desarrollar hipertensión. Por lo tanto, pretende alertar tanto a los pacientes como a los médicos para fomentar una intervención que prevenga o retrase la aparición de la hipertensión. Estos individuos no son tributarios de la utilización de fármacos, pero deben modificar su estilo de vida para reducir el riesgo de desarrollo en un futuro de hipertensión, con el objetivo de mantener los valores de presión dentro de lo que se considera normal (< 120/80). Todos los individuos con hipertensión (grados 1 y 2), además de modificar su estilo de vida, deben ser tratados con hipotensores con el objetivo de obtener unos valores de presión < 140/90 mmHg.

Existen evidencias que justifican una mayor importancia de la presión sistólica como mayor factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Los patrones de presión arterial van cambiando conforme la edad aumenta. Mientras la presión sistólica va incrementándose al avanzar la edad, la diastólica aumenta hasta aproximadamente los 50 años, se esta-

Tabla 39-1. Clasificación de la hipertensión arterial según los protocolos del *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7) y la *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC)

JNC-7				ESH/ESC			
Categoría	**PAS**		**PAD**	**Categoría**	**PAS**		**PAD**
Normal	< 120	y	< 80	Óptima	< 120	y	< 80
Prehipertensión	120-139	o	80-89	Normal	120-129	y/o	80-84
				Límite alto normalidad	130-139	y/o	85-89
Hipertensión				Grado 1	140-159	y/o	90-99
Grado 1	140-159	o	90-99	Grado 2	160-179	y/o	100-109
Grado 2	≥ 160	o	≥ 100	Grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
Valores expresados en mmHg.

biliza en la siguiente década, para finalmente permanecer igual o disminuir en los últimos años de vida. La hipertensión diastólica prevalece antes de los 50 años, sola o combinada con elevación de la sistólica. Por el contrario, a partir de los 50 años la hipertensión sistólica representa la forma más común de esta enfermedad. Así, la presión diastólica elevada representa un mayor factor de riesgo cardiovascular hasta los 50 años de vida, y a partir de esa edad el riesgo más importante es la elevación de la presión sistólica. Por ello hay que hacer especial énfasis en el tratamiento de la hipertensión sistólica, pues de no hacerlo, al irse incrementando la población anciana, aumentará la incidencia de trastornos cardiovasculares y renales.

Existen cinco grandes grupos de hipotensores de interés destacado: diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor AT_1 de la angiotensina II (ARA-II), β-bloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio. Numerosos fármacos presentan también propiedades hipotensoras de interés, como es el caso de los inhibidores de renina, los bloqueantes α-adrenérgicos periféricos, los vasodilatadores directos y los simpaticolíticos de acción central que se describirán de forma más breve (fig. 39-1).

B. FÁRMACOS DIURÉTICOS

Los diuréticos constituyen el grupo de fármacos más comúnmente utilizado para modificar el volumen y/o la composición de los líquidos corporales en varias situaciones clínicas, incluida la hipertensión arterial. Si bien todos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, unos y otros actúan de manera diferente a nivel renal (v. cap. 47). Las **tiazidas** y análogos, como la **clortalidona,** han sido el principal pilar del tratamiento antihipertensivo durante más

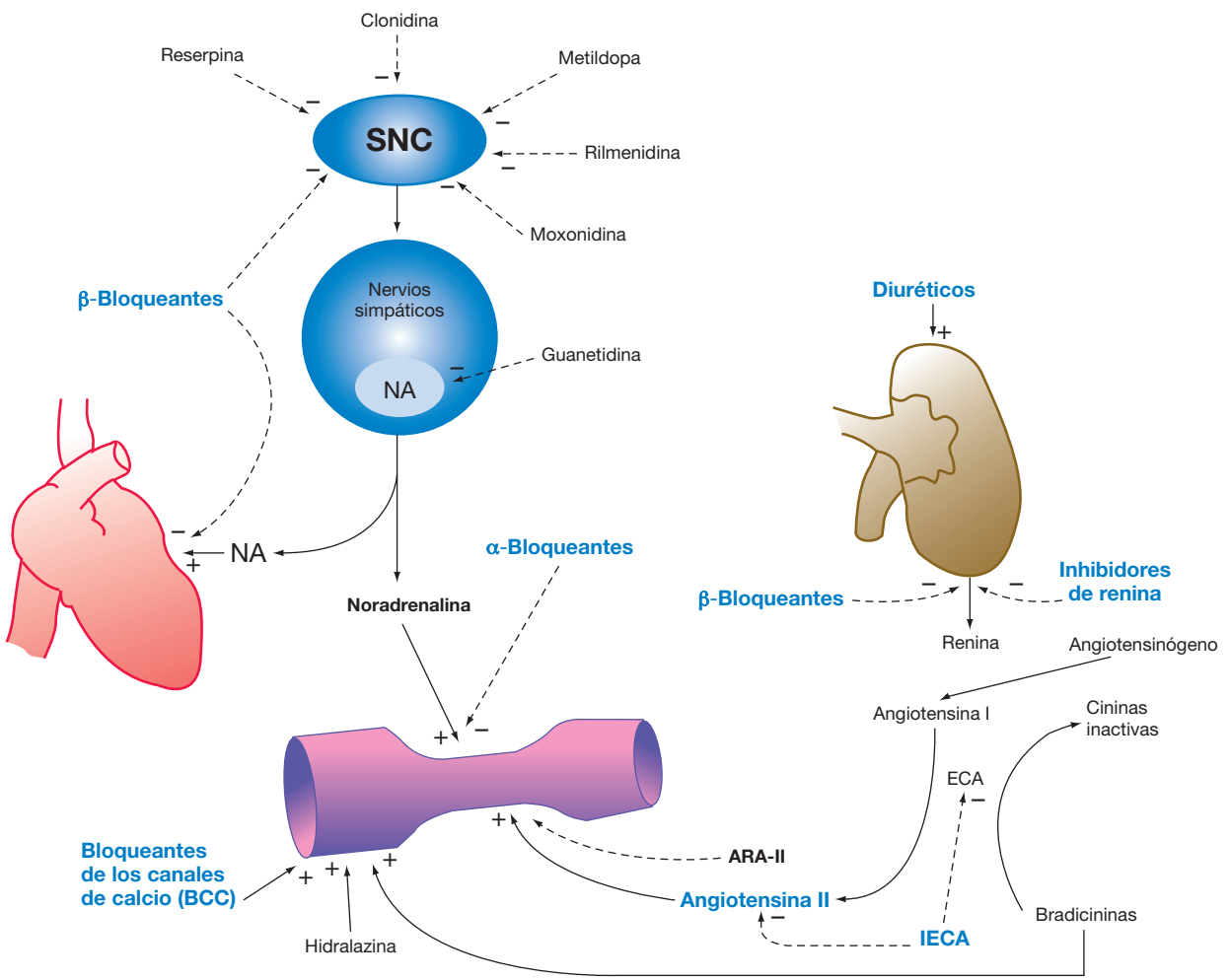


Figura 39-1. Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensores. Línea continua: acción facilitadora; línea discontinua: acción inhibidora.

de 40 años y aún este grupo es el más extensamente utilizado en el tratamiento de esta enfermedad. Las tiazidas, cuya eficacia antihipertensora es superior a la de los otros dos grupos de diuréticos, precisan de una función renal aceptable (aclaramiento de creatinina > 30 mL/min) para ejercer su efecto hipotensor, a diferencia de lo que ocurre con los **diuréticos de asa,** como la **furosemida,** que incluso pueden actuar con función renal disminuida, por lo que son utilizados en pacientes con una insuficiencia renal o cardíaca grave. El tercer grupo de diuréticos usados en la hipertensión arterial son los **ahorradores de K^+,** que incluyen los **inhibidores de canales de Na^+ del epitelio renal** (tales como la amilorida y el triamtereno) y **los antagonistas de receptores de aldosterona** (espironolactona y eplerenona). En general, estos fármacos se utilizan en combinación con los diuréticos tiazídicos.

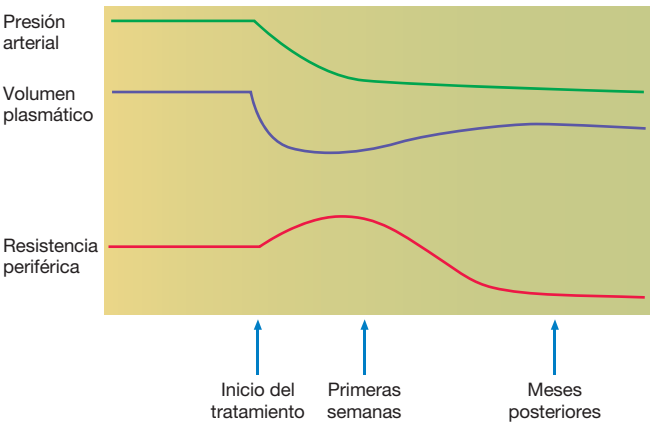


Figura 39-2. Esquema de los cambios hemodinámicos responsables de los efectos hipotensores de los diuréticos tiazídicos.

1. Tiazidas

Las **tiazidas** y análogos inhiben la reabsorción de Na^+ en la porción proximal del túbulo contorneado distal por un mecanismo que implica la inhibición del cotransportador Na^+-Cl^- de la membrana luminal, incrementando así la excreción de Na^+, Cl^- y agua; asimismo, aumentan la excreción de K^+ y Mg^{2+}, HCO_3 y fosfatos (v. cap. 47). Los efectos sobre la excreción de Ca^{2+} son variables; tras su administración crónica las tiazidas disminuyen su excreción. De forma paralela, producen un descenso tensional dependiente de la dosis, hasta un máximo de 25 mg/día de hidroclorotiazida o equivalente, dosis por encima de la cual no se obtienen efectos hipotensores proporcionados.

En un principio, los diuréticos, mediante el aumento inicial de la excreción de sodio y agua, reducen el volumen extracelular, que conduce a una reducción del gasto cardíaco. Sin embargo, el efecto hipotensor se manifiesta y mantiene durante el tratamiento prolongado debido a que las resistencias vasculares periféricas disminuyen; el gasto cardíaco se normaliza, así como el volumen extracelular (fig. 39-2). Se desconoce cómo ocurren estos hechos. Se ha propuesto que especialmente las tiazidas puedan producir efectos hipotensores mediante la activación de los canales de K^+ regulados por el trifosfato de adenosina (ATP) de las arteriolas de resistencia. Esta acción molecular conduce a la hiperpolarización de la membrana, la cual se opone a la entrada de Ca^{2+} y a la contracción del músculo liso, reduciendo a nivel sistémico la resistencia vascular periférica.

Los pacientes que presentan al inicio del tratamiento unos valores bajos de renina, son especialmente sensibles al tratamiento con tiazidas. Este grupo de pacientes incluye a obesos, ancianos y afroamericanos. En estudios clínicos controlados y a largo plazo se ha demostrado que las tiazidas pueden reducir la morbimortalidad cardiovascular. Disminuyen la incidencia de enfermedades coronarias, de insuficiencia cardíaca y, en el anciano, reducen la mortalidad coronaria hasta en un 47%. Son particularmente efectivos en la prevención del accidente cerebrovascular cuando son comparados con IECA o β-bloqueantes. Incluso en estudios clínicos que incluyen evaluaciones ecocardiográficas se ha demostrado que la clortalidona disminuye la masa ventricular izquierda. Este efecto beneficioso en la hipertrofia ventricular izquierda, descrito en pacientes jóvenes y ancianos, completa la gama de acciones que hacen de este grupo la base del tratamiento antihipertensor.

La terapia con una tiazida a dosis bajas, como fármaco inicial, en monoterapia o en combinación con otros antihipertensores, debido al menor potencial para producir complicaciones metabólicas, es muy efectiva para reducir la presión arterial y mejorar la incidencia de enfermedades cardiovasculares. En monoterapia, la dosis diaria antihipertensiva de tiazida recomendada se ha ido disminuyendo de forma progresiva (tabla 39-2). Así, el rango oscila entre 6,25 mg de hidroclorotiazida en combinación, hasta 12,5 a 25 mg/día en monoterapia. Con respecto a la clortalidona, se recomienda que el tratamiento se inicie con dosis de 12,5 mg/día en pacientes jóvenes hasta una dosis máxima de 25 mg/día. Si con estas dosis no se logra una reducción adecuada de la presión arterial, debe añadirse un segundo fármaco en lugar de aumentar las dosis de los diuréticos. Los efectos antihipertensores de dosis bajas no se hacen evidentes hasta 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En muchos casos las tiazidas se usan en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio, ya sea con triamtereno o con antagonistas de la aldosterona. Esta última asociación ha resultado ser muy efectiva para disminuir los valores de presión arterial y reducir el riesgo de hipopotasemia y muerte súbita. Asimismo, pueden asociarse a β-bloqueantes, IECA o ARA-II, ya que presentan mecanismos de acción complementarios y reducen la incidencia de reacciones adversas.

La eficacia de las tiazidas como diuréticos antihipertensores disminuye cuando la filtración glomerular desciende por debajo de 30 mL/min, con la excepción de **metolazona, indapamida** y **xipamida,** que retienen su eficacia, por lo que son particularmente útiles en hipertensos con insuficiencia renal y en la hipertensión refractaria.

Tabla 39-2. Dosificación oral de los hipotensores más comúnmente usados

Clase	Fármaco	Rango de dosis/día (mg/día)	Frecuencia diaria
Diuréticos tiazídicos y análogos	Clorotiazida	125-500	1-2
	Clortalidona	12,5-25	1
	Hidroclorotiazida	12,5-50	1
	Indapamida	1,25-2,5	1
	Metolazona	2,5-5	1
	Politiazida	1-4	1
Diuréticos de asa	Bumetanida	0,5-2	2
	Furosemida	20-80	2
	Torasemida	2,5-10	1
Diuréticos ahorradores de potasio	Amilorida	5-10	1-2
	Triamtereno	50-100	1-2
Antagonistas de aldosterona	Eplerenona	50-100	1
	Espironolactona	25-100	1
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)	Benazepril	5-40	1
	Captopril	25-100	2
	Enalapril	5-40	1-2
	Fosinopril	5-40	1
	Lisinopril	5-40	1
	Moexipril	7,5-30	1
	Perindopril	4-8	1
	Quinapril	5-40	1
	Ramipril	1,25-20	1
	Trandolapril	1-4	1
Antagonistas de los receptores AT_1 de angiotensina II (ARA-II)	Candesartán	8-32	1
	Eprosartán	400-800	1-2
	Irbesartán	150-300	1
	Losartán	25-100	1-2
	Olmesartán	20-40	1
	Telmisartán	20-80	1
	Valsartán	80-320	1
β-bloqueantes	Atenolol	25-100	1
	Betaxolol	5-20	1
	Bisoprolol	2,5-10	1-2
	Metoprolol	50-100	1
	Nadolol	40-120	1
	Propranolol	40-160	2
	Timolol	20-40	2
β-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (ISA)	Acebutolol	200-800	2
	Penbutolol	10-40	1
	Pindolol	10-40	2
α-β-bloqueantes	Carvedilol	12,5-50	1
	Labetalol	200-800	2
	Nebivolol	5-10	2
Bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridinas	Diltiazem	120-540	1
	Verapamilo	120-360	1
Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridinas	Amlodipino	2,5-10	1
	Felodipino	2,5-20	1
	Isradipino	2,5-10	2
	Nicardipino	60-120	1
	Nifedipino	30-60	2
	Nisoldipino	10-40	1

Los efectos secundarios más importantes de las tiazidas derivan de su acción a nivel renal (fig. 39-3), y la hipopotasemia, cuya intensidad es dependiente de la dosis y tres veces más pronunciada con clortalidona que con hidroclorotiazida, es el más importante y frecuente, ya que puede incrementar la morbimortalidad cardiovascular. Este efecto predispone a la aparición de arritmias graves en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica crónica. Se ha descrito una interacción potencialmente letal al asociar diuréticos con quinidina. Este fármaco podría ocasionar el desarrollo de una taquicardia ventricular polimórfica o *torsades de pointes,* y el riesgo de que este hecho se produzca aumenta en presencia de hipopotasemia. También pueden producir hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia, y están contraindicados en pacientes con gota.

La incidencia de disfunción eréctil es más común con las tiazidas que con otros fármacos antihipertensivos. A pesar de que estos fármacos producen cambios en el perfil lipídico consistentes en un aumento en el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total y triglicéridos, sin cambios significativos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y provocan, además, alteraciones metabólicas, como intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (a dosis elevadas), que pueden acelerar el desarrollo de una diabetes de nuevo inicio, estudios recientes continúan demostrando la eficacia de los diuréticos tiazídicos para reducir el riesgo cardiovascular. El tratamiento prolongado con tiazidas puede incrementar el riesgo a presentar un carcinoma renal, que es más elevado en mujeres que en hombres y parece incrementarse en paralelo con la duración del tratamiento.

2. Otros diuréticos antihipertensores

Los **diuréticos de asa** bloquean la reabsorción de Cl^- mediante la inhibición del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la membrana luminal de la porción diluyente de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Favorecen la pérdida de Na^+, K^+ y Ca^{2+} (v. cap. 47). Aunque son los diuréticos más potentes, su acción es breve y no son antihipertensores eficaces. Se reservan para pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociada. Una excepción dentro de este grupo es la **torasemida,** que tiene una duración de acción prolongada (mayor de 12 h). Es útil en pacientes con fallo renal, cuando las tiazidas no son efectivas o cuando están contraindicadas; a dosis bajas es un buen antihipertensor con poco efecto diurético y efectos adversos mínimos, pues, además, no aumenta la eliminación de K^+. La torasemida puede utilizarse en pacientes con diabetes mellitus.

Los **diuréticos ahorradores de K^+** interfieren con la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado distal y en el colector. La **espironolactona** y la **amilorida** poseen una actividad antihipertensora moderada. La propiedad de reducir la eliminación renal de K^+ parece que produce mejores efectos que el suplemento de K^+ sobre las concentraciones celulares del ion. Por ello se utilizan ampliamente asociados a los diuréticos tiazídicos. La espironolactona, que disminuye la presión arterial en

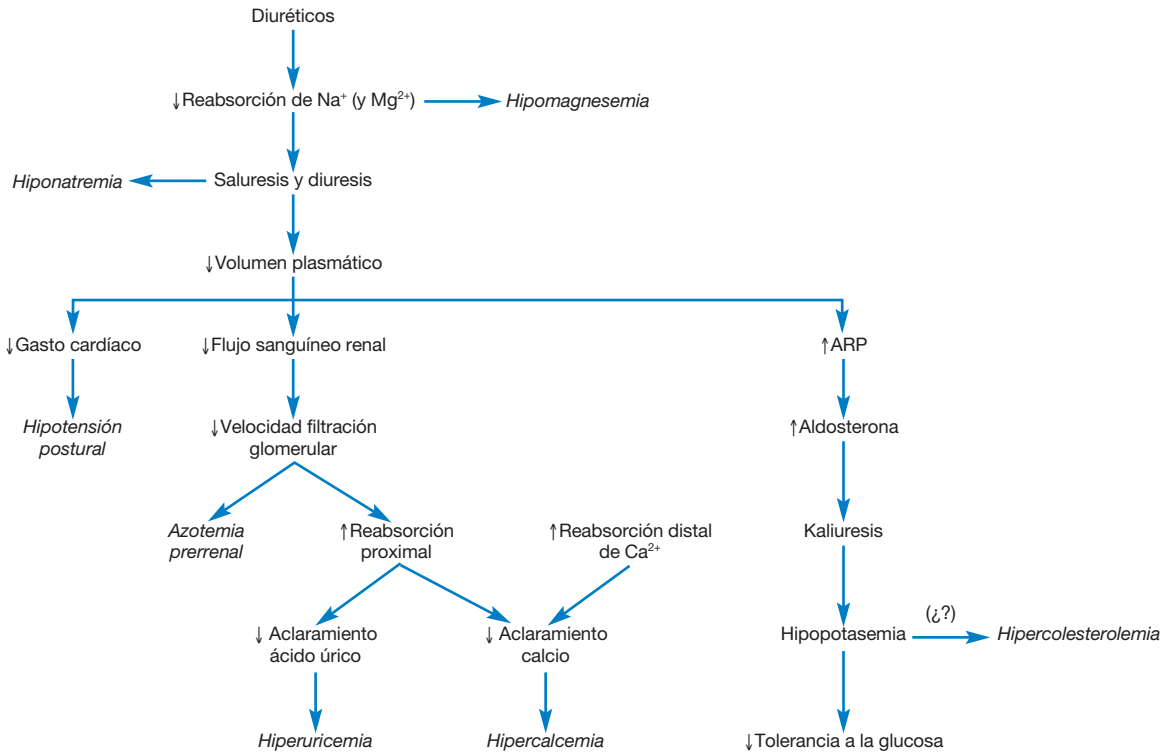


Figura 39-3. Esquema que resume los principales mecanismos involucrados en varias acciones adversas de los diuréticos tiazídicos. ARP: actividad de renina plasmática.

particular en pacientes con concentraciones bajas de renina y elevadas de aldosterona, tiene, además, propiedades antifibróticas y antiproliferativas, derivadas del bloqueo de las acciones vasculares y cardíacas de la aldosterona. En estudios clínicos se ha demostrado que la adición de este fármaco al tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca reduce de forma significativa la morbimortalidad. Recientemente se ha introducido en clínica la **eplerenona,** que posee mayor especificidad que la espironolactona por el receptor mineralcorticoide y, por tanto, se asocia a una menor incidencia de efectos adversos, como la ginecomastia. Su efecto antihipertensivo parece ser independiente de sus acciones sobre el transporte epitelial de fluidos y electrólitos. Mejora la función diastólica y disminuye la proteinuria en pacientes afectados de una nefropatía diabética. Asimismo, la adición de este fármaco reduce la morbimortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda. En el caso de los ahorradores de potasio puede aparecer hiperpotasemia, especialmente si se asocian a IECA, ARA-II o se usan en pacientes con deterioro de la función renal.

C. FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina (SRA) es el principal regulador de las funciones renales y cardiovasculares, y desempeña un papel esencial en la homoeostasis de la presión arterial y en el equilibrio hidroelectrolítico (v. cap. 22).

En los últimos años se han identificado nuevos componentes de este sistema entre los que destaca la angiotensina (1-7) con efectos generalmente opuestos a los de la angiotensina II. Puede formarse a partir de la angiotensina II o directamente de la angiotensina I (fig. 39-4). Se han descrito otras vías de generación de angiotensina (1-7) en las que está implicada una enzima homóloga a la enzima de conversión (ECA), llamada ECA_2 (no inhibida por los IECA). Esta enzima puede formar angiotensina (1-7) a partir de la angiotensina II, o con menor eficiencia mediante la conversión previa de la angiotensina I en angiotensina (1-9). La identificación de la ECA_2 así como del receptor *mas* sobre el que la angiotensina (1-7) actúa, está conduciendo a la aceptación de un nuevo concepto del SRA. Acorde con esta idea, el SRA tiene dos tipos fundamentales de acción, cada uno de los cuales utiliza un péptido diferente. Uno vasoconstrictor y proliferativo, cuyo responsable es la angiotensina II, y el otro vasodilatador y antiproliferativo cuyo responsable es la angiotensina (1-7). De este modo, el efecto dual del SRA se atribuye a sus péptidos, principalmente angiotensina II frente a angiotensina (1-7), así como a sus receptores, fundamentalmente AT_1 frente a AT_2 + *mas*.

El SRA puede ser inhibido a distintos niveles. Los β-bloqueantes reducen la liberación de renina, los IECA impiden la formación de angiotensina II y la inactivación de la bradicinina, los ARA-II bloquean la acción de angiotensina II sobre el receptor AT_1, y por último, los inhibidores de renina bloquean el sistema en su origen. IECA, ARA-II e inhibidores de renina interrumpen el *feedback* negativo de la secre-

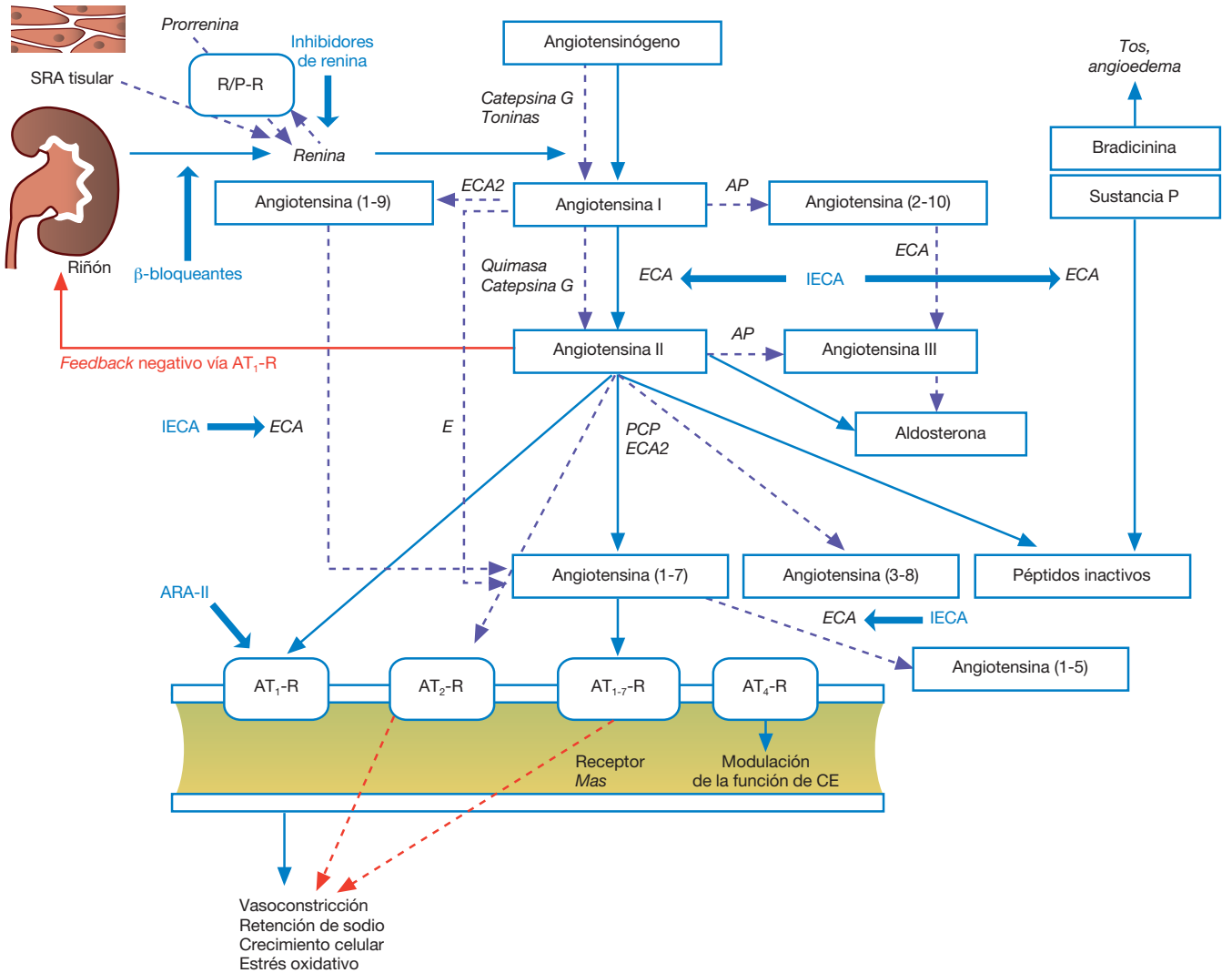


Figura 39-4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Las *flechas negras* indican estimulación y las *rojas* inhibición. Las *líneas discontinuas* muestran vías alternativas basadas en estudios experimentales. Los β-bloqueantes, inhibidores de renina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor AT_1 de la angiotensina II (ARA-II), reducen la actividad del sistema renina-angiotensina (SRA). AP: aminopeptidasa; AT-R: receptor de angiotensina; CE: células endoteliales; E: endopeptidasas; ECA: enzima de conversión; ECA_2: enzima de conversión tipo 2; PCP: prolilcarboxipeptidasa; R/P-R: receptor renina/prorenina. (Modificada de Staessen et al., 2006.)

ción de renina por el riñón. El incremento reactivo de la renina circulante que se produce origina una mayor generación de angiotensina I y II a través de vías dependientes o independientes de la ECA. La consecuencia de esta complejidad radica en que el bloqueo a distintos niveles del sistema probablemente no producirá idénticos efectos terapéuticos.

1. Inhibidores orales de renina

El único sustrato fisiológico conocido de la renina es el angiotensinógeno. La secuencia de renina varía entre especies, por lo que los estudios preclínicos se realizaron en primates o modelos transgénicos de ratas. Los inhibidores de renina no bloquean otras enzimas, como catepsina G o toninas, que forman angiotensina I a partir del angiotensinógeno. El primer inhibidor de renina fue la pepstatina. Posteriormente se diseñaron otros análogos peptídicos (enalquireno) (v. cap. 22), todos ellos con la desventaja de su administración parenteral y su corta vida media.

El primer inhibidor oral de renina aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial, en monoterapia o asociado a otros hipotensores, ha sido el **alisquireno.** En estudio están otras moléculas: remiquireno y zanquireno. El alisquireno reduce la actividad de renina plasmática, impidiendo la formación de angiotensina I y II, y disminuyendo las concentraciones plasmáticas y urinarias de aldosterona. Aunque aumenta la liberación de renina, ésta es inhibida, y la capacidad de formación de angiotensina I, medida como actividad de renina plasmá-

tica, está reducida. La identificación reciente de un receptor de renina/prorenina en el glomérulo y en el subendotelio arterial al que al fijarse la renina o prorenina no sólo aumenta la actividad catalítica de la primera, sino que además convierte la molécula inactiva prorenina en renina activa incrementándose la concentración local de angiotensina II, lo que sugiere que los inhibidores de renina puedan tener efectos protectores adicionales. Muestra una buena eficacia hipotensora en monoterapia, que se incrementa si se asocia tanto a IECA (ramipril), como ARA-II (valsartán, losartán e irbesartán), o diuréticos (hidroclorotiazida), normalizando el incremento de la actividad de renina plasmática producido por estos tres grupos de fármacos.

Su dosificación es de 150-300 mg/día, con una biodisponibilidad del 3% y una $t_{1/2}$ plasmática de unas 24 h; los alimentos ricos en grasa disminuyen su absorción oral. Sus concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario se alcanzan después de 5-8 días de tratamiento y, al parecer, el CYP3A4 es la principal enzima responsable de su biotransformación. Un cuarto de la dosis absorbida se elimina sin transformar por la orina.

Presenta una buena tolerabilidad, aunque puede producir diarrea, cefaleas, mareos y fatiga. Al igual que el resto de los fármacos que interfieren con el SRA, está contraindicado en el embarazo y probablemente en la estenosis de la arteria renal.

Su papel como hipotensor, hasta que se disponga de información de estudios clínicos de larga duración, debe estar reservado como fármaco de última línea en el tratamiento de hipertensiones resistentes.

2. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

La ECA es una enzima no específica responsable del metabolismo de varios péptidos pequeños, incluyendo la conversión de angiotensina I en II. Acorde con el radical que se fija al átomo de cinc de la molécula de ECA, los IECA se clasifican en varios grupos: sulfhidrilo, carboxilo y fosforilo (v. caps. 22 y 36). A excepción del captopril y el lisinopril, la mayor parte (fig. 39-5) actúan como profármacos que precisan una transformación previa a nivel hepático. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia clínica, si bien las hay de tipo farmacocinético y de duración del efecto hipotensor.

Inicialmente reducen la formación de angiotensina II, pero con el tiempo las concentraciones del péptido se incrementan debido probablemente a su formación a partir de vías no dependientes de la ECA (cimasa). Por ello, su efecto hipotensor persistente, a pesar del aumento de las concentraciones de angiotensina II, puede explicarse por otros mecanismos. La ECA es la misma enzima que degrada a la bradicinina, por lo que al inhibirla se incrementan las concentraciones de este péptido vasodilatador, que a su vez aumenta la formación de NO, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y prostaglandinas vasodilatadores (los AINE disminuyen el efecto hipotensor de los IECA). Asimismo, la tos que a veces aparece en el tratamiento con IECA, y que obliga a suspender su uso, es atribuida al exceso de bradicinina y sustancia P. Pero además, los IECA elevan las concentraciones de angiotensina (1-7) por dos mecanismos: *a)* inhibir su degradación por la ECA, y *b)* aumentar las concentraciones de angiotensina I (fig. 39-4).

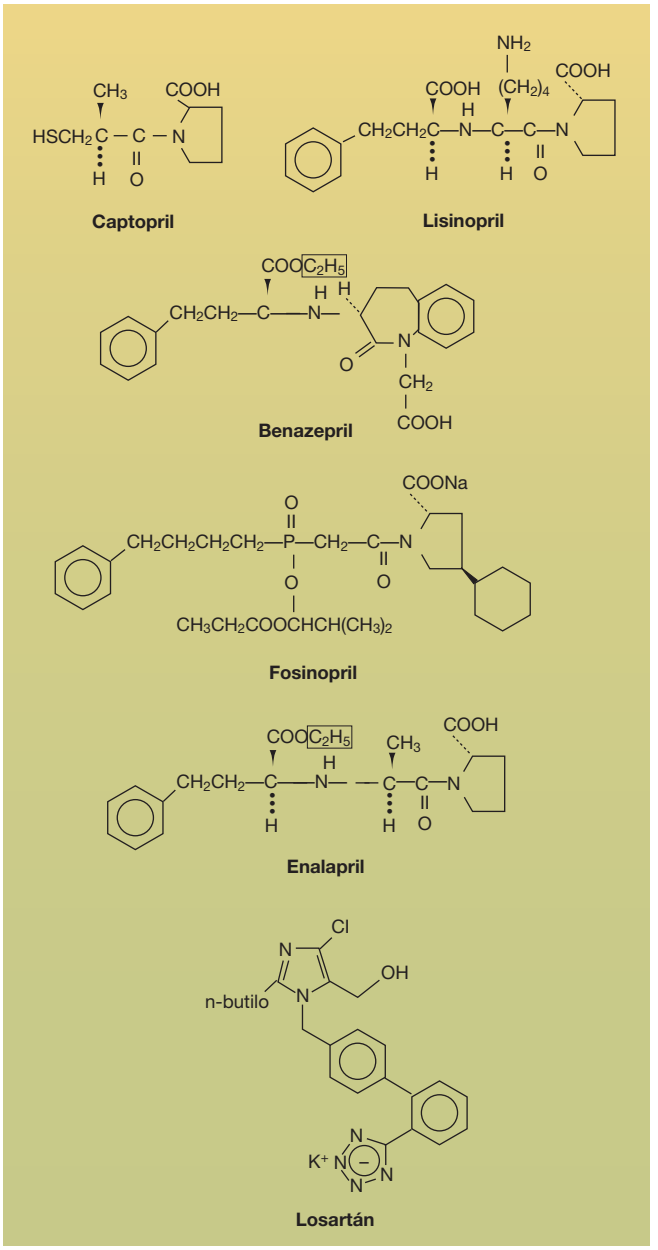


Figura 39-5. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II (ARA-II).

Los IECA disminuyen la resistencia vascular periférica total que no se acompaña de taquicardia refleja debido, al parecer, a un efecto sobre barorreceptores, estimulación vagal y/o disminución de la actividad simpática. Reducen las concentraciones plasmáticas de adrenalina, noradrenalina y vasopresina. Puede aparecer una hipotensión brusca con la primera dosis en sujetos con elevada actividad de renina plasmática, principalmente si tienen depleción de volumen por restricción de sodio o tratamiento con diuréticos. Las

personas de raza negra, que suelen presentar concentraciones bajas de renina, así como los ancianos, responden peor a los IECA que los pacientes de raza blanca y los jóvenes.

Disminuyen la resistencia vascular e incrementan el flujo sanguíneo renal que promueve la excreción de sodio y agua. Sin embargo, la velocidad de filtración glomerular no se modifica o desciende ligeramente y así disminuye la fracción de filtración. Esto se debe a una mayor dilatación de la arteriola eferente sobre la aferente que conduce a una reducción de la presión hidrostática en el capilar del glomérulo. Frenan la progresión de microalbuminuria a una manifiesta proteinuria, previniendo el desarrollo de nefropatía, atenuando la progresión a insuficiencia renal en pacientes con nefropatías y retrasando la progresión a una nefropatía en pacientes diabéticos dependientes de insulina. Junto a los ARA-II son los hipotensores que han demostrado mayor eficacia en la prevención de la neuropatía diabética. La mejoría hemodinámica favorece la reversión de la hipertrofia tanto en el corazón como en los vasos. Por ello, la disminución de la presión arterial por los IECA se realiza de una forma que tiende a proteger la función de dos órganos vitales: el corazón y los riñones.

La aparición de hiperpotasemia no es frecuente en pacientes con una función renal normal. Ésta es más común en personas con insuficiencia renal, diabéticas, o en los pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparina o AINE.

La dosificación se resume en la tabla 39-2. La adición de un diurético a dosis bajas (6,25 mg de hidroclorotiazida) aumenta su eficacia mucho más que el incremento de las dosis del IECA. Su asociación a bloqueadores de los canales de calcio tiene también efectos hipotensores aditivos y reduce el edema maleolar que puede aparecer con los bloqueadores de los canales de calcio, debido a los efectos venodilatadores de los IECA. La asociación de IECA a ARA-II reduce la proteinuria en mayor grado que la administración individual. Por el contrario, la prevención de accidentes cerebrovasculares con IECA así como con β-bloqueantes, es menor que cuando se utilizan ARA-II, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio.

Están contraindicados en pacientes con estenosis de la arteria renal, ya sea bilateral o de riñón único, en el embarazo, o con antecedentes de edema angioneurótico. Si el angioedema es producido por IECA no se deben utilizar y, si se cambiara a un ARA-II, al no excluir la recurrencia del cuadro, se hará con extrema precaución. Hay que suspender su administración si las concentraciones de $K^+ > 6,0$ mmol/L o la creatinina aumenta más del 50% o por encima de 256 mmol/L. La mejor forma de solucionar la tos que en algunos sujetos (5-10%) producen los IECA es cambiarlos por un ARA-II. Los antiácidos reducen su biodisponibilidad.

Varios ensayos clínicos comparativos con distintos hipotensores (STOP-2, ABCD, CAPPP, HKPDS, PROGRESS, ANBP-Z, ALLHAT) han puesto de manifiesto que cuando coexisten otras patologías como insuficiencia cardíaca (capítulo 36), diabetes (cap. 54), o un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, los IECA parecen mostrarse superiores a otros antihipertensores.

3. Antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II

El primer ARA-II, el **losartán,** se obtuvo a mediados de la década de 1990 y posteriormente se sintetizó el resto de los sartanes. Difieren entre ellos en varios aspectos: *a)* características farmacocinéticas; *b)* tipo de antagonismo (competitivo o insuperable), y *c)* afinidad relativa por el receptor AT_1, y *d)* velocidad de disociación del receptor. Además, algunos sartanes son profármacos (**candesartán cilexetilo** y **olmesartán medoxomilo**). Estas distintas propiedades farmacológicas pueden tener importancia clínica en relación con su duración de acción.

Los efectos de la angiotensina II son mediados a través de cuatro subtipos de receptores (AT_1, AT_2, AT_3 y AT_4). Las funciones de los receptores AT_3 y AT_4 aún no están aclaradas, pero parecen tener una importancia menor. En la especie humana, la expresión del receptor AT_2 se reduce después del nacimiento, y después predomina el receptor AT_1. Distintas situaciones patológicas (isquemia coronaria, fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada) se asocian a un incremento del receptor AT_2. Por lo general, la activación de los receptores AT_1 y AT_2 da lugar a efectos opuestos. Los AT_1 median la mayoría de los efectos asociados a la angiotensina II. La activación AT_2, por el contrario, antagoniza muchos de los efectos del estímulo AT_1, y este antagonismo incluye la propia fijación de la proteína AT_2 al receptor AT_1. Por el bloqueo de los receptores AT_1, los sartanes impiden los efectos de la angiotensina II e incrementan la formación tanto de angiotensina I como de angiotensina II, lo que provoca dos hechos: *a)* la angiotensina II estimularía los receptores AT_2, y *b)* aumentaría la formación de angiotensina (1-7) directamente a partir de la angiotensina II por la ECA, e indirectamente al aumentar la actividad de la ECA_2 utilizando los otros sistemas enzimáticos formadores de angiotensina (1-7) (fig. 39-4). El estímulo AT_2, entre otros hechos, tiene efectos antiproliferativos y produce vasodilatación por liberación de NO, prostaglandinas y bradicinina.

Los ARA-II disminuyen las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, que alcanza valores estables al cabo de 4-6 semanas. El efecto hipotensor no se acompaña de taquicardia refleja, no aparece tolerancia en tratamientos crónicos y no se produce hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Se ha descrito un efecto renoprotector en pacientes con nefropatía debida a diabetes mellitus tipo 2. Puede aparecer una hipotensión brusca en aquellos pacientes cuya presión arterial dependa en exceso de la angiotensina II, por lo que en estos sujetos habrá que empezar con dosis bajas. La incidencia de hiperpotasemia aumenta si los ARA-II se asocian a IECA, diuréticos ahorradores de K^+, suplementos de K^+ o fármacos que liberen este catión (heparina). Por el contrario, la asociación de ARA-II a tiazidas o diuréticos de asa, además de potenciarse el efecto hipotensor de cada fármaco por separado, contrarresta la hipopotasemia que producen esos diuréticos. Existen datos de que los AINE puedan inhibir las acciones vasodilatadoras y natriuréticas de los ARA-II.

Se han descrito para estos fármacos otra serie de acciones pleiotrópicas que al parecer son independientes de su interac-

ción con los receptores AT_1. Entre ellas destacan el antagonismo del receptor del tromboxano A_2, la inhibición de la agregación plaquetaria, la inducción del receptor activador de la proliferación de perixosomas gamma (PPAR-γ), así como un efecto uricosúrico (losartán).

Son fármacos muy bien tolerados y, a diferencia de los IECA, la aparición de tos y angioedema es mucho menos frecuente. No modifican el perfil lipídico ni las concentraciones plasmáticas de glucosa o insulina. Están contraindicados en el embarazo, así como en la estenosis de la arteria renal, ya sea bilateral o de riñón único.

Teniendo en cuenta las diferencias farmacodinámicas sobre el tipo de bloqueo del receptor AT_1, sus propiedades farmacológicas independientes del bloqueo AT_1, y las distintas características farmacocinéticas, algunos autores consideran que no se puede hablar de un efecto de clase y que, posiblemente, estemos ante fármacos con propiedades distintas. La dosificación está expuesta en la tabla 39-2.

D. BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

Los β-bloqueantes incluyen un grupo heterogéneo de fármacos con diversos perfiles farmacológicos que se traducen en diferentes propiedades hemodinámicas, vasculares y metabólicas (v. cap. 17).

Están especialmente indicados en la hipertensión que cursa con aumento de renina, elevación del gasto cardíaco, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca, estrés, ansiedad, migraña o hipertiroidismo. En general, la respuesta hipotensora a los β-bloqueantes es mayor en hipertensos jóvenes, hombres y de raza blanca. Se clasifican en:

a) β-bloqueantes no cardioselectivos: propranolol, carteolol, nadolol, oxprenolol, sotalol.
b) β-bloqueantes cardioselectivos, de mayor a menor cardioselectividad: bisoprolol, atenolol, esmolol, metoprolol y acebutolol.
c) β-bloqueantes cardioselectivos con propiedades vasodilatadoras propias: celiprolol, nebivolol.
d) β-bloqueantes con acción adicional β-bloqueante: carvedilol, labetalol, bucindol.

Los β-bloqueantes disminuyen la fuerza contráctil del miocardio y la frecuencia cardíaca, por lo que inicialmente reducen el gasto cardíaco. Esto pone en funcionamiento un mecanismo reflejo, mediante barorreceptores, que tiende a incrementar la resistencia periférica para mantener la presión arterial a través de dos mecanismos: el bloqueo de los receptores β_2 vasodilatadores y la activación refleja del sistema simpático que activa los receptores α_1-adrenérgicos vasoconstrictores, a pesar de lo cual la presión arterial desciende. Estos cambios tempranos son más evidentes con los β-bloqueantes desprovistos de actividad simpaticomimética intrínseca (ISA). Sin embargo, cuando la administración se mantiene durante períodos prolongados, la resistencia periférica total se normaliza e incluso disminuye en pacientes hipertensos, persistiendo la acción hipotensora y bradicardizante.

La acción hipotensora participa de varios componentes. El efecto cardíaco β-bloqueante propiamente dicho (v. cap. 17) puede ser el de mayor relevancia. Sin embargo, la actividad hiporreninémica, los cambios de la sensibilidad del barorreceptor, el aumento de la biosíntesis de prostaciclina, así como los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), en el sentido de atenuar la activación adrenérgica, también pueden ser relevantes, en especial para los preparados más liposolubles, como el propranolol. No obstante, habida cuenta de que la eficacia antihipertensora es compartida por todos los β-bloqueantes, independientemente del grado de presentación de otras propiedades (liposolubilidad, estabilizadoras de membrana, ISA y vasodilatadoras), el bloqueo de los receptores β_1 a nivel cardiovascular unido al bloqueo de los β_2-adrenoceptores presinápticos, con la consiguiente disminución de las resistencias periféricas, resulta la explicación más plausible a la acción antihipertensora.

La mayoría de los efectos adversos son consecuencia del bloqueo de los receptores β. Se han descrito, entre otros, bradiarritmias graves en pacientes con alteraciones en la conducción auriculoventricular, aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y reducción de las HDL, hipersecreción de insulina, activación de la glucogenólisis muscular que puede contribuir a causar astenia y cansancio, fenómenos tipo Raynaud, reducción de la capacidad para realizar ejercicio e impotencia. Estos fármacos deben utilizarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial, diabetes mellitus y claudicación intermitente. Están contraindicados en pacientes con bradicardia grave, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, y especialmente los no cardioselectivos, en el asma o broncoespasmo moderado a grave.

Los β-bloqueantes también producen efectos indeseables en el SNC caracterizados por trastornos del sueño (pesadillas, insomnio) y tendencia depresiva. Sin embargo, no existe una correlación clara entre las características lipofílicas de estos agentes y la incidencia de estos efectos adversos. La suspensión brusca de algunos β-bloqueantes puede producir un síndrome de abstinencia que probablemente se debe a un estado de hipersensibilidad por aumento del número de receptores β-adrenérgicos. Los β-bloqueantes potencian los efectos hipotensores de los vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos y α-bloqueantes. La asociación con verapamilo o diltiazem aumenta el riesgo de hipotensión, bradicardia y bloqueo auriculoventricular.

La primacía de los β-bloqueantes como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión se está cuestionando debido a dos hechos: *a)* estudios recientes han puesto de manifiesto que los β-bloqueantes tradicionales, en especial el atenolol, son menos efectivos para reducir las complicaciones cardiovasculares y en disminuir la incidencia de accidentes cerebrovasculares que otros hipotensores, y *b)* conclusiones recientes muestran que el bloqueo β prolon-

gado causa diabetes de nueva aparición con más frecuencia que otra clase de nuevos fármacos. Dada la pandemia actual de obesidad y diabetes tipo 2 y su común asociación con hipertensión (síndrome metabólico), los β-bloqueantes están siendo reemplazados por otra clase de agentes. Véase la dosificación en la tabla 39-2.

El **labetalol** es la forma racémica de cuatro esteroisómeros. En conjunto producen actividad antagonista adrenérgica β_1, β_2 y α_1 y actividad β_2-agonista parcial. Debido a su capacidad para bloquear los α_1-adrenoceptores, el labetalol produce disminución de las resistencias vasculares sin reducción del gasto cardíaco. La ausencia de taquicardia refleja es una consecuencia del β-bloqueante. El efecto adverso más importante debido a este fármaco es la hepatotoxicidad. La actividad hipotensora es intensa y rápida, pero se acompaña de hipotensión ortostática, en particular al inicio del tratamiento. Por ello, su interés queda restringido a las urgencias hipertensivas.

El **carvedilol** posee una potencia antagonista de receptores α_1 y β en proporción 1:10. Evidencias clínicas sugieren que, además de su efecto bloqueador, este fármaco posee actividad antioxidante, la cual parece tener un papel importante en sus efectos cardioprotectores. Reduce la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca cuando se utiliza como tratamiento coadyuvante con diuréticos e IECA. Además de su efecto bloqueador α débil, el carvedilol produce vasodilatación porque incrementa la síntesis de NO endógeno. A diferencia de los β-bloqueantes tradicionales, el carvedilol no tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina ni sobre el pérfil lípidico.

El **nebivolol** es el β_1-bloqueante más selectivo (321 veces β_1 frente a β_2) de esta familia de fármacos. Combina su elevada selectividad por los β_1-adrenoceptores con una propiedad adicional vasodilatadora mediada por el NO. La elevada selectividad de este fármaco explica también el mínimo efecto que causa sobre la reactividad respiratoria en pacientes asmáticos y la ausencia de efecto sobre la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos que este fármaco es altamente efectivo y seguro como antipihipertensivo cuando se utiliza en monoterapia o en asociación. Además, ha mostrado ser muy beneficioso en el paciente con insuficiencia cardíaca, por lo que puede ser un tratamiento alternativo viable en la hipertensión con IC. Hasta la fecha no existe experiencia del uso del nebivolol en pacientes con insuficiencia coronaria y arritmias.

E. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Estos fármacos modulan distintas funciones dependientes del calcio en el músculo liso vascular, miocitos cardíacos y tejido de conducción en el corazón (v. cap. 37). Todos comparten la capacidad de inhibir la entrada de Ca^{2+} a través de canales dependientes de voltaje, pero existen diferencias significativas entre los distintos tipos en cuanto al lugar de unión y estructura, que en parte son responsables de sus diferentes efectos clínicos en relación con el dromotropismo, el inotropismo negativo y la selectividad vascular. El **nifedipino,** el **diltiazem** y el **verapamilo** son el prototipo de fármacos que pertenecen al grupo de dihidropiridinas, benzodiacepinas y fenilalquilaminas, respectivamente. La relación entre selectividad vascular e inotropismo negativo se estima es de 10:1 para nifedipino, y quizá de 1.000:1 para algunas dihidropiridinas de segunda generación, en comparación con la relación 1:1 para el diltiazem y el verapamilo. Así, a dosis clínicas, las dihidropiridinas apenas presentan efectos inotrópicos negativos, mientras que por el contrario sí aparecen con diltiazem y verapamilo.

Su efecto hipotensor se debe a su capacidad de relajar el músculo liso arteriolar y a la disminución de la resistencia vascular periférica. Los más usados como hipotensores son las dihidropiridinas de segunda generación, como amlodipino, felodipino y nicardipino, y los preparados de liberación mantenida de diltiazem y verapamilo. Tienen la potencialidad de aumentar el aporte miocárdico de oxígeno por dilatación coronaria y prevención de la constricción, así como reducir la demandas miocárdicas de oxígeno por reducir la presión sistólica. Muestran un mayor efecto hipotensor en ancianos y una mayor protección frente a accidentes cerebrovasculares. Por el contrario, se observa una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en hipertensos tratados con estos fármacos. En los pacientes de raza negra se obtiene una respuesta hipotensora equiparable a la que se obtiene con los diuréticos, y mejor que la observada con IECA, ARA-II o β-bloqueantes. La asociación a un diurético muestra efectos hipotensores aditivos.

Entre los efectos adversos comunes destacan hipotensión, sofocos, reflujo gastroesofágico, mareos, edema maleolar y cefaleas. La hipotensión puede ser pronunciada con preparaciones de dihidropiridinas de liberación inmediata, y puede inducir una isquemia coronaria por la taquicardia refleja y el incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno. Esta hipotensión se acentúa si estas dihidropiridinas se administran a pacientes que están siendo tratados con β-bloqueantes. Estos cambios rápidos y pronunciados sobre la presión arterial no suelen ser producidos por los preparados de liberación lenta o las dihidropiridinas de larga duración. Los efectos adversos específicos de las no dihidropiridinas se relacionan con el bloqueo de los canales de Ca^{2+} en nodos senoauricular y auriculoventricular, así como el inotropismo negativo. Los efectos bradiarrítmicos de las no dihidropiridinas se potencian si se asocian a β-bloqueantes, digoxina, amiodarona y otros fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o afectan la función del nodo senoauricular. Inhiben el CYP3A incrementando las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. El verapamilo causa estreñimiento y aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina. El zumo de pomelo incrementa las concentraciones plasmáticas de felodipino y nifedipino. En general, su efecto antihipertensivo, al contrario de lo que acontece con el resto de hipotensores, no se ve interferido por la administración concomitante de AINE. Su eficacia hace que se recomienden como tratamiento inicial en pacientes con hipertensión sistólica aislada, ancianos y, especialmente, para reducir la incidencia de derrame cerebral.

F. BLOQUEANTES α-ADRENÉRGICOS

Sus principales características farmacológicas se han descrito en el capítulo 17. El más empleado en la actualidad para

el tratamiento de la hipertensión arterial es la **doxazosina,** y en menor grado la **prazosina,** la **terazosina** y el **urapidil.** Los receptores α-adrenérgicos son los encargados del mantenimiento del tono vascular a través de la contracción del músculo liso de arteriolas y venas. Este efecto vasoconstrictor está mediado por los α_1-receptores, y su bloqueo produce vasodilatación tanto de los vasos de resistencia como de las venas, dando lugar a una disminución de las resistencias periféricas que conduce a una hipotensión. Si este efecto es pronunciado puede producirse una hipotensión postural. En muchos pacientes aparece una retención de Na^+ y agua, por lo que es aconsejable la asociación de un diurético. Los α_1-bloqueantes parecen inducir efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos y las lipoproteínas: reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, así como el colesterol total, las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) e incrementan los valores de las HDL. Asimismo, mejoran la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Tras el tratamiento prolongado disminuyen la masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. También mejoran los síntomas obstructivos e irritativos en el paciente con hipertrofia benigna de próstata (v. cap. 17).

El efecto adverso más común de los α_1-bloqueantes es la aparición de una acentuada hipotensión, en particular de índole postural, que aparece por lo general con la primera dosis. Puede cursar con cefalea, mareo y síncope. El paciente anciano tratado asimismo con otros antihipertensores, diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio, o con cierto grado de depleción de volumen, es más susceptible a presentar este cuadro. Se puede prevenir iniciando el tratamiento con dosis mínimas, 1 mg por vía oral, a la hora de acostarse e incrementando la dosis de forma gradual, cada 2 semanas, en función de la respuesta. No es probable que dosis superiores a los 20 mg/día mejoren una respuesta no obtenida previamente. Producen además congestión nasal, cefalea, debilidad y somnolencia. La doxazosina incrementa la frecuencia cardíaca, y su uso en monoterapia incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes hipertensos con o sin diabetes

Los α_1-bloqueantes se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada. No se recomiendan estos fármacos en monoterapia. Se utilizan principalmente asociados a diuréticos, β-bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y otros hipotensores.

G. HIPOTENSORES DE ACCIÓN CENTRAL

La utilización desde hace años de fármacos antihipertensores como la α-metildopa y la clonidina, tanto en el terreno experimental como en clínica, permitió profundizar en el conocimiento sobre cómo el SNC interviene en la regulación de la presión arterial. Básicamente, las fibras del tracto solitario y el núcleo respectivo constituyen la vía aferente que recoge señales desde los barorreceptores periféricos del seno carotídeo y cayado de la aorta. Las áreas bulbares presoras y depresoras integran estas aferencias y corrigen, vía autonómica, la modificación inicial. Se ha considerado que los mecanismos bioquímicos implicados son predominantemente de naturaleza adrenérgica. Así, la α-metildopa, la clonidina y la reserpina, entre otros, actuarían modificando la transmisión adrenérgica a nivel central. El interés clínico de estas sustancias disminuyó de manera notable conforme se fueron introduciendo y conociendo mejor los fármacos antes descritos, en especial porque el perfil de efectos adversos, debido precisamente a su actividad farmacológica central, implicaba un equilibrio entre riesgo y beneficio cada vez menos asumible. Estos fármacos difícilmente pueden competir con los antihipertensores ya descritos pero pueden tener interés práctico como fármacos de segunda o tercera línea, así como en determinadas situaciones infrecuentes o en terapia combinada.

La introducción de nuevos fármacos activos a nivel central *(agonistas imidazólicos)* que interfieren en mecanismos distintos a los anteriores ha reabierto el interés por este grupo de fármacos antihipertensores (v. cap. 16). Efectivamente, la rilmenidina y la moxonidina, pertenecientes a la segunda generación de fármacos antihipertensores centrales, representan un nuevo grupo de hipotensores activos sobre el SNC que actúan como agonistas de los receptores imidazolínicos I_1 y causan una inhibición simpática comparable a la inducida por los clásicos agonistas α_2 centrales. Su perfil hemodinámico es similar al de la clonidina y análogos. Sin embargo, debido a su baja afinidad por los α_2 centrales, presentan un perfil mucho menor de efectos adversos que los compuestos clásicos; por lo tanto, es posible el separar la actividad terapéutica mediada por los receptores I_1 centrales de las reacciones adversas atribuidas a la activación α_2.

1. Clonidina

La **clonidina,** el **guanabenzo** y la **guanfacina** son derivados imidazólicos que ejercen sus efectos hipotensores mediante la activación de los α_{2A}-adrenoceptores en el tronco cerebral, determinando una disminución de las descargas pre y posganglionares en el sistema noradrenérgico, lo que da lugar a hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Además, parte de sus acciones son mediadas por receptores imidazólicos del tipo I_1, por los cuales la clonidina presenta afinidad. Estos receptores I_1 causan también una inhibición del tono simpático periférico, actuando a nivel central, predominantemente en los centros bulbares rostro-ventrolateral. Así, la clonidina es considerada como un agonista mixto que estimula ambos tipos de receptores. Otro mecanismo puede contribuir a la disminución del tono simpático que producen los agonistas adrenérgicos α_2, la activación de los receptores α_2-presinápticos, que resultaría en una inhibición de la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos posganglionares. Así pues, los α_2-agonistas disminuyen la presión arterial mediante un efecto sobre el gasto cardíaco y sobre la resistencia periférica.

Debido a la propia naturaleza de sus efectos, este grupo de fármacos tiende a producir hipotensión ortostática de escasa relevancia clínica excepto en situaciones de hipovolemia. La disminución del tono simpático cardíaco reduce la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardíaca; este hecho podría precipitar una insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles.

Con elevada frecuencia producen xerostomía, que suele ir acompañada de sequedad de ojos y tumefacción y dolor de las glándulas parótidas, sequedad de mucosas y reacciones adversas de naturaleza central, sedación y especialmente somnolencia, así como de disfunción sexual, impotencia, trastornos del sueño y tendencia a la depresión. Al mantener la medicación se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos centrales. La clonidina, y en menor grado la guanfacina por presentar una semivida más prolongada, pueden desencadenar un síndrome de abstinencia tras la suspensión del tratamiento, sobre todo si se han utilizado dosis elevadas (superiores a 0,3 mg/día). El síndrome se caracteriza por sudoración, taquicardia, palidez, cefaleas y dolor abdominal, y puede acompañarse de entrada por un incremento tensional señalado.

Dentro de los esquemas terapéuticos actuales de la hipertensión arterial, a pesar de su eficacia, están prácticamente descartados en monoterapia o combinados. Pueden ser utilizados para el diagnóstico de un feocromocitoma en un paciente con hipertensión. Si la concentración plasmática de noradrenalina no disminuye a valores inferiores a 500 pg/mL 3 h después de la administración de una dosis de 0,3 mg de clonidina, sugiere la presencia de un feocromocitoma.

2. α-metildopa

Es otro agente hipotensor de acción central, análogo de la dihidroxifenilalanina (DOPA) (fig. 39-6). Su acción se debe a la estimulación central de α_2-adrenoceptores, de modo similar a como sucede con la clonidina. La α-metildopa se transforma en α-metildopamina y finalmente en α-metilnoradrenalina, sustancia que actúa como falso neurotransmisor α_2-agonista y determina una respuesta hipotensora por acción en el área ventrolateral rostral del bulbo, como se ha explicado.

Su acción hipotensora se debe principalmente a la disminución de resistencias periféricas, con poca repercusión sobre el gasto o de la frecuencia cardíaca. El efecto tiene una duración prolongada de hasta 24 h, tras un efecto máximo entre 6 y 8 h, a pesar de que su absorción oral es rápida y su semivida es corta. Puede producir retención de sal y agua, por lo que es necesario asociarla a diuréticos. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión de la embarazada, así como hipotensor de reserva para formas resistentes a otras opciones mejor toleradas, a la dosis de 0,5-1 g repartido en dos tomas diarias, hasta un máximo de 2 g/día.

La misma acción α_2-adrenérgica provoca efectos centrales no deseados, como sedación, somnolencia, torpeza mental y tendencia

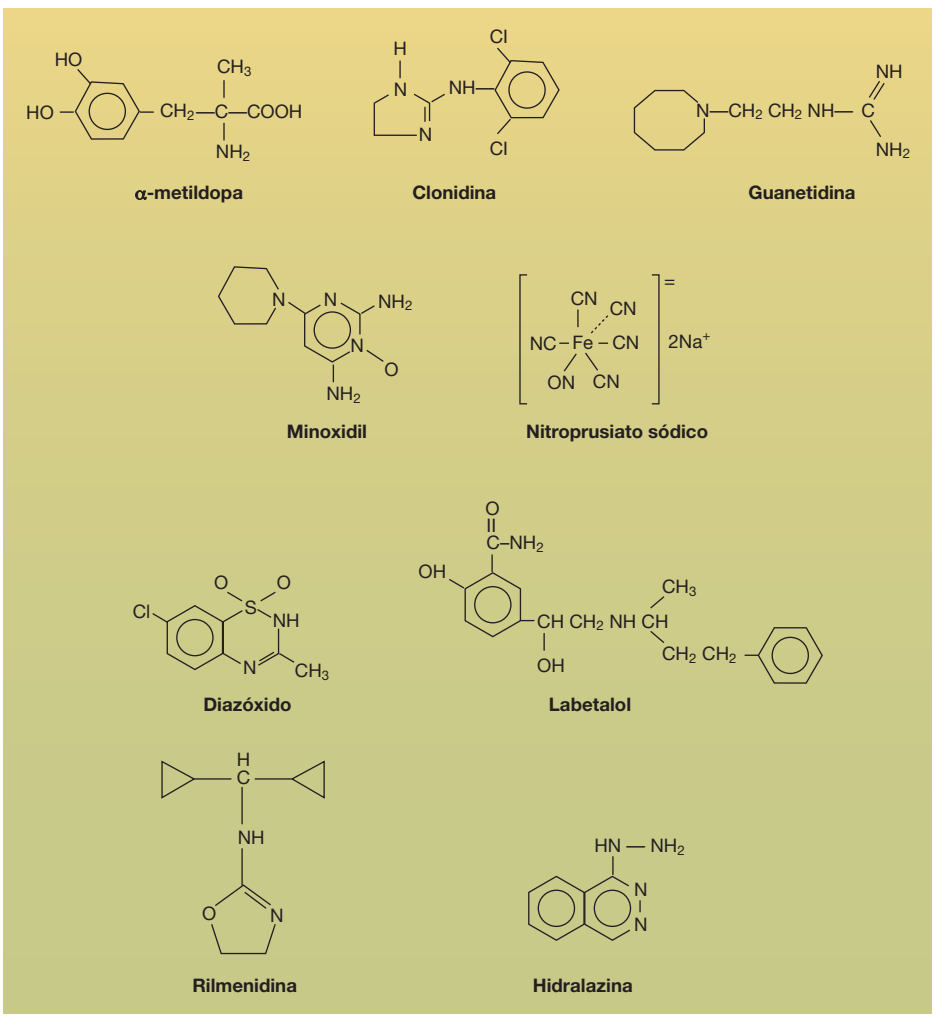


Figura 39-6. Estructura química de diversos fármacos antihipertensores.

depresiva. Asimismo, se ha descrito disminución de la libido, parkinsonismo, ginecomastia y galactorrea. Pueden aparecer sequedad de boca, cefaleas y mareos. Otras reacciones adversas no relacionadas con su acción principal son la hepatitis, habitualmente reversible, anemia hemolítica y, con menor frecuencia, leucopenias, trombocitopenias, síndrome lupoide y pancreatitis.

3. Agonistas imidazolínicos

La **rilmenidina** y la **moxonidina** representan un nuevo grupo de antihipertensores de acción central, agonistas de receptores imidazolínicos (fig. 39-6). Existen tres subtipos de receptores de esta clase con una distribución diferenciada. Los I_1 presentan una distribución más restringida al área ventrolateral rostral, concretamente al área C1 del núcleo reticular, hipocampo, hipotálamo y cuerpo estriado, lugar donde los receptores α_2 son menos abundantes. La activación de estos receptores se correlaciona con el efecto hipotensor de los fármacos de este grupo. La moxonidina presenta una afinidad triple por estos receptores que la rilmenidina. Ambos difieren de la clonidina en su baja afinidad por el receptor α_2-adrenérgico cuya localización en otras áreas, núcleo del tracto solitario, *locus coeruleus* y córtex frontal, se correlaciona con las reacciones adversas descritas anteriormente para los agonistas α_2. Además, la moxonidina presenta una afinidad por los receptores I_1 40 veces mayor que por los α_2. Los receptores imidazólicos I_1 se localizan también en los túbulos renales. Ambos sitios podrían contribuir a las acciones antihipertensoras y natriuréticas de las imidazolinas. Junto a la acción antihipertensora y sin que modifiquen el gasto cardíaco, revierten parcialmente la hipertrofia ventricular izquierda.

En cuanto a sus efectos metabólicos, tras un tratamiento prolongado, reducen las concentraciones de triglicéridos y colesterol LDL o, en algunos casos, de colesterol total, en pacientes con hiperlipidemia, y la rilmenidina incrementa los valores de colesterol HDL. Reducen la resistencia a la insulina, mejoran la tolerancia a la glucosa y facilitan la secreción de insulina, en especial en sujetos obesos o en pacientes que presentan resistencia a la insulina, por lo que se utilizan en pacientes con síndrome metabólico. Ambos fármacos se comportan como eficaces antihipertensores en la especie humana, comparables a este respecto con el atenolol, la hidroclorotiazida, el captopril o el amlodipino.

Se recomiendan las dosis de 1 a 2 mg/día para la rilmenidina y de 0,2 a 0,4 mg/día para la moxonidina. Presentan una buena absorción oral con una semivida de 8 y 2 h, respectivamente. La eliminación es prácticamente total por vía renal, sin modificar el 50%, por lo que la farmacocinética se altera profundamente en caso de insuficiencia renal.

No producen hipotensión ortostática ni síndrome de abstinencia de tipo clonidina, pero el perfil de efectos adversos es similar al de los otros hipotensores centrales, si bien con menor frecuencia e intensidad. Los efectos más frecuentes son sequedad de boca, para la que se desarrolla tolerancia, cansancio, inquietud y cefalea.

4. Reserpina

La reserpina es un alcaloide natural extraído de la raíz de la planta *Rauwolfia serpentina* y que en la década de 1950 constituyó el inicio de toda una era para la neuropsicofarmacología. Fue el primer fármaco eficaz introducido para el tratamiento de la hipertensión y de las psicosis. Como herramienta farmacológica ha contribuido de forma decisiva al conocimiento de los mecanismos sinápticos, pero su interés terapéutico ha desaparecido.

La reserpina inhabilita a las vesículas presinápticas para mantener los depósitos de catecolaminas y serotonina (v. caps. 17 y 20), que son metabolizadas en el citoplasma; de este modo provoca un déficit funcional de los sistemas de neurotransmisión, tanto a nivel central como periférico. Como consecuencia del déficit funcional adrenérgico, se reduce el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica.

H. VASODILATADORES PERIFÉRICOS

1. Hidralazina

Fue uno de los primeros antihipertensores introducidos en el arsenal terapéutico, y constituye la cabeza de serie de los habitualmente denominados «vasodilatadores de acción directa». Es un derivado ftalazínico (fig. 39-6) que produce relajación del músculo arteriolar y presenta escasa actividad sobre el territorio venoso. La vasodilatación arteriolar se debe, al parecer, a que previene la oxidación del NO. Incrementa la frecuencia y el gasto cardíaco por un aumento de la descarga simpática mediada por barorreceptores, así como a una estimulación directa cardíaca. Además, el descenso de la presión arterial y la hiperactividad simpática favorecen la liberación de renina y la retención de sodio contrarrestando aún más los efectos vasodilatadores. Por ello, se debe asociar siempre a un diurético y un β-bloqueante.

La biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 40% y circula unida a las proteínas plasmáticas casi en el 90%. Si bien sufre una importante acetilación hepática con repercusión en las concentraciones plasmáticas, dependiendo del fenotipo acetilador lento o rápido, en la práctica otras vías metabólicas también deben ser importantes para la eliminación, ya que el aclaramiento plasmático no difiere notablemente entre ambos grupos de pacientes.

Pueden observarse tres tipos de reacciones adversas: las debidas a la activación simpática refleja, la reacción tipo lupus y los trastornos inespecíficos. La taquicardia, cefaleas y rubefacción se pueden prevenir con antiadrenérgicos. Hay que tener precaución al administrarla a pacientes con isquemia coronaria y debe evitarse en sujetos con aneurisma disecante de aorta o hemorragia cerebral reciente a la vista del incremento del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo cerebral. El síndrome tipo lupus es dependiente de la dosis y suele desaparecer al reducir las dosis o tras la retirada del fármaco. Finalmente, puede producir anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, y con menor frecuencia neuropatía, que se corrige con la administración de piridoxina. Asimismo, se han descrito hepatopatías y discrasias hemáticas.

Se administra por vía oral a dosis de 25 mg dos veces al día, con un máximo de 200 mg/día para reducir la probabilidad del síndrome tipo lupus, y porque mayores dosis raras veces proporcionan efectos beneficiosos adicionales. Por vía parenteral se considera útil para el tratamiento de las urgencias hipertensivas. El efecto se inicia a los 15 min de la administración intravenosa y perdura durante un intervalo de 2 a 4 h.

2. Nitroprusiato

Es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y eficaz que existe. Actúa relajando intensamente la fibra muscular de los vasos tanto de resistencia como de capacitancia. En la propia célula genera óxido nítrico (NO), cuyo papel vasodilatador está mediado por GMPc (v. caps. 36 y 40).

Por su potente acción venodilatadora, disminuye las presiones capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo, mejorando los signos de congestión pulmonar; por su potente acción vasodilatadora arteriolar disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, aun-

que apenas modifica la frecuencia cardíaca. A nivel coronario, además de los vasos epicárdicos, dilata los vasos pequeños de resistencia, por lo que puede dar lugar a «robo» coronario. No obstante, es útil en la insuficiencia cardíaca del infarto agudo de miocardio con hipertensión (v. caps. 36 y 40). Se utiliza en infusión, y es el fármaco más rápido y efectivo en el tratamiento de las urgencias hipertensoras, independientemente de la causa. Permite ajustar los niveles tensionales en función de los requerimientos, por ejemplo, en los casos de hemorragias intracraneales.

El fármaco tiene una semivida muy breve. En los eritrocitos se transforma en ion cianuro, el cual, por acción de la rodanasa hepática, se transforma en tiocianato. La acumulación de éste, en infusiones prolongadas, provoca un síndrome psicoorgánico. Sus reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, cefalea y nerviosismo, así como fasciculaciones.

Por su potente y rápida acción vasodilatadora, es el fármaco de elección en el tratamiento de las emergencias hipertensivas (accidente cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva), en los pacientes con aneurisma disecante de la aorta (asociado a un β-bloqueante para reducir la frecuencia y velocidad de la contracción cardíaca) y para producir hipotensión controlada durante la cirugía.

La administración es siempre en infusión, y se recomienda, al igual que ocurre con los otros vasodilatadores «directos», la asociación con diuréticos con el fin de prevenir la sobrecarga de fluidos y asegurar de ese modo la continuidad de la respuesta hipotensora. Se trata de un medicamento para empleo en unidades de cuidados intensivos. La velocidad de infusión media es de 0,5 a 1,0 µg/kg/min en solución de dextrosa al 5% y protegida de la luz.

3. Minoxidilo

La acción del minoxidilo (fig. 39-6) representó a finales de la década de 1960 un avance por manifestar una potente acción hipotensora, eficaz frente a formas graves o resistentes a los medicamentos entonces disponibles. Incluso en la actualidad puede ser una alternativa a la nefrectomía bilateral —hipertensiones malignas— en hipertensiones refractarias a las dosis máximas de combinaciones de fármacos estándar.

Actúa por un metabolito activo —minoxidilo-N-O-sulfato— sobre los canales de K^+ dependientes de ATP. Probablemente, este subtipo de canales sean responsables del mantenimiento del tono vascular durante los episodios de isquemia, así como en otros estados fisiopatológicos con concentración reducida de ATP intracelular. Constituyen un nexo entre el metabolismo energético celular y el tono contráctil. El minoxidil, al abrir estos canales, provoca una hiperpolarización con relajación de la fibra vascular. Este efecto a nivel arteriolar conduce a una disminución franca de las resistencias periféricas, lo cual se traduce en hipotensión potente y duradera, taquicardia y aumento del gasto cardíaco.

Produce retención hídrica con edemas ocasionalmente refractarios, efusiones pericárdicas (3% de los pacientes), angina, anomalías electrocardiográficas e hipertricosis sin anomalías endocrinológicas (v. cap. 72). Está contraindicado en las mujeres embarazadas y en los pacientes con arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca o valvulopatías. La dosis media es de 10 a 40 mg/día y, en caso de utilizarse, debe ser asociado a diuréticos y/o β-bloqueantes.

4. Diazóxido

Es una tiazida (fig. 39-6) sin acción diurética probablemente debido a la carencia del grupo sulfonamídico. Descartada pronto para uso como antihipertensor de uso crónico, se ha empleado, hasta la introducción del nitroprusiato, como fármaco de elección en las urgencias hipertensoras en administración intravenosa.

El mecanismo de acción es similar al del minoxidilo, con efectos exclusivamente arteriolares. También incrementa la frecuencia y el gasto cardíaco. La intensidad de la respuesta es difícilmente previsible y de duración muy variable, entre 4 y 20 h. Se administra a dosis de 1 a 3 mg/kg, habitualmente hasta un máximo de 150 mg en administración única. También se puede administrar en infusión lenta (15-30 mg/min hasta 20 o 30 min). Es recomendable la administración conjunta con furosemida para prevenir la sobrecarga hídrica y evitar la expansión de volumen. La extravasación produce intenso dolor local.

Las reacciones adversas más características, independientes de su propio efecto hipotensor, son los trastornos gastrointestinales, cefalea, rubefacción, hiperglucemia, así como reacciones de hipersensibilidad.

5. Inhibidores adrenérgicos

La **guanetidina** (fig. 39-6) el **guanadrel,** la **debrisoquina** y la **betanidina** son compuestos que inhiben la actividad simpática interfiriendo en la función sináptica en las terminales noradrenérgicas posganglionares por mecanismos que se explican en el capítulo 17. Su interés es meramente histórico.

II. CONSIDERACIONES FINALES

El objetivo terapéutico para todos los pacientes con hipertensión arterial es lograr valores ≤ 140/90 mmHg y

Tabla 39-3. Modificaciones en el estilo de vida para prevenir y tratar la hipertensión arterial

Modificación	Recomendaciones para personas hipertensas o con prehipertensión	Reducción de la PAS (mmHg)
Reducción de peso	Mantener un peso corporal normal (índice de masa corporal < 25 kg/m^2)	5-20 cada 10 kg
Adoptar una dieta tipo DASH	Consumir una dieta rica en frutas, vegetales, productos lácteos bajos en grasa, potasio, calcio y magnesio. Reducir el contenido de grasa total y saturada	8-14
Reducción ingesta de sodio	No más de 100 mmol/día (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro sódico/día)	2-8
Actividad física	Realización de ejercicio físico aeróbico, como caminar a buen ritmo (al menos 30 min/día la mayoría de los días de la semana)	4-9
Moderado consumo de alcohol*	Limitar el consumo a no más de 30 mL de alcohol/día en hombres, y 15 mL de alcohol/día en mujeres o personas delgadas	2-4

DASH: D*ietary Approaches to Stop Hypertension;* PAS: presión arterial sistólica.
*15 mL de alcohol/día equivalen a unos 300 mL de cerveza o 150 mL de vino (12% alcohol) o 25 mL de whisky de 35°.

≤ 130/80 mmHg en diabéticos o pacientes con insuficiencia renal crónica. La adopción de un estilo de vida sano, basado en el control del peso, aumento de la actividad física, dieta saludable (DASH), restricción de la ingesta de sodio, moderado consumo de alcohol (tabla 39-3), así como el abandono del tabaco, es esencial para todos los pacientes hipertensos. Estas modificaciones en el estilo de vida reducen la presión arterial, previenen o retrasan la incidencia de hipertensión, aumentan la eficacia de los fármacos hipotensores y disminuyen el riesgo cardiovascular. Si la adopción de estas medidas no son suficientes para el objetivo de presión arterial, estableceremos un régimen farmacológico. En la figura 39-7 se presenta un algoritmo para el tratamiento de la hipertensión. La elección del fármaco estará influida por diversos factores: la experiencia previa con el mismo, el perfil de riesgo cardiovascular, la presencia de lesión en órganos diana, la edad del paciente y el coste. Las tiazidas se constituyen así en los fármacos de primera elección, ya sea en monoterapia o asociadas a uno de los otros grupos (IECA, ARA-II, β-bloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio), siempre que no haya una situación clínica que obligue a recomendar otro tipo de hipotensor (tabla 39-4). Si con estas medidas la hipertensión no se controlara o ésta alcanzara unos valores iniciales ≥ 160/100 mmHg (grado 2 de hipertensión), se debe comenzar con la combinación de dos hipotensores en prescripciones separadas o a dosis fi-

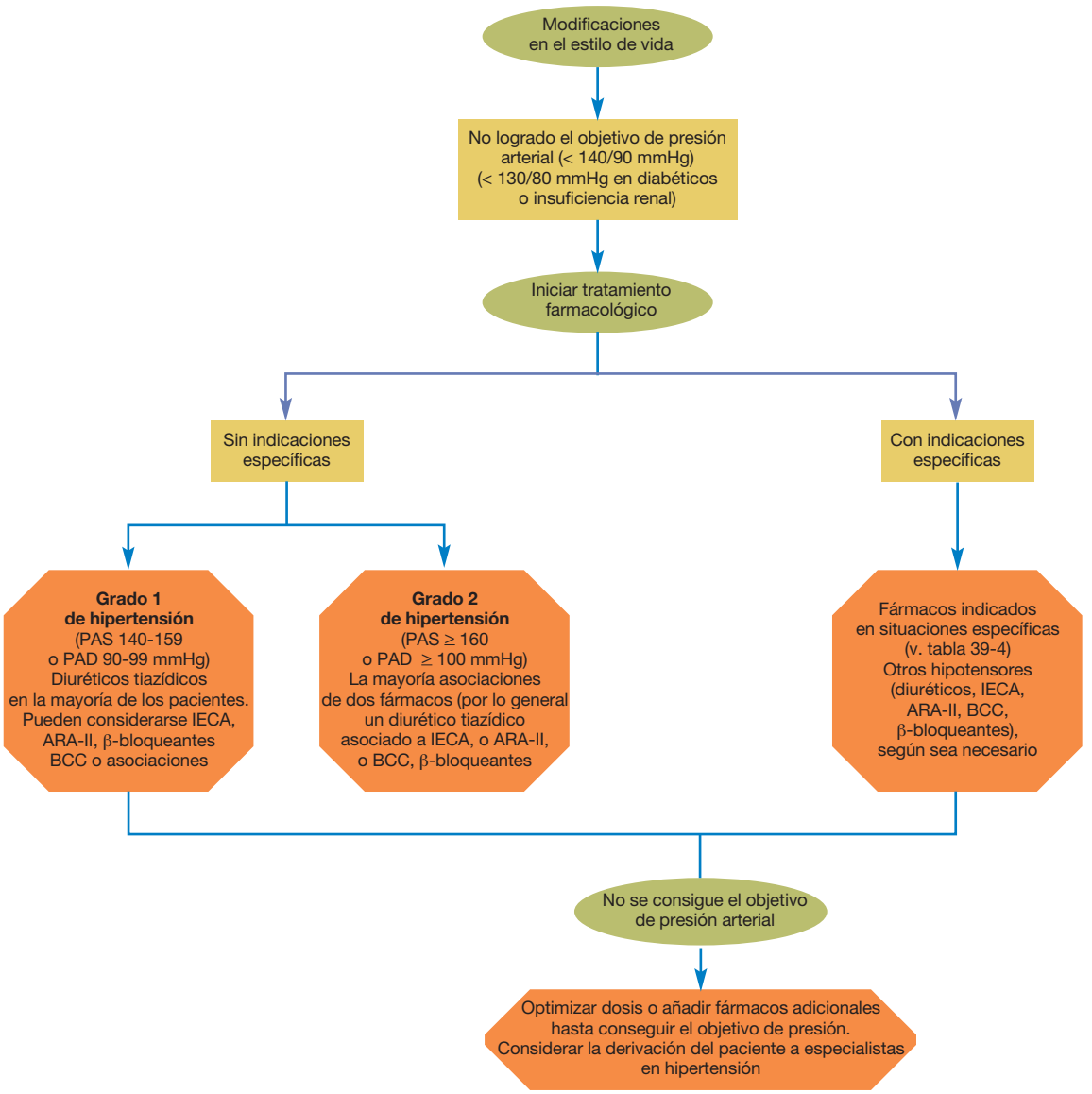


Figura 39-7. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial. ARA-II: antagonistas del receptor AT_1 de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. (Modificada de Chobanian et al., 2003.)

Tabla 39-4. Recomendaciones para el uso de hipotensores en situaciones específicas basadas en evidencias de ensayos clínicos

Indicación específica	Fármacos recomendados					
	Diurético	BB	IECA	ARA-II	BCC	ANT-ALDO
Insuficiencia cardíaca	•	•	•	•		•
Antecedentes de infarto de miocardio		•	•			•
Alto riesgo cardiovascular	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Insuficiencia renal crónica			•	•		
Prevención de recidiva de ACVA	•		•			

ACVA: accidente cerebrovascular; ANT-ALDO: antagonista de la aldosterona; ARA-II: antagonista del receptor AT_1 de la angiotensina; BB: β-bloqueante; BCC: bloqueador de los canales de calcio; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

jas. Si bien cualquier combinación entre antihipertensores podría ser válida, deben buscarse aquellas que, desde un punto de vista farmacológico, presenten efectos complementarios que permitan explotar al máximo sus acciones beneficiosas empleando dosis mínimas de cada compuesto, para así reducir los efectos adversos. Las asociaciones fijas van a ser más convenientes para el paciente, simplifican el tratamiento y son más económicas que si los fármacos se administran de forma individual. La mayoría de las combinaciones incluyen dosis bajas de una tiazida que potencia el efecto de los otros hipotensores (IECA, ARA-II, β-bloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio).

La mujer embarazada hipertensa debe ser controlada cuidadosamente debido al elevado riesgo tanto para la madre como para el feto. La metildopa, el labetalol y bloqueadores de los canales de calcio son los fármacos preferidos para garantizar la seguridad del feto. En urgencias hipertensivas están indicados el labetalol intravenoso, y por vía oral el nifedipino y la metildopa. La infusión intravenosa de nitroprusiato sódico es útil en las crisis hipertensivas aunque debe evitarse su administración prolongada. La hidralazina por vía intravenosa no debe ser de elección debido a los elevados efectos adversos perinatales.

Finalmente, la terapia combinada debería abordarse desde una perspectiva globalizadora, indagando en el beneficio de combinar los hipotensores actuales con fármacos que, como las estatinas y las glitazonas, y tal vez los antioxidantes y antiagregantes, pudieran mejorar el perfil antihipertensivo de las estrategias hipotensoras actuales, reafirmando la concepción fisiopatológica actual de la enfermedad cardiovascular como el proceso final común de gran cantidad de entidades hasta hace poco consideradas de forma inconexa.

III. FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

A. CONCEPTO

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad de las pequeñas arterias pulmonares caracterizada por proliferación vascular y remodelado, que da lugar a un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar capaz de provocar fallo del ventrículo derecho y la muerte prematura. Su patogénesis es compleja y no comprendida en profundidad, pero incluye factores genéticos y ambientales que alteran la estructura y función vascular. Así se distinguen dos formas de hipertensión pulmonar: la idiopática y la asociada a distintas afecciones, como son las enfermedades del tejido conjuntivo, cortocircuitos congénitos sistémicos-pulmonares, hipertensión portal e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En todas estas enfermedades se aprecian alteraciones patológicas equivalentes que obstruyen la microcirculación pulmonar, y sugieren que el espectro de enfermedades de la hipertensión arterial pulmonar comparte procesos biopatológicos. La reducción mantenida en la producción de mediadores vasoactivos, como son la prostaciclina y el óxido nítrico, junto a una expresión prolongada de sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina 1, no sólo afectan el tono vascular sino que además favorecen su remodelado. Así, estas sustancias representan las dianas terapéuticas a las que se deben dirigir los fármacos. No existe un pronóstico curativo para esta enfermedad, pero su pronóstico ha mejorado de forma extraordinaria durante la última década, ofreciendo un alivio de los síntomas y una mayor supervivencia.

B. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

1. Terapia básica

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar tienen una circulación pulmonar restringida, por lo que una demanda incrementada de oxígeno podría agravar dicha hipertensión y provocar un fallo cardíaco derecho. Debido a este hecho, estos pacientes deben realizar actividades adecuadas a su capacidad física. Pero cuando se instaura una hipoxemia crónica, está indicado un suplemento de *oxígeno* con el objeto de mantener una saturación de oxígeno mayor del 90%. Aunque no existen estudios clínicos concluyentes al respecto, el uso de anticoagulantes orales (con una *International Nor-*

malized Ratio [INR] de entre 1,5 y 2,5) se basa en la existencia de factores de riesgo que favorecen la tromboembolia venosa, como insuficiencia cardíaca, sedentarismo y una predisposición trombofílica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha descompensada mejoran notablemente tras la instauración de **diuréticos** que reducen el llenado ventricular derecho. La **digoxina** puede incrementar el gasto cardíaco y disminuir los niveles circulantes de noradrenalina; será más beneficiosa si la hipertensión arterial pulmonar cursa con una fibrilación auricular crónica o intermitente.

2. Bloqueadores de los canales de calcio

La vasoconstricción de la arteria pulmonar puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar. Algunos estudios sugieren que la administración crónica de dosis elevadas de **nifedipino** 240 mg/día o **amlodipino** 20 mg/día, muestran una disminución de la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar, con mejoría de la sintomatología clínica, regresión de la hipertrofia del ventrículo derecho y prolongación de la supervivencia con el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, estos fármacos sólo mejoran a la larga un 20% de los pacientes y son particularmente peligrosos administrados a personas que muestran resistencia a los mismos, porque pueden originar hipotensión, hipoxemia, taquicardia y empeoramiento de la insuficiencia de la mitad derecha del corazón. Debido a su potencial efecto inotrópico negativo, debe evitarse el verapamilo.

3. Prostaciclina y derivados

La **prostaciclina intravenosa (epoprostenol)** mejora la tolerabilidad al ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia en un número elevado de pacientes afectados de hipertensión pulmonar primaria, y consigue reducir la necesidad de un trasplante pulmonar. Debe ser administrada únicamente en infusión intravensa continua debido a su corta semivida (3 min) y a su inactivación a pH bajo. Para su administración crónica, el epoprostenol es infundido con una bomba de infusión portátil conectada a un catéter insertado en la vena subclavia. La dosis óptima depende de cada paciente. Por lo general se necesitan varios meses para ajustar poco a poco la dosis y obtener una eficacia clínica óptima; frecuentemente se sitúa entre 25 y 50 ng/kg/min.

A pesar de mejorar la función clínica en algunos pacientes, la infusión de epoprostenol no es el tratamiento ideal debido a que no resulta cómoda para el paciente y tiene un coste elevado. Los efectos secundarios comunes son dolor mandibular, congestión facial, jaqueca y diarrea. El principal problema es la infección en la zona de inserción del catéter venoso.

El **treprostinil** es un análogo estable de la prostaciclina que puede ser administrado en infusión subcutánea, con lo que disminuyen algunas de las complicaciones potenciales relacionadas con el catéter venoso central. Existen preparados para administración intravenosa. El **beraprost oral** es el primer análogo de la prostaciclina biológicamente estable y activo por vía oral. Se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanza la concentración máxima a los 30 min y su semivida es de 35 a 40 min. El **iloprost inhalado** es un análogo químicamente estable de la prostaciclina que puede ser administrado por inhalación. Una de sus desventajas es su corta duración de acción, que obliga a inhalar entre 6 y 12 veces al día. Puede producir tos y síntomas relacionados con vasodilatación sistémica. Se han descrito casos de síncope y aún no se ha establecido su eficacia a largo plazo.

4. Antagonistas de los receptores de endotelina

El **bosentán,** antagonista no selectivo del receptor de endotelina (v. cap. 22), ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos como tratamiento por vía oral para pacientes con hipertensión pulmonar primaria de las clases funcionales III y IV de la NYHA y que no mejoran con las terapias tradicionales. Los efectos de la endotelina 1 están mediados a través de sus receptores ET_A y ET_B. La activación de los receptores ET_A causa vasoconstricción sostenida y proliferación de las células del músculo liso vascular, mientras que los receptores ET_B median el aclaramiento de la endotelina pulmonar e inducen la producción de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales. El bosentán es un antagonista dual (ET_A y ET_B) del receptor de endotelina activo por vía oral. Es metabolizado por el hígado y puede inducir una elevación de las concentraciones de aminotransferasa. Las alteraciones hepáticas parecen ser dependientes de la dosis, y es obligatorio el control mensual de la función hepática. El fármaco está contraindicado en el embarazo debido a su potencial efecto teratogénico.

El **sitaxsentán** y **ambrisentán** son bloqueadores selectivos del receptor ET_A y son activos por vía oral. Estos fármacos podrían bloquear los efectos vasoconstrictores de los receptores ET_A mientras mantienen los efectos vasodilatadores de los ET_B. En pacientes bajo tratamiento con antagonistas de los receptores ET_A se han descrito casos de hepatitis aguda, lo que obliga a controlar la función hepática.

5. Terapias potenciales

5.1. Óxido nítrico

Si en la hipertensión arterial pulmonar existe un defecto en la producción de óxido nítrico y, por tanto, una menor vasodilatación, este agente ha sido considerado como una terapia potencial en esta enfermedad. En la especie humana, la inhalación aguda de óxido nítrico tiene efectos vasodilatadores pulmonares específicos. Algunos estudios sugieren, además, que la administración con L-arginina, el sustrato de la enzima óxido nítrico sintetasa, reduce la presión en la arteria pulmonar y aumenta la tolerabilidad al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar.

5.2. Sildenafilo

En ocasiones se ha utilizado el sildenafilo oral, inhibidor altamente específico de la 5-fosfodiesterasa (v. cap. 21). Esta enzima hidroliza el GMPc en el músculo liso de los vasos pulmonares y es el mediador a través del cual el óxido nítrico disminuye la tensión de la arteria pulmonar e inhibe la proliferación en el interior de los vasos. El fármaco reduce la presión arterial pulmonar media y mejora la clase funcional. Entre sus efectos adversos destacan cefalea, epistaxis, enrojecimiento, dispepsia y diarrea. Al asociarlo a iloprost inhalado se observó un efecto vasodilatador pulmonar mayor que cuando se administraban estos fármacos de forma aislada. La experiencia con sildenafilo es aún preliminar y se están llevando a cabo estudios controlados para determinar su eficacia, efectos adversos y seguridad.

5.3. Péptido intestinal vasoactivo

Miembro de la superfamilia que secreta el factor liberador del glucagón-hormona del crecimiento, inhibe la activación plaquetaria y la proliferación del músculo liso vascular de las células y actúa como un potente vasodilatador pulmonar. Este fármaco, administrado por vía inhalatoria, ha producido una mejoría funcional y hemodinámica en pacientes con hipertensión pulmonar primaria.

5.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Considerando el hecho de que la serotonina tiene un papel importante en la patogenia de varios tipos de hipertensión pulmonar primaria experimental y humana, la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, podría ser útil en el tratamiento de esta enfermedad.

5.5. Terapia combinada

La combinación de fármacos que actúan por diferentes mecanismos puede maximizar sus beneficios clínicos. La terapia adyuvante con sildenafilo o bosentán ha producido mejorías importantes en algunos pacientes que recibían análogos de prostaciclina por vía oral, inhalatoria o intravenosa.

IV. FARMACOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA VASCULAR PERIFÉRICA

1. Planteamiento general

La farmacología de la enfermedad vascular periférica está dirigida a prevenir, suprimir o restituir en lo posible las obstrucciones de la luz vascular, con el fin de evitar o aliviar las lesiones reversibles originadas en el correspondiente órgano tributario.

Desde un punto de vista farmacológico es útil distinguir las arteriopatías orgánicas oclusivas y las vasculopatías funcionales. Entre las arteriopatías *orgánicas oclusivas* destacan sobre todo la arteriosclerosis obliterante y la oclusión arterial aguda por embolia arterial, y son menos frecuentes la tromboangitis obliterante y otras arteritis. Entre las vasculopatías *funcionales* destacan la enfermedad y el síndrome de Raynaud, la acrocianosis, la *livedo reticularis*, el eritema pernio y el pie de trinchera. Mención aparte merece la distrofia simpática refleja, relacionada con los síndromes de dolor.

Dentro de la *enfermedad arteriosclerótica*, y excluyendo el territorio *miocárdico* cuya peculiar farmacología se expondrá en el capítulo siguiente, destacan por su frecuencia e importancia: *a)* las oclusiones vasculares de las extremidades que provocan el cuadro de la *claudicación intermitente; b)* los accidentes cerebrovasculares agudos que ocasionan fenómenos de *isquemia* e *infarto cerebrales*, y *c)* la denominada *enfermedad cerebrovascular crónica*, que forma un conjunto de cuadros clínicos de evolución crónica, diferenciable tanto del envejecimiento neuronal fisiológico como de las demencias (v. cap. 34).

El tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica exige un abordaje polivalente en que los fármacos forman sólo un componente, a veces el menos importante. Así pues, se requieren medidas higiénicas de ejercicio físico, alimentación correcta, abstención de tabaco, control de enfermedades predisponentes (hipertensión, diabetes, hiperlipemias, etc.). En cuanto a los fármacos, será preciso utilizar primero los fármacos pertinentes según la enfermedad de base: antihipertensores, hipolipemiantes y antidiabéticos. Una vez establecida la enfermedad obstructiva, su tratamiento de elección es el quirúrgico, pero de manera complementaria se recurre a otras medidas farmacológicas cuya eficacia es con frecuencia muy discutible. Unas veces se utilizan como única solución terapéutica, otras como complemento de la acción quirúrgica para prevenir la recaída. Los fármacos utilizados son los *antiagregantes plaquetarios* y *anticoagulantes orales*, que se estudian en el capítulo 45, los *vasodilatadores* y los *hemorreológicos*.

Las *vasculopatías funcionales* requieren una terapia vasodilatadora que puede ser de acción miotropa directa o por reducción del tono constrictor adrenérgico (bloqueantes α-adrenérgicos y deplecionadores adrenérgicos).

2. Bloqueadores de los canales de calcio

Su farmacología se trata ampliamente en el capítulo 37 y su eficacia en la isquemia coronaria se explica en el capítulo 40.

En la *enfermedad de Raynaud*, los antagonistas del calcio suprimen o reducen la frecuencia e intensidad del vasoespasmo digital, mejoran los síntomas y aceleran la cicatrización de las úlceras digitales. En el momento actual se consideran fármacos de elección y su eficacia es mayor en la enfermedad de origen idiopático que en otras formas asociadas a colagenosis (fenómeno de Raynaud), probablemente porque en éstas la gravedad del vasoespasmo y la presencia de lesiones fijas de las arterias digitales podrían contrarrestar la vasodilatación inducida por el antagonista, algo que no sucede en los pacientes con enfermedad de Raynaud propiamente dicha. En cuanto a la dosificación, consúltese el capítulo 37.

Aunque la mayor experiencia almacenada ha sido con el **nifedipino,** otros antagonistas son igualmente útiles.

Si bien la *migraña* dista de ser un cuadro de insuficiencia vascular propiamente dicha, no se puede negar en su patogenia la existencia de un componente espástico de los vasos craneales, responsable de muchos de sus síntomas (v. cap. 20). El nimodipino y el nicardipino, dentro de las dihidropiridinas, y la flunarizina son fármacos con un alto valor profiláctico. Cuando el espasmo vascular queda restringido al territorio vertebrobasilar (migraña de Bickerstaff), el fármaco profiláctico de elección es el **nimodipino,** a la dosis de 10 mg, dos o tres veces al día.

3. Relajantes de fibra muscular lisa

El **ácido nicotínico** o niacina es una vitamina del complejo B (factor antipelagra; v. cap. 59), que, a dosis suprafisiológicas, ejerce efectos farmacológicos de interés. Produce vasodilatación, sobre todo de la piel, con intenso enrojecimiento y picor. A dosis elevadas, la vasodilatación alcanza otros territorios, aunque no suele ocasionar aumento de flujo muscular en las extremidades inferiores; incluso se ha observado, en ocasiones, reducción del flujo sanguíneo muscular durante el ejercicio o después de éste. Los estudios realizados con administración prolongada dan también resultados ambiguos en pacientes con claudicación intermitente. Además de la acción vasodilatadora, tiene propiedades hipocolesterolemiantes (v. cap. 55).

La absorción oral es buena y se acumula en los hematíes; la semivida plasmática es de 45 min. Se elimina por orina en forma libre y en forma metabolizada.

La dosis es de 25-100 mg, tres o cuatro veces al día. Con preparados de acción mantenida se administran 300-400 mg, dos veces al día.

Sus efectos secundarios consisten en enrojecimiento de la piel, sequedad y pigmentación de la piel. Puede provocar molestias gastrointestinales: son frecuentes náuseas, diarrea y dolor abdominal (conviene tomarlo con la comida). Puede aumentar el ácido úrico y agravar la diabetes. En administración crónica puede ocasionar alteraciones hepáticas, con ictericia o sin ésta.

El **nicotinato de xantinol** está compuesto por la asociación, en forma de sal, de un derivado de la teofilina y el ácido nicotínico. Tiene propiedades vasodilatadoras e hipocolesterolemiantes propias del ácido nicotínico (v. cap. 55). Sus reacciones adversas son también similares. La dosis es de 100 mg, tres veces al día. El **nicotinato de inositol** tiene acciones parecidas y se administra a la dosis de 4 g/día.

La **papaverina** es un alcaloide bencilisoquinolínico extraído del opio (1% del producto crudo), que carece de acción analgésica. Su principal acción farmacológica es relajar todo tipo de fibra muscular lisa, quizá como consecuencia de inhibir la fosfodiesterasa y elevar el AMPc. Produce vasodilatación arterial por relajación de los grandes vasos y arteriolas, incluidos los de la circulación cerebral y las extremidades. A dosis altas puede producir hipotensión y taquicardia. Provoca también relajación de la fibra lisa intestinal y vías biliares (v. cap. 43). Llega a deprimir la conducción cardíaca.

Su uso ha decaído al comprobarse que la vasodilatación no mejora la evolución de los accidentes cerebrovasculares ni la claudicación intermitente.

En cuanto a la **nitroglicerina,** su uso en pomada resulta útil en la enfermedad de Raynaud como complemento de fármacos antiadrenérgicos. Tanto ella como el **nitroprusiato** pueden ser útiles para contrarrestar los síntomas del ergotismo que aparecen en la intoxicación crónica con sustancias ergotamínicas (p. ej., en pacientes con ataques frecuentes de migraña que abusan de ergotamina).

El **naftidrofurilo** es un vasodilatador moderado con cierta actividad antagonista 5-HT. En el fenómeno de Raynaud y otras vasculopatías muestra cierta eficacia a la dosis de 100-200 mg, tres veces al día.

4. Iloprost

El **iloprost** es un derivado sintético carbaciclínico de la prostaciclina que mantiene las principales acciones de ésta, pero es más estable y, por lo tanto, su acción es más duradera (v. cap. 21). Inhibe intensamente la agregación plaquetaria provocada por diversos agentes (v. cap. 46), tiene cierta actividad fibrinolítica y produce intensa vasodilatación arterial; la relación de potencia antiagregante/vasodilatadora es 2,7/1 *in vivo*. Reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial media, con ligero aumento de la frecuencia cardíaca. Aumenta el flujo renal e, independientemente de este efecto, tiene actividad natriurética. Muestra también cierta actividad citoprotectora que podría ser útil para contrarrestar la lesión tisular posreperfusión. Su biodisponibilidad es inferior al 20%, se metaboliza por oxidación, tiene una eliminación bifásica y su semivida de eliminación es de unos 30 min.

Muestra su máxima eficacia en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica: fenómeno de Raynaud, isquemia por aterosclerosis obliterante, angiopatía diabética y tromboangitis obliterante. La administración es intermitente: hasta 2 ng/kg/min durante 5-12 h durante 3-6 días en un fenómeno de Raynaud persistente, hasta 14-28 días en alteraciones más graves. En pacientes a los que no ha sido posible practicar la revascularización quirúrgica, el iloprost ha sido uno de los escasos remedios terapéuticos. Se ha utilizado también para reducir el gasto plaquetario por agregación durante la circulación extracorpórea.

Puede producir trastornos vasculares (sofocos, cefalea e hipotensión) y reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea). La hipotensión es dependiente de la dosis.

5. Pentoxifilina

Es un derivado de las xantinas: 1-(5-oxohexil)-teobromina (fig. 39-8). A diferencia de otras xantinas, por vía intravenosa no produce vasodilatación directa ni una intensa activación de la función cardíaca, pero el pequeño aumento de volumen minuto puede ir acompañado de un ligero descenso, de

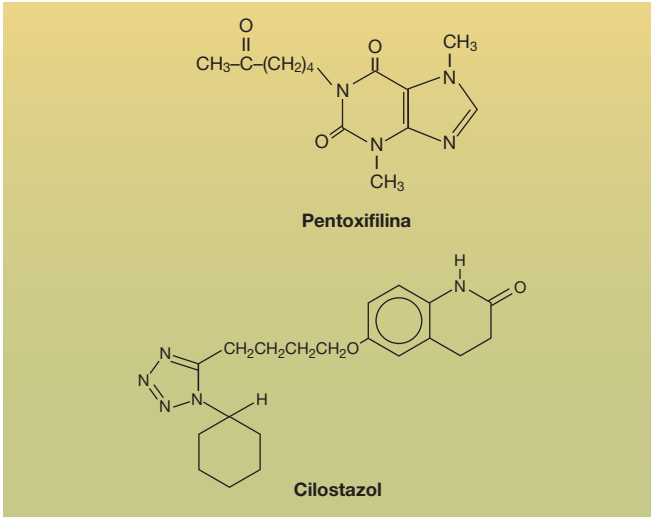


Figura 39-8. Estructura química de la pentoxifilina y el cilostazol.

origen reflejo, en la resistencia vascular periférica. Por vía oral destaca su capacidad de mejorar el flujo sanguíneo periférico, en estados circulatorios caracterizados por fenómenos obstructivos. Como consecuencia, retrasa la aparición del dolor isquémico en enfermos con claudicación intermitente.

El mecanismo de acción se ha centrado a nivel hemorreológico: reduce la viscosidad de la sangre y aumenta su fluidez por facilitar la deformabilidad de la membrana de los hematíes y reducir su capacidad de agregación. La pentoxifilina se fija con cierta intensidad a los hematíes, donde quizá modifique su función, aumentando el ATP endógeno y reduciendo la pérdida de K^+ que a veces aparece en situaciones de hipoxia. Se ha observado también cierta capacidad antiagregante plaquetaria, que puede estar relacionada con su capacidad para aumentar el AMPc plaquetario y favorecer la formación de PGI_2 en la pared vascular y una pequeña reducción del fibrinógeno plasmático; estos dos efectos también podrían contribuir a la acción hemorreológica.

Se absorbe con rapidez por vía oral y se distribuye ampliamente por los tejidos; la comida interfiere en su absorción. Es metabolizada por completo en los hematíes y en el hígado en diversos metabolitos que se eliminan por el riñón. La semivida es de 1-1,5 h. Existen también preparados orales de liberación retardada.

En las vasculopatías de las extremidades, su acción se objetiva por el aumento moderado de la tolerancia al ejercicio en enfermos con claudicación intermitente; este aumento es inferior al que se puede conseguir con un entrenamiento físico correcto. En cualquier caso, cuando es posible, el tratamiento de elección es el quirúrgico. La dosis es de 400 mg por vía oral, 2-3 veces al día. La eficacia de la terapia puede tardar varias semanas en ser objetivada. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, mareo, vértigo y cefaleas, en general moderadas.

6. Cilostazol

Es un derivado 2-oxo-quinolínico (OPC13013) (fig. 39-8) que inhibe poderosamente la isoforma 3A de la fosfodiesterasa, presente en el sistema cardiovascular (IC_{50}: 0,2 µM); en consecuencia, incrementa los niveles intracelulares de AMPc. Además, inhibe la captación de adenosina, lo que puede contribuir también a dicho incremento. Como resultado, el cilostazol inhibe la agregación plaquetaria, ejerce una cierta acción antitrombótica, relaja el músculo liso vascular provocando vasodilatación, y se ha observado *in vitro* que puede inhibir la mitogénesis y la migración de células musculares lisas de los vasos. En el corazón provoca efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos. Puede reducir los triglicéridos e incrementar ligeramente el colesterol HDL. El efecto clínico más constante ha sido el incremento del tiempo transcurrido hasta aparecer la claudicación intermitente, por ejemplo en diabéticos.

Se absorbe bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 3,5 h; es metabolizado de manera completa en el hígado por el sistema de citocromo P450, y puede provocar interacciones con el omeprazol y la eritromicina. La semivida de eliminación es de unas 10 h.

Puede producir una ligera hipotensión arterial y taquicardia; se ha descrito algún caso de arritmia ventricular, si bien en otras ocasiones ha ejercido efectos antiarrítmicos (enfermedad de Brugada).

La dosis es de 50-100 mg cada 12-24 h. Mejora los síntomas objetivos y subjetivos de la claudicación intermitente de origen diverso.

V. FARMACOLOGÍA DE LA ANGIOGÉNESIS

En el capítulo 22 (apartado III) se explica ampliamente la naturaleza de la angiogénesis frente a la vasculogénesis, y el papel que desempeña en la edad adulta, en la que los nuevos vasos se forman solamente por angiogénesis. Así ocurre en los procesos fisiológicos como los propios del ciclo reproductivo femenino, el crecimiento del cabello o la cicatrización de las heridas. Pero ocurre igualmente en procesos patológicos como el crecimiento de tumores, psoriasis, artritis reumatoide y en la degeneración macular relacionada con la edad y las retinopatías proliferativas (p. ej., retinopatía diabética). En estas situaciones se plantea la posibilidad de actuar farmacológicamente.

La farmacología de la angiogénesis es un claro exponente de la moderna terapéutica formulada sobre la base del conocimiento de los mecanismos moleculares en ella implicados. Destaca entre ellos el *factor vascular de crecimiento endotelial* (VEGF) cuya influencia se analiza con detalle en el capítulo 22. En él se hallará una exposición actualizada sobre las modernas moléculas biológicas que han sido específicamente diseñadas y están empezando a utilizarse para controlar la acción de dicho factor.

BIBLIOGRAFÍA

Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative research group. JAMA. 2000;283:1967-75.

Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97.

Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med. 1999;341:1447-57.

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2006;47:296-308.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. N Engl J Med. 1997;336:1117-24.

Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131:1917-28.

Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hypertension. 2004; 43:1338-44.

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet. 2004; 364(9446): 1684-9.

Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension. 2004;43:4-9.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr.,et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.

Duprez DA. Pharmacological interventions for peripheral artery disease. Expert Opin Pharmacother. 2007 8: 1465-177.

Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006;7:3-14.

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351:1425-36.

Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. Am J Ophthalmol. 2006;142:660-8.

Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. Lancet. 2006; 367:168-76.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. J Hypertens. 2007;25:1105-87.

Mitchell HC, Graham RM, Pettinger WA. Renal function during long-term treatment of hypertension with minoxidil: comparison of benign and malignant hypertension. Ann Intern Med. 1980;93:676-81.

O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. Hypertension. 2007;49:276-84.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group. N Engl J Med. 2001;344:3-10.

Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. J Am Soc Nephrol. 2006;17(Suppl 2):S25-S29.

Schmieder RE. Aliskiren: a clinical profile. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006;7(Suppl 2):S16-S20.

Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet. 2007;369:1208-19.

Singel DJ, Stamler JS. Blood traffic control. Nature. 2004;430:297.

Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. Lancet. 2006;368:1449-56.

Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. Cardiol Rev. 2006;14:259-64.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Rev Esp Cardiol. 2006;6(Supl C):10C-24C.

van Zwieten PA. The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. J Hypertens. 1999;17(Suppl 3):S15-S21.

Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25.

Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension. 2006;48:219-24.

40 Fármacos antianginosos

J.M. Baeyens

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Definición y clasificación de la angina de pecho. Objetivos del tratamiento

Una de las causas más frecuentes de muerte en los países desarrollados es la cardiopatía isquémica ocasionada por un déficit de riego sanguíneo coronario. La principal manifestación sintomática de esta patología es la *angina de pecho;* otras manifestaciones clínicas son el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita.

La angina de pecho se caracteriza por un malestar o dolor retrosternal intenso y de carácter compresivo, que a menudo irradia al hombro izquierdo y a la superficie flexora del brazo izquierdo o a otras localizaciones. La Sociedad Española de Cardiología, atendiendo a la forma de presentación clínica, ha clasificado a la angina de pecho en tres grupos:

a) Angina de esfuerzo. El dolor se desencadena por ejercicios físicos, emociones u otras circunstancias que aumentan la demanda de oxígeno por el miocardio. En ella se diferencian cuatro grados progresivamente crecientes de gravedad, según si el esfuerzo que la desencadena es desde extenuante (grado I) hasta mínimo (grado IV). La angina de esfuerzo suele deberse a una aterosclerosis coronaria oclusiva.

b) Angina de reposo. Ocurre de forma espontánea, sin relación con esfuerzos. Aparentemente se debe a un vasoespasmo coronario que reduce el aporte de oxígeno al miocardio. Una forma especial de angina de reposo es la angina variante o de Prinzmetal, que se caracteriza por una elevación transitoria del segmento ST del electrocardiograma (ECG) durante la crisis.

c) Angina mixta. Coexisten la angina de esfuerzo y la de reposo sin predominio claro de ninguna de ellas.

Asimismo, según su forma evolutiva se puede diferenciar entre angina estable e inestable. La *angina estable* es aquella cuyas características clínicas no han variado en el último mes; suele tratarse de una angina de esfuerzo de larga evolución. La *angina inestable* ha aparecido o empeorado considerablemente en los últimos 30 días, se presenta en reposo o tiene una duración prolongada (20 min o más). Por lo general, se debe a un empeoramiento agudo de la irrigación cardíaca por rotura parcial de una placa ateromatosa con trombosis coronaria incompleta, aunque también puede deberse a vasoespasmo u otras causas. El término *inestable* indica que la evolución del paciente es imprevisible, pero no necesariamente desfavorable; no obstante, su pronóstico suele ser peor que el de la angina estable y generalmente requiere tratamiento hospitalario. Una entidad clínica que comparte su fisiopatología y abordaje terapéutico con la angina inestable, aunque la gravedad de la isquemia miocárdica es mayor, es el *infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.*

El objetivo del tratamiento de la angina de pecho es conseguir una mejoría tanto de la calidad de vida, reduciendo la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas anginosos, como del pronóstico vital de los pacientes, reduciendo la mortalidad y los acontecimientos cardiovasculares. La mayoría de los fármacos antianginosos sólo consiguen una mejoría sintomática, por lo que es necesario asociar otros fármacos (antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) e introducir cambios en el estilo de vida para mejorar el pronóstico vital (v. apartado VI).

2. Fisiopatología de la angina de pecho

En condiciones basales, el corazón extrae gran parte (65-75%) del oxígeno contenido en la sangre coronaria que lo irriga. Cuando existe un aumento del trabajo cardíaco, se incrementan los requerimientos miocárdicos de oxígeno. Estos mayores requerimientos no pueden satisfacerse exclusivamente por una extracción adicional del oxígeno sanguíneo, por lo que es preciso aumentar el riego coronario. En un individuo sano, el flujo sanguíneo coronario puede incrementarse de cuatro a seis veces si es necesario; por ello, tanto en condiciones basales como cuando hay un aumento de trabajo cardíaco, existe un perfecto equilibrio entre la demanda de oxígeno por el miocardio y el aporte de este gas por la circulación coronaria. Sin embargo, en los individuos sanos el riego sanguíneo de las distintas regiones cardíacas es heterogéneo y, en comparación, existe una irrigación menor de la región subendocárdica que de la subepicárdica. Esto se debe a que durante la sístole todo el músculo cardíaco se contrae hacia el centro del ventrículo, lo que genera un gradiente de presión intramiocárdica. Así, la presión en el área subendocárdica es mucho mayor que en la región subepicárdica y el flujo sanguíneo coronario en los vasos transmurales y subendocárdicos es mínimo. Para compensar esta relativa isquemia subendocárdica causada por la contracción cardíaca, durante la diástole se pone en marcha un mecanismo autorregulador que favorece una vasodilatación coronaria subendocárdica y genera mayor aporte sanguíneo a esta zona que a la subepicárdica. En cualquier caso, a pesar de este mecanismo compensador, los aumentos de la demanda o las disminuciones de la oferta de oxígeno al corazón po-

drán causar alteraciones isquémicas más fácilmente y en mayor medida en la zona subendocárdica.

En el ataque anginoso se produce una isquemia miocárdica transitoria como consecuencia de un *desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno cardíacos*. Este desequilibrio se debe fundamentalmente a una disminución patológica de la oferta, como consecuencia de alteraciones graves en la circulación coronaria. La causa más frecuente de disminución de riego sanguíneo coronario es la aterosclerosis. Las placas ateromatosas, al obstruir la circulación, impiden que se produzca un aumento de riego coronario suficiente para compensar los mayores requerimientos ocasionados por situaciones de esfuerzo. Más raramente, el riego sanguíneo miocárdico se ve reducido por vasoespasmos coronarios que pueden provocar ataques anginosos en situaciones de reposo. En determinados individuos, la aterosclerosis y el vasoespasmo coexisten en la génesis del ataque anginoso. Un factor etiopatogénico adicional en los pacientes con angina inestable es la trombosis coronaria que disminuye el aporte de sangre y, por lo tanto, de oxígeno al miocardio.

El desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno cardíacas tiene importantes consecuencias sobre el metabolismo mitocondrial que genera la energía necesaria para mantener la contractilidad cardíaca. En condiciones aerobias, el 60-90% de la energía trifosfato de adenosina (ATP) producida en las mitocondrias del corazón normal se debe al metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y el 10-40% restante al metabolismo aeróbico de glucosa y lactato. En condiciones de isquemia miocárdica, la oxidación de los ácidos grasos sigue siendo la fuente principal de energía, lo que puede ejercer efectos perjudiciales sobre el miocardio, ya que: *a)* requiere más oxígeno que la oxidación de la glucosa para generar la misma cantidad de ATP; *b)* reduce la oxidación de la glucosa al competir por los mismos sustratos, y *c)* aumenta la glucólisis anaerobia, la producción de lactato y de protones en las células isquémicas reduciendo el pH intracelular; esta acidosis altera la homeostasis del calcio en el cardiomiocito y su capacidad contráctil.

3. Mecanismos fundamentales de la acción antianginosa de los fármacos

Los fármacos antianginosos carecen de actividad antiálgica propiamente dicha, pero suprimen el dolor anginoso ya establecido y/o previenen la aparición de las crisis anginosas porque *restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio*. Ello es posible gracias a la capacidad de estos fármacos para modificar alguno o varios de los factores hemodinámicos que controlan dicho equilibrio.

La demanda de oxígeno miocárdica es directamente proporcional a la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y la tensión de la pared ventricular durante la sístole (fig. 40-1). A su vez, los valo-

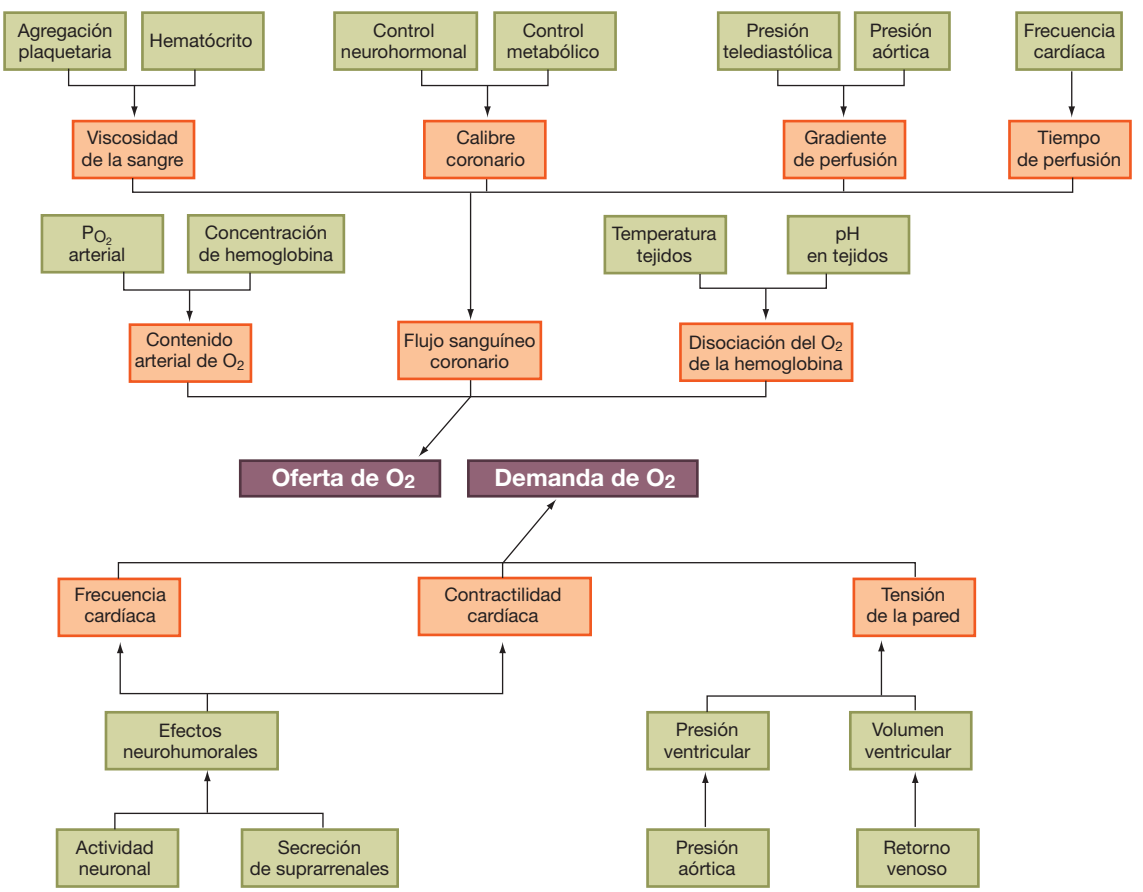


Figura 40-1. Factores que influyen en la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio.

res de estas variables dependen de factores neurohumorales (principalmente, el tono simpático cardíaco) y de la cuantía del retorno venoso y de la presión arterial. Por lo tanto, los fármacos que reduzcan los valores de frecuencia y contractilidad cardíacas, el retorno venoso y la presión arterial podrán *disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio*.

La oferta de oxígeno al miocardio depende del contenido arterial de oxígeno, de su capacidad para disociarse de la hemoglobina y del flujo sanguíneo coronario (fig. 40-1). Este último está determinado fundamentalmente por el calibre coronario, la viscosidad sanguínea, el tiempo de perfusión endocárdica (que depende de la frecuencia cardíaca y, en particular, de la duración de la diástole, ya que la compresión de los vasos intramurales y del plexo subendocárdico durante la sístole reduce el flujo transmural coronario) y el gradiente de perfusión coronario (determinado por la diferencia entre la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión diastólica aórtica). Los fármacos antianginosos podrán *aumentar la oferta de oxígeno al miocardio* al inhibir el vasoespasmo coronario, incrementar la duración de la diástole (y, por lo tanto, la distribución transmural de flujo coronario) y/o reducir la presión telediastólica ventricular, con el consiguiente aumento del gradiente de perfusión.

Los principales grupos de fármacos antianginosos son los nitratos, los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio. Todos estos fármacos son capaces de reducir el consumo miocárdico de oxígeno y/o aumentar su aporte, por distintos mecanismos (tabla 40-1). Otros antianginosos, como la ivabradina y algunos análogos de los nitratos (nicorandil y molsidomina), actúan por mecanismos semejantes. Así, el menor consumo de oxígeno puede conseguirse disminuyendo el retorno venoso (nitratos, nicorandil, molsidomina) o reduciendo la frecuencia y la contractilidad cardíacas (β-bloqueantes, algunos antagonistas del calcio, ivabradina). Muchos antianginosos también impiden el vasoespasmo coronario (antagonistas del calcio, nitratos, nicorandil y molsidomina) y, consecuentemente, aumentan el aporte de oxígeno al miocardio (tabla 40-1).

Algunos de los nuevos antianginosos tienen pocos o nulos efectos hemodinámicos, pero mejoran las consecuencias metabólicas de la isquemia miocárdica que fueron comentadas en el apartado anterior. Estos fármacos actúan inhibiendo parcialmente la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (trimetazidina) o normalizando la homeostasis del calcio en el cardiomiocito (ranolazina), al bloquear determinadas corrientes iónicas que indirectamente generan una sobrecarga de calcio.

II. NITRATOS

1. Características químicas

Los nitratos más utilizados clínicamente son: **trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida.** Todos ellos contienen en su estructura química uno o más ésteres del ácido nítrico (C-O-NO_2) que son esenciales para el efecto antianginoso (fig. 40-2).

2. Efectos farmacológicos

2.1. Efectos vasculares

La vasodilatación es el efecto más importante de los nitratos; se debe a una acción directa e inmediata sobre el territorio

Tabla 40-1. Efectos de los principales fármacos antianginosos que contribuyen a su utilidad terapéutica en la angina de pecho

	Consumo de oxígeno				Aporte de oxígeno		
					Flujo coronario		
Antianginoso	Presión arterial	Retorno venoso	Frecuencia cardíaca	Contractilidad	Total	Área isquémica	Vasoespasmo coronario
Nitratos	= ↓	↓↓	= ↑	= ↑	= ↑	↑	↓
β-bloqueantes	= ↓	= ↑	↓↓	↓↓	= ↓	↓ = ↑	= ↑
Antagonistas del calcio	= ↓	= ↓	↓ = ↑	= ↓	↑	↑	↓↓

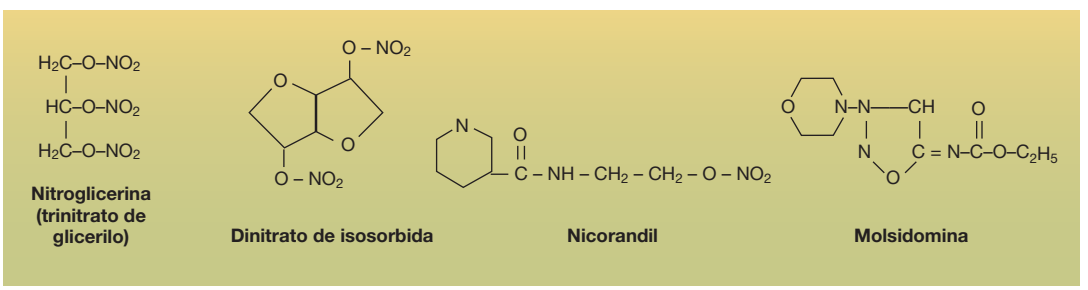


Figura 40-2. Estructura química de nitratos, nicorandil y molsidomina.

vascular y es fácilmente evidenciable con las dosis terapéuticas. Los nitratos dilatan venas, arterias y arteriolas de un modo desigual, predominando la venodilatación con dosis bajas.

Dosis pequeñas causan una importante venodilatación que origina una redistribución del volumen circulante desde el corazón y los pulmones hacia las piernas y las áreas esplácnica y mesentérica. Dosis de nitratos ligeramente mayores causan un aumento en el diámetro y la conductancia arterial, que permite al ventrículo izquierdo una eyección sanguínea más eficiente. La dilatación de las arteriolas o los vasos de resistencia requiere dosis todavía más elevadas y causa una disminución de la resistencia vascular periférica y coronaria.

Dosis de nitratos que no alteran la presión arterial sistémica producen a menudo reducción de la resistencia pulmonar, dilatación arteriolar en la cara y el cuello con rubor, así como cefalea probablemente debida a dilatación de los vasos arteriales meníngeos. Dosis elevadas pueden ocasionar hipotensión arterial con palidez, mareos y activación de una respuesta simpática compensatoria. Grandes dosis pueden provocar tal grado de disminución de la presión arterial diastólica que la taquicardia y el aumento de contractilidad cardíaca compensatorias agraven o incluso desencadenen el ataque de angina.

En la actualidad se considera que los nitratos y otras sustancias que contienen óxido de nitrógeno en su molécula (como molsidomina y nicorandil; v. apartado II.8, y el vasodilatador nitroprusiato; v. caps. 36 y 39) ejercen su efecto relajante de la musculatura lisa vascular mediante la estimulación de una enzima, la guanilil ciclasa soluble o citosólica. Tal estimulación favorece la formación de GMPc intracelular, el cual activa una proteincinasa dependiente del GMPc (PKG) que fosforila diversas proteínas. El resultado final consiste en una reducción en la concentración de calcio citosólico y una vasodilatación debida a una desfosforilación de la cadena ligera de la miosina (fig. 40-3). El mecanismo exacto por el que los nitratos activan la guanilil ciclasa no es perfectamente conocido, aunque se ha propuesto que esos productos liberarían intracelularmente óxido nítrico (NO) que, tras combinarse con compuestos ricos en grupos sulfhidrilo (-SH), formaría S-nitrosotioles (R-SNO); tanto el óxido nítrico como los nitrosotioles serían los estimulantes directos de la guanilil ciclasa (fig. 40-3; v. cap. 21, apartado II).

2.2. Otros efectos

Los nitratos son capaces de actuar sobre casi todas las fibras musculares lisas no vasculares del organismo. Así, provocan relajación de la musculatura bronquial, del aparato gastrointestinal, del tracto biliar, los uréteres y el útero. La intensidad de estos efectos es difícil de prever y su aplicabilidad terapéutica, escasa. No obstante, en ocasiones se han empleado para tratar casos de espasmos esofágicos o del esfínter de Oddi.

Los nitratos también producen una ligera expansión del volumen circulante (con la consiguiente hemodilución) y un efecto antiagregante plaquetario cuya trascendencia clínica no está aclarada.

3. Mecanismo de la acción antianginosa

La actividad antianginosa de los nitratos en la *angina típica* o *de esfuerzo* depende en gran medida de su capacidad

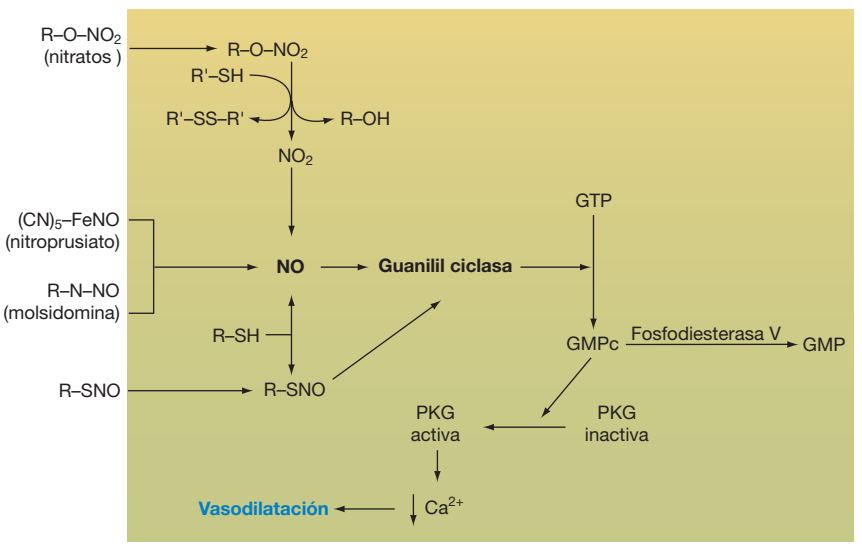


Figura 40-3. Mecanismo propuesto para explicar la relajación del músculo liso por diversos fármacos que contienen óxido nítrico (NO) en su molécula. Las sustancias lipófilas atraviesan la membrana celular y liberan NO, directamente o a través de pasos intermedios. En el caso de los nitratos orgánicos, estos pasos intermedios requieren grupos sulfhidrilo (R-SH) intracelulares. El NO y/o los nitrosotioles (R-SNO) formados a sus expensas, activan la guanilil ciclasa soluble, aumentando la concentración de GMP cíclico intracelular (GMPc). El GMPc puede activar una proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG) o inactivarse (formando GMP) por acción de la fosfodiesterasa V. Mediante acciones no bien caracterizadas, la PKG activada favorece la disminución de la concentración de Ca^{++} intracelular y la relajación de la musculatura lisa vascular y de otras localizaciones.

para reducir la demanda de oxígeno por el miocardio, mediante los efectos sobre la circulación sistémica que disminuyen la precarga y la poscarga. La intensa venodilatación que originan los nitratos produce una reducción del retorno venoso y de la presión y del volumen telediastólicos ventriculares, con la consiguiente disminución de la precarga. Además, la vasodilatación arterial disminuye la tensión sistólica de la pared ventricular y la poscarga.

Los nitratos no aumentan el flujo coronario total en los pacientes con angina de esfuerzo, pero al parecer causan una redistribución del flujo sanguíneo cardíaco desde la zona subepicárdica a la subendocárdica, con el consiguiente aumento de oxigenación del territorio subendocárdico isquémico. Los factores hemodinámicos responsables de estos hechos no son totalmente conocidos, aunque se ha demostrado la participación de la dilatación de los vasos colaterales epicárdicos e intramurales, el aumento del gradiente de presión para la perfusión a través de la pared ventricular (ocasionado por la disminución de las presiones telediastólica y sistólica ventriculares) y la recuperación del mecanismo de autorregulación anteriormente expuesto (v. apartado I, 2).

En la *angina causada por vasoespasmo coronario*, la actividad vasodilatadora directa de los nitratos probablemente representa el mecanismo más importante de su acción antianginosa, pues permite normalizar el aporte de oxígeno disminuido. No obstante, la disminución de la demanda de oxígeno por el miocardio también desempeña un papel relevante en este caso.

Independientemente del tipo de angina, las consecuencias finales de la acción de los nitratos consisten en una disminución o la abolición del dolor anginoso ya instaurado y en un aumento del tiempo de ejercicio o grado de estrés soportado sin que aparezcan dolor o signos de isquemia miocárdica en el electrocardiograma (ECG).

4. Características farmacocinéticas

4.1. Trinitrato de glicerilo (nitroglicerina)

Este producto se absorbe fácilmente por la mucosa sublingual, el tubo gastrointestinal y la piel, pero es sometido a un aclaramiento muy rápido, por lo que su semivida de eliminación es de 2-3 min. El rápido aclaramiento se debe a un intenso metabolismo hepático por la glutatión-nitrato reductasa y a una elevada acumulación del fármaco en el tejido vascular, donde también se metaboliza. Los metabolitos resultantes, 1,2-gliceril dinitrato y 1,3-gliceril-dinitrato, son mucho menos activos que el producto original. Estos metabolitos posteriormente se convierten en mononitratos que se eliminan como glucuronoconjugados por vía renal.

Existe gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas y en el tiempo necesario para el comienzo de la acción y la duración de ésta, utilizando las mismas dosis, vía de administración y forma farmacéutica (tabla 40-2), por lo que es muy importante individualizar el tratamiento. Para ello no es útil la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco puesto que no existe una relación estrecha entre concentración plasmática y respuesta.

Cuando se requiere un efecto inmediato, es de gran utilidad la administración sublingual, pero la duración de la acción por esta vía es corta. En cambio, si se precisa una acción prolongada, habrá que recurrir a los preparados de liberación sostenida por vía oral, las formas de administración cutánea o la infusión intravenosa continua en ciertas circunstancias (angina inestable, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva). No obstante, estas formas de administración prolongada pueden ocasionar una acusada tolerancia al efecto del fármaco (v. apartado 6).

Tabla 40-2. Principales características de la acción antianginosa de los nitratos

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$	Comienzo de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de acción	Dosis recomendada habitual
Nitroglicerina						
Intravenosa	100	2-3 min	< 1			5-200 µg/min
Sublingual	30-40		2-5	4-8	10-30 min	0,4-0,8 mg
Oral	1-20		20-45	45-120	2-6 h	2,5-13 mg/8-12 h[a]
Ungüento (2%)			15-60	30-120	3-8 h	1,2-5 cm/4-8 h
Parche transdérmico	75-90		30-60	60-180	12-24 h	5-15 mg/24 h
Dinitrato de isosorbida						
Sublingual	30-60	30-50 min	5-20	15-60	45-120 min	2,5-10 mg
Oral	20-25	1-10 h[b]	15-45	45-120	2-8 h	10-60 mg/8-12 h[a]
5-Mononitrato de isosorbida						
Oral	90-100	4-5 h	15-45	60-120	4-10 h	20-40 mg/8-12 h
Oral *retard*	90-100		60-90	180-240	10-14 h	40-120 mg/24 h

[a] Las dosis y los intervalos se refieren a los preparados de liberación sostenida.
[b] Los valores más elevados se obtienen tras administración crónica.

4.2. Dinitrato de isosorbida

Este producto también se absorbe fácilmente tras administración sublingual, oral y cutánea, pero su biodisponibilidad por estas vías no es total, pues sufre una gran metabolización hepática y vascular. Tanto sus concentraciones plasmáticas como la duración de sus efectos muestran una notable variabilidad interindividual (tabla 40-2). La semivida de eliminación plasmática es más prolongada que la de la nitroglicerina y parece aumentar tras la administración repetida, aunque en este caso la intensidad de los efectos puede disminuir por desarrollarse tolerancia. Como consecuencia de su metabolización se generan dos metabolitos activos, 2 y 5-mononitrato de isosorbida, los cuales se eliminan más lentamente y, al parecer, son responsables en parte de la actividad del producto original.

4.3. 5-Mononitrato de isosorbida

A diferencia de los restantes nitratos, presenta una biodisponibilidad oral cercana al 100% y la variabilidad interindividual de sus parámetros farmacocinéticos es pequeña. Se metaboliza en el hígado mediante reacciones de desnitración y glucuronoconjugación, y los metabolitos resultantes son totalmente inactivos. El 95% de la dosis se excreta por vía renal en forma de metabolitos. La semivida de eliminación plasmática es de 4-5 h (tabla 40-2).

5. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de los efectos indeseables causados por los nitratos se deben a su capacidad vasodilatadora. La cefalea es el más común de estos efectos, sobre todo al comienzo del tratamiento. Usualmente disminuye tras unos días de terapia continuada, aunque a veces puede obligar a disminuir la dosis o administrar analgésicos menores. También es común la hipotensión ortostática, que puede ocasionar debilidad, mareos, taquicardia compensadora y reacciones sincopales de intensidad variable. En general, estas reacciones se controlan colocando al paciente en posición supina y levantándole las piernas para aumentar el retorno venoso.

Más rara vez se ha descrito la aparición de náuseas y vómitos, rubor facial y, en algunos pacientes, bradicardia. Todos los nitratos producen a veces erupciones cutáneas, cuya incidencia parece mayor con las formas de administración transdérmica. En este último caso, para reducir su incidencia es útil ir cambiando periódicamente el lugar de aplicación. Cuando se produce una intoxicación grave o en pacientes con déficit de NADH-metahemoglobina reductasa puede aparecer metahemoglobinemia por la acción oxidante del nitrito sobre la hemoglobina.

La asociación de nitratos y bloqueadores de la fosfodiesterasa V (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, v. cap. 21) está contraindicada, pues puede causar una reducción muy marcada en la presión arterial. La fosfodiesterasa V es una enzima encargada de la degradación del GMPc (fig 40-3), por lo que su bloqueo potencia el incremento de la concentración de GMPc intracelular y la vasodilatación inducida por los nitratos.

6. Tolerancia y respuesta de rebote

La administración continuada de nitratos determina el desarrollo de tolerancia a los efectos hemodinámicos, con la consiguiente pérdida de eficacia, lo que representa una importante limitación para su empleo. La tolerancia es cruzada entre los distintos nitratos, se desarrolla con rapidez (24-48 h) y se reduce o desaparece tras un corto período (8-12 h) libre de tratamiento. En general, es infrecuente y poco manifiesta con los preparados sublinguales de corta duración de acción, pero puede ser importante con el empleo a intervalos frecuentes de las preparaciones orales de liberación sostenida y, en particular, con las formas de administración transdérmica que liberan producto durante las 24 h del día.

La tolerancia no tiene una causa farmacocinética y el mecanismo concreto por el que se produce no es bien conocido. El grado de tolerancia desarrollado por los distintos pacientes a un mismo régimen terapéutico es muy variable e imposible de predecir al comienzo del tratamiento. Con objeto de minimizar su incidencia y repercusiones terapéuticas es deseable la existencia de un intervalo (6-10 h) libre de tratamiento a lo largo del día. Para ello se retirará el parche durante dicho intervalo o se utilizará un régimen terapéutico oral asimétrico (p. ej., administrando el fármaco a las 8 y a las 15 h cuando se empleen productos con 12 h de duración). Durante el período libre de nitratos, algunos pacientes pueden necesitar un antianginoso adicional (bloqueante β-adrenérgico o antagonista del calcio) para evitar un rebote de la isquemia miocárdica.

Al retirar bruscamente la medicación a pacientes tratados a largo plazo con dosis elevadas, se ha observado vasoconstricción de rebote en los vasos digitales y coronarios (que puede ocasionar una crisis anginosa). Para evitar estas respuestas de rebote es importante reducir la dosis de fármaco de forma progresiva si se ha de suprimir la medicación.

7. Aplicaciones terapéuticas

Los nitratos representan un tratamiento sintomático de la angina de pecho, pero no reducen la incidencia de infarto de miocardio ni la mortalidad en estos pacientes. Los datos referentes a las dosis y la duración de los efectos de los preparados más utilizados se indican en la tabla 40-2.

7.1. Angina de esfuerzo

a) En el *ataque anginoso agudo* ya instaurado, el fármaco de elección es la nitroglicerina por vía sublingual. El preparado más estable y con mayor rapidez de acción es el aerosol, aunque también pueden utilizarse comprimidos o grageas (en este caso deberán romperse con los dientes antes de situarlas bajo la lengua).

La dosis que debe emplearse varía según el individuo, y oscila entre 0,4 y 0,8 mg. Si los síntomas no mejoran con la primera dosis, se puede repetir la administración de ésta o de dosis más elevadas, con intervalos de 5 min. Si el ataque no es yugulado con esta estrategia terapéutica en un período de 15 min, el paciente debe acudir urgentemente a un hospital, pues puede tratarse de un infarto de miocardio, en cuyo caso requerirá otro tratamiento. El dinitrato de isosorbida por vía sublingual tarda más tiempo en comenzar a actuar, por lo que se considera de segunda elección en estas circunstancias.

b) En la *prevención del ataque anginoso* se pueden diferenciar dos formas de empleo. En la *profilaxis a corto plazo,* inmediatamente antes de un esfuerzo físico o tensión emocional que se prevé que puede desencadenar un ataque de angina, suele emplearse nitroglicerina por vía sublingual. No obstante, en este caso, la mayor duración de acción de las tabletas bucales de nitroglicerina (insertando la tableta bajo el labio superior en contacto con la encía) o del dinitrato de isosorbida sublingual pueden hacerlos preferibles en algunas circunstancias. En la *profilaxis a largo plazo* se emplean nitratos por vía oral o parches transdérmicos de nitroglicerina. No obstante, muchos autores no los consideran los fármacos de primera elección salvo en casos muy concretos. Las dosis y los preparados de elección varían según el tipo y el número de crisis y dependiendo de la respuesta particular de cada paciente.

7.2. Angina de reposo

La nitroglicerina sublingual es también el tratamiento de elección si el ataque agudo ya se ha instaurado. Para la profilaxis a largo plazo se pueden emplear nitratos de acción prolongada, pero muchos autores consideran preferibles los antagonistas del calcio (v. apartado IV) o un tratamiento combinado con ambos tipos de fármacos.

7.3. Angina inestable

Los nitratos son útiles para el control sintomático en los pacientes con angina inestable. Es usual la administración de nitroglicerina mediante infusión intravenosa continua en los pacientes de alto riesgo; en el resto de los pacientes, la elección del fármaco, la dosis y la vía de administración idónea dependerán de la gravedad del cuadro así como de otras circunstancias del paciente.

7.4. Insuficiencia cardíaca congestiva

La utilización de los nitratos en el tratamiento de esta enfermedad se expone en el capítulo 36.

7.5. Infarto agudo de miocardio

La administración intravenosa de nitroglicerina durante las primeras 24-48 h es útil en pacientes con infarto de miocardio e hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o isquemia persistente. En estos pacientes mejoran el dolor, los signos de congestión pulmonar y los signos ECG indicativos de isquemia miocárdica, pero no reduce la mortalidad. Por otra parte, la administración oral o transdérmica de nitratos durante las 4-6 semanas posteriores a un infarto de miocardio tampoco modifica la mortalidad de estos pacientes. Otros fármacos como los fibrinolíticos (v. cap. 45), los antiagregantes plaquetarios (v. cap. 45), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (v. cap. 36) o los bloqueantes β-adrenérgicos (v. apartado III, 5) han demostrado claramente su eficacia para reducir la mortalidad y/o mejorar el pronóstico de los pacientes en este tipo de estudios.

8. Fármacos similares a los nitratos

8.1. Molsidomina

Es un profármaco que tras sufrir diversos procesos metabólicos genera dos metabolitos activos (SIN-1 y SIN-1A) que contienen un radical R-N-NO que accede al interior celular y, bien como tal o al liberar NO, activa la guanilil ciclasa soluble produciendo vasodilatación (fig. 40-3). Por lo tanto, el mecanismo de actuación es muy similar al de los nitratos y sus acciones farmacológicas también lo son (v. apartados II, 2 y II, 3). La molsidomina se absorbe correctamente por vía oral, pero es sometida a un fenómeno de primer paso hepático que reduce su biodisponibilidad a un 44 ± 15%. El metabolismo hepático de la molsidomina genera el metabolito activo linsidomina (SIN-1), el cual, por reacciones espontáneas no enzimáticas, genera otro metabolito activo (SIN-1A) y diversos productos inactivos. La semivida plasmática de eliminación tanto de la molsidomina como de la linsidomina es de 1-2 h.

Se utiliza en la profilaxis a largo plazo en pacientes con angina de esfuerzo y de reposo a dosis de 2 mg cada 8-12 h. También se ha empleado asociada a β-bloqueantes en pacientes con angina de esfuerzo. Algunos datos indican que no se produce tolerancia a su acción vasodilatadora tras su administración repetida ni tolerancia cruzada con la nitroglicerina. Las reacciones adversas más frecuentes causadas por la molsidomina son las cefaleas, que suelen remitir de forma espontánea al continuar el tratamiento. Más raramente produce hipotensión ortostática, que puede desencadenar una taquicardia compensadora con agravamiento de la angina, y trastornos gastrointestinales con anorexia, náuseas y vómitos. No debe administrarse junto con inhibidores de la fosfodiesterasa V.

8.2. Nicorandil

Es un fármaco con un doble mecanismo de acción. Por un lado, debido a la presencia de grupos NO en su molécula, activa la guanilil ciclasa de un modo similar al descrito previamente para los nitratos. Por otro lado, activa la apertura de canales de potasio dependientes de ATP en los vasos sanguíneos (de un modo similar al minoxidilo y al diazóxido, v. cap. 39). Como consecuencia de ambos mecanismos produce una vasodilatación tanto venosa como arterial y reduce tanto la precarga como la poscarga, con la consiguiente reducción en la demanda y aumento del aporte de oxígeno al miocardio. Además, aumenta la tolerancia del miocardio a la isquemia al mimetizar el mecanismo fisiológico de precondicionamiento isquémico (aunque no causa los breves períodos de isquemia miocárdica típicos de este mecanismo adaptativo). Se absorbe correctamente tras su administración por vía oral, y

su biodisponibilidad es superior al 75%. Es metabolizado en el hígado mediante reacciones oxidativas y de desnitración, y los metabolitos resultantes se eliminan por vía renal. Su semivida plasmática de eliminación es de unos 45 min.

Se utiliza en la profilaxis a largo plazo en pacientes con angina de esfuerzo, por sí solo o asociado a otros antianginosos, a dosis de 10-20 mg cada 12 h. El efecto adverso más frecuente es la cefalea, que suele remitir al continuar el tratamiento. Más raramente produce mareos, náuseas y palpitaciones. Dosis elevadas pueden provocar hipotensión y taquicardia compensadora. Tras su administración repetida no se produce tolerancia a los efectos vasculares ni tolerancia cruzada con la nitroglicerina; sin embargo, sí se desarrolla tolerancia a su efecto de precondicionamiento isquémico. Está contraindicado en pacientes que reciban inhibidores de la fosfodiesterasa V.

III. BLOQUEANTES β-ADRENÉRGICOS

Sus características farmacológicas fundamentales se describen en el capítulo 17, y su utilización en la insuficiencia cardíaca, arritmias e hipertensión arterial en los capítulos 36, 38 y 39, respectivamente. En este capítulo sólo se analiza su actividad antianginosa.

1. Efectos antianginosos

En pacientes con *angina de esfuerzo,* los β-bloqueantes aumentan la tolerancia al ejercicio, reducen la frecuencia de los ataques y sus manifestaciones ECG, y disminuyen el consumo diario de nitroglicerina y la incidencia de arritmias. La eficacia antianginosa de los diferentes β-bloqueantes es similar, independientemente de las diferencias en cuanto a liposolubilidad, capacidad estabilizante de membrana, cardioselectividad y actividad simpaticomimética intrínseca que presentan estos fármacos (v. cap. 17). No obstante, en algunos trabajos se ha sugerido que los productos con actividad simpaticomimética intrínseca pueden tener menor eficacia en pacientes con angina de esfuerzo grave. Los agentes cardioselectivos pueden presentar alguna ventaja en pacientes con broncoespasmo, aunque muchos autores consideran preferible en estos pacientes el empleo de antagonistas del calcio.

Los β-bloqueantes disminuyen las manifestaciones de isquemia miocárdica y previenen la aparición de infarto en los pacientes con *angina inestable*. En cambio, no son útiles en la *angina de reposo,* en la que el componente vasospástico desempeña un papel etiológico importante. De hecho, pueden ocasionar un agravamiento del cuadro anginoso en estos pacientes, ya que al bloquear los receptores β-adrenérgicos producen un predominio del tono α-adrenérgico vasoconstrictor.

2. Mecanismo de la acción antianginosa

El efecto beneficioso de los β-bloqueantes en la angina de esfuerzo deriva fundamentalmente de su capacidad para *reducir la demanda de oxígeno por el miocardio,* al disminuir la estimulación simpática característica de las situaciones desencadenantes del ataque. Concretamente, la reducción del trabajo y del consumo de oxígeno cardíacos que ejercen estos fármacos se debe a su capacidad de disminuir la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial. Además, causan una redistribución del flujo coronario desde la zona subepicárdica hacia la subendocárdica, por lo que *favorecen el aporte de oxígeno a las zonas peor perfundidas* y con mayor riesgo de isquemia. El incremento del flujo sanguíneo subendocárdico parece debido al aumento del tiempo de perfusión diastólica (por la bradicardia) y a la disminución de la compresión sistólica endocárdica, causada por la reducción de la contractilidad cardíaca y de la presión arterial.

Pero no todas las acciones de los β-bloqueantes son beneficiosas, puesto que, sobre todo a dosis altas, sus efectos cronotrópico e inotrópico negativos aumentan el volumen ventricular telediastólico y prolongan el tiempo de eyección sistólica. Estos efectos incrementan los requerimientos de oxígeno y contrarrestan parcialmente su acción antianginosa. Los β-bloqueantes también pueden reducir el flujo coronario total y aumentar la resistencia vascular coronaria en los pacientes con angina de reposo con un componente vasoespástico, lo que explicaría su ineficacia en estos pacientes.

3. Características farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de los β-bloqueantes se exponen con detalle en el capítulo 17. Es interesante destacar que las concentraciones plasmáticas de estos fármacos no están estrechamente relacionados con el efecto antianginoso y que su determinación no es útil como guía de la terapia.

4. Aplicación terapéutica en la angina

Son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la *angina de esfuerzo*. Muchos autores los consideran los agentes de elección para esta indicación, especialmente si el paciente ha tenido un infarto de miocardio con anterioridad o si presenta insuficiencia cardíaca, pues en estos casos no sólo controlan la sintomatología, sino que mejoran el pronóstico vital. Las dosis deben individualizarse y varían según el preparado y las características de cada paciente (tabla 40-3). La asociación de β-bloqueantes y nitratos ejerce un efecto antianginoso sinérgico y se emplea con frecuencia en pacientes con angina de esfuerzo de grados III y IV. Esta asociación es muy útil, pues los β-bloqueantes contrarrestan la taquicardia y el aumento de la contractilidad cardíaca que a veces producen los nitratos, mientras que éstos antagonizan el aumento del volumen ventricular telediastólico, del tiempo sistólico de eyección y de la resistencia vascular coronaria ocasionada por los β-bloqueantes.

Tabla 40-3. Dosificación de bloqueantes β-adrenérgicos y antagonistas del calcio en la angina de pecho

Fármaco	Dosis
β-bloqueantes	
Acebutolol	200-600 mg/12 h
Atenolol	50-200 mg/24 h
Bisoprolol	5-10 mg/24 h
Carteolol	5-15 mg/12 h
Celiprolol	200-400 mg/24 h
Metoprolol	50-100 mg/8-12 h
Metoprolol *retard*	100-200 mg/24 h
Nadolol	40-80 mg/24 h
Oxprenolol	40-160 mg/8 h
Penbutolol	40 mg/24 h
Pindolol	2,5-5 mg/8 h
Propranolol	40-80 mg/8-12 h
Propranolol *retard*	160 mg/24 h
Timolol	10-30 mg/12 h
Antagonistas del calcio[a]	
Amlodipino	5-10 mg/24 h
Diltiazem	60-120 mg/8 h
Diltiazem *retard*	120-320 mg/24 h
Felodipino	5-10 mg/24 h
Nicardipino	20-40 mg/8 h
Nifedipino	10-20 mg/8 h
Nifedipino *retard*	20-60 mg/12 h
Nifedipino *Oros*	30-120 mg/24 h
Nisoldipino	5-20 mg/12 h
Verapamilo	80-120 mg/8 h
Verapamilo *retard*	120-240 mg/12 h

[a] En la angina variante son necesarias las dosis máximas del rango propuesto.

Los bloqueantes β-adrenérgicos están contraindicados en la *angina de reposo* y en la angina mixta deben emplearse siempre asociados a nitratos y/o antagonistas del calcio. En ausencia de contraindicaciones, los bloqueantes β-adrenérgicos se emplean como una terapia de primera línea en el tratamiento de la *angina inestable*. Algunos datos sugieren que, en estos pacientes, los β-bloqueantes reducen el riesgo de progresión hacia un infarto de miocardio y que, en general, serían preferibles los productos sin actividad simpaticomimética intrínseca.

La administración repetida de bloqueantes β-adrenérgicos no genera tolerancia a su efecto antianginoso. Las reacciones adversas y toxicidad se exponen detalladamente en el capítulo 17. No obstante, es importante resaltar la necesidad de no suspender de forma brusca la administración de estos fármacos en pacientes con insuficiencia coronaria grave, pues se puede desencadenar una respuesta de abstinencia con dolor anginoso, infarto de miocardio o, incluso, muerte súbita.

5. Eficacia postinfarto

En el empleo de los β-bloqueantes en esta circunstancia hay que diferenciar dos estrategias: el uso a corto plazo inmediatamente después del infarto y el uso a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a él. Con la *administración inmediata postinfarto* se consigue reducir la aparición de reinfartos y de isquemia recurrente; además, si el paciente no recibe tratamiento concomitante con fibrinolíticos también se consigue reducir la mortalidad y el tamaño del infarto. Para obtener estos efectos es esencial comenzar el tratamiento lo más rápidamente posible y siempre antes de transcurridas 12 h desde el infarto.

El *uso mantenido a largo plazo* de β-bloqueantes en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio reduce el riesgo de muerte y de reinfarto no fatal, especialmente en los pacientes de alto riesgo. Para conseguir un máximo efecto protector, el tratamiento debería instaurarse entre 1 y 4 semanas después del infarto y mantenerse indefinidamente salvo que exista alguna contraindicación (v. cap. 36).

IV. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

En el capítulo 37 se exponen sus características farmacológicas generales, y en los capítulos 38 y 39 su empleo como antiarrítmicos y antihipertensores. En este sólo se comentarán sus acciones antianginosas. Este grupo de fármacos está compuesto por un elevado número de productos (v. cap. 37), pero sólo algunos de ellos se emplean como antianginosos. Entre ellos se encuentran diversas dihidropiridinas (**nifedipino, nicardipino, nisoldipino, amlodipino** y **felodipino**), así como productos con una estructura química no dihidropiridínica, como el **verapamilo** y el **diltiazem.**

1. Mecanismo de la acción antianginosa

La acción antianginosa está directamente relacionada con su capacidad para bloquear la entrada de calcio (a través de los canales de calcio dependientes del voltaje tipo L) a las células cardíacas y las de la musculatura lisa vascular coronaria y sistémica. A diferencia de los nitratos, los antagonistas del calcio ejercen una acción vasodilatadora que afecta en mayor medida a las arterias que a las venas, por lo que no aumentan la capacitancia venosa ni reducen el retorno venoso cardíaco. Además, no todos los antagonistas del calcio afectan por igual a la función cardíaca y vascular. Así, las dihidropiridinas producen una marcada vasodilatación, pero ejercen poco o ningún efecto depresor sobre los nodos sinoauricular y auriculoventricular. La vasodilatación que provocan desencadena una respuesta simpática compensatoria con taquicardia y aumento de la contractilidad cardíaca, lo que incrementa el consumo de oxígeno miocárdico y contrarresta parcialmente la acción antianginosa. La respuesta simpática compensatoria es particularmente manifiesta con los preparados de liberación normal de las dihidropiridinas de corta duración (p. ej., nifedipino) y mucho menos evidente con los preparados *retard* o las dihidropiridinas de larga duración (p. ej., amlodipino), por lo que estos últimos son preferibles. El verapamilo y el diltiazem tienen un mayor efecto depresor

sobre los nodos cardíacos que las dihidropiridinas. En general, la vasodilatación que producen se acompaña de una pequeña bradicardia y la contractilidad cardíaca no se modifica o está ligeramente reducida. Esto se debe a que la respuesta simpática compensatoria a la vasodilatación no es capaz de revertir totalmente los efectos cronotrópico e inotrópico negativos de estos fármacos. Estas diferencias explican que la elección del antagonista del calcio idóneo dependa de la situación clínica del enfermo, su patología adicional a la angina y otros posibles tratamientos farmacológicos que reciba. No obstante, en general, se considera que los preparados de liberación normal de las dihidropiridinas de corta duración no deberían administrarse a pacientes con angina de pecho, ya que su uso implica un riesgo potencial de agravar la angina.

La acción antianginosa de los antagonistas del calcio se debe a sus efectos hemodinámicos que restauran el equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno cardíacos. *Mejoran el aporte de oxígeno al miocardio* al producir una vasodilatación coronaria (especialmente si existe vasoespasmo) que aumenta el flujo sanguíneo hacia las zonas isquémicas; además, el verapamilo y el diltiazem aumentan el tiempo de perfusión endocárdica al reducir la frecuencia cardíaca. *Disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno* por la vasodilatación arterial (que reduce la poscarga) y, con los fármacos no dihidropiridínicos, por la reducción de la frecuencia y contractilidad cardíacas.

2. Aplicación en la angina

Muchos autores consideran preferibles los antagonistas del calcio a los nitratos cuando se requiere un tratamiento antianginoso a largo plazo. Ello es debido a que, a diferencia de los nitratos, la administración prolongada de antagonistas del calcio no produce tolerancia a su efecto antianginoso y ejerce un efecto preventivo mantenido a lo largo de todo el día (al no requerirse un periodo diario libre de tratamiento como ocurre con los nitratos).

Los antagonistas del calcio son los fármacos de elección en la profilaxis a largo plazo de la *angina de reposo,* en particular en la angina variante. En estos pacientes son capaces de reducir la frecuencia de los ataques anginosos, disminuir los requerimientos de nitroglicerina e impedir los espasmos coronarios inducidos por frío o ergonovina. En general, es preciso utilizar las dosis máximas tolerables (tabla 40-3) y en algunos pacientes puede ser necesario asociar un nitrato. También son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la *angina de esfuerzo.* Por lo general se emplean en pacientes que no toleran los β-bloqueantes o en los que no se consigue un control adecuado de las crisis con ellos. En estos últimos pacientes, los antagonistas del calcio pueden asociarse a nitratos y/o β-bloqueantes. Los antagonistas del calcio usualmente son una alternativa de segunda elección en los pacientes con *angina inestable,* aunque pueden ser útiles asociados a bloqueantes β-adrenérgicos y nitratos, o bien como terapia inicial (preferiblemente verapamilo o diltiazem) si los β-bloqueantes están contraindicados o si existe un fuerte componente vasoespástico.

Puesto que los nitratos reducen fundamentalmente la precarga y los antagonistas del calcio la poscarga, su asociación permite una mayor reducción de la demanda miocárdica de oxígeno que con cada uno de ellos por separado. La utilización conjunta de dihidropiridinas y nitratos es útil en pacientes anginosos con insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular o enfermedad del seno, pues en ellos el empleo de verapamilo, diltiazem o β-bloqueantes está contraindicado. No obstante, con dicha asociación puede aparecer una excesiva hipotensión que es contraproducente y debe ser evitada. La asociación de dihidropiridinas y bloqueantes β-adrenérgicos produce un efecto antianginoso sinérgico. Los β-bloqueantes suprimen la taquicardia y el aumento de contractilidad cardíaca provocados por vía refleja por las dihidropiridinas y éstas reducen el posible vasoespasmo coronario provocado por los β-bloqueantes. El diltiazem también incrementa el efecto antianginoso de los β-bloqueantes, aunque con esta asociación existe cierto riesgo de cardiodepresión excesiva, en particular en pacientes con alteraciones del sistema de conducción o con insuficiencia cardíaca. El verapamilo probablemente no debería asociarse a β-bloqueantes, pues existe un riesgo elevado de depresión excesiva del cronotropismo y del inotropismo cardíacos. Cuando se asocien diltiazem o dihidropiridinas con β-bloqueantes es preciso individualizar el tratamiento y controlar adecuadamente al paciente.

En el *infarto agudo de miocardio,* las dihidropiridinas de corta duración están contraindicadas, pues algunos datos sugieren que incluso pueden aumentar la incidencia de muerte y reinfarto, y las de larga duración no mejoran el pronóstico vital. En cuanto al resto de los antagonistas del calcio, el verapamilo aumenta la supervivencia en algunos estudios y el diltiazem reduce la incidencia de reinfarto en algunos subgrupos de pacientes. No obstante, el número de estudios realizados es pequeño y los datos obtenidos con ellos no son tan concluyentes como con los β-bloqueantes, por lo que de momento no parece indicado su uso sistemático para esta indicación (v. cap. 36), salvo que los β-bloqueantes estén contraindicados.

Las reacciones adversas y contraindicaciones de los antagonistas del calcio se exponen en el capítulo 37. Sin embargo, es importante destacar la necesidad de reducir la dosis de forma paulatina en pacientes con angina de pecho grave, pues la supresión brusca del tratamiento puede desencadenar una respuesta de rebote, con aumento del número de crisis anginosas.

V. OTROS ANTIANGINOSOS

1. Ivabradina

Reduce de un modo dependiente de la dosis la frecuencia cardíaca, y actúa sobre el nodo sinusal, mediante una inhibición selectiva

de la corriente I_f del marcapasos cardíaco. No afecta a la contractilidad miocárdica ni a la conducción intracardíaca del estímulo o la repolarización ventricular. Tampoco ejerce efectos relevantes sobre la presión arterial o la resistencia vascular periférica. Por su acción bradicardizante, la ivabradina disminuye la demanda miocárdica de oxígeno, incrementa el aporte de oxígeno (al aumentar el tiempo de perfusión diastólica), reduce la frecuencia de los ataques de angina y aumenta el tiempo de ejercicio para que aparezca dolor o signos ECG de isquemia.

Se absorbe casi por completo tras su administración oral, pero su biodisponibilidad sistémica es de un 40% debido a metabolismo de primer paso hepático e intestinal. Se metaboliza mediante oxidación por el CYP3A4, produciendo un metabolito activo que también es metabolizado por el mismo citocromo. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. La semivida de eliminación de la ivabradina es de 2 h y la de su metabolito activo de 13 h. Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden generar interacciones clínicamente importantes con la ivabradina y el uso conjunto está contraindicado o sólo debe realizarse con precauciones especiales.

La ivabradina se administra como tratamiento profiláctico a largo plazo, a dosis de 5-7,5 mg/12 h, en pacientes con angina de pecho estable crónica que presentan una contraindicación o intolerancia a los β-bloqueantes. No se recomienda el uso concomitante de verapamilo o diltiazem (debido a que ambos son inhibidores del CYP3A4 y aumentan la bradicardia).

Las reacciones adversas más frecuentes son la bradicardia excesiva y la producción de fosfenos (aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual), que son reversibles y se deben al bloqueo de la corriente I_h retiniana, una corriente semejante a la I_f cardíaca. A diferencia de otros antianginosos, la suspensión brusca del tratamiento con ivabradina no causa un efecto rebote.

2. Ranolazina

No produce efectos clínicamente significativos sobre parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, resistencia de los vasos coronarios), pero reduce la frecuencia de ataques de angina y aumenta la duración del ejercicio físico que debe realizarse para desencadenar signos ECG de isquemia miocárdica o síntomas de angina. Su mecanismo de acción no es bien conocido todavía. Se sugirió que actuaba por efectos metabólicos similares a los de la trimetazidina (v. apartado V, 3), pero en la actualidad se considera que actúa bloqueando la corriente de sodio de inactivación lenta en el corazón, lo que conllevaría una menor sobrecarga de calcio en el miocardio isquémico al reducirse indirectamente el funcionamiento del intercambiador Na^+-Ca^{2+}.

Se absorbe bien tras administración oral, pero es sometida a un marcado metabolismo de primer paso intestinal y hepático, por lo que su biodisponibilidad es de un 30-50%. Se metaboliza mayoritariamente (70-75%) por CYP3A4 y en menor medida (10-15%) por el CYP2D6. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 puede aumentar marcadamente los efectos de la ranolazina, por lo que la asociación está contraindicada o sólo debe emplearse con gran precaución. Se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos, por la orina y en menor medida por las heces. Su vida media de eliminación es de 7 h con los preparados de liberación lenta.

Se administra como tratamiento preventivo a largo plazo en pacientes con angina de pecho estable, a dosis de 500-1.000 mg/12 h en forma de tabletas de liberación lenta. Habitualmente se asocia a otros antianginosos, excepto diltiazem y verapamilo (por sus efectos inhibidores del citocromo P450).

Sus principales reacciones adversas son náuseas, mareos, astenia, estreñimiento y cefaleas. Además, puede provocar un aumento, dependiente de la dosis, del intervalo QTc, aunque no se han descrito casos de *torsades de pointes*.

3. Trimetazidina

Disminuye el número de ataques de angina y aumenta la duración del ejercicio físico para que aparezca dolor o signos ECG de isquemia. La actividad antianginosa no se debe a efectos hemodinámicos, ya que a las dosis usuales no altera la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el retorno venoso, ni el resto de parámetros hemodinámicos que son modificados por los antianginosos típicos. La trimetazidina aumenta la tolerancia celular a la isquemia mediante la inhibición parcial del metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (posiblemente al bloquear la enzima 3-cetoacil-CoA tiolasa) con el consiguiente aumento del metabolismo aerobio de los carbohidratos. El uso preferencial de la glucosa como fuente de energía, cuyo metabolismo requiere menos oxígeno que el de los ácidos grasos para producir la misma cantidad de ATP, permite mejorar la producción de la energía requerida por el corazón en condiciones isquémicas.

Se absorbe bien tras administración oral, con una biodisponibilidad del 85-90%. Se une en escasa proporción a las proteínas plasmáticas. Más del 60% del fármaco absorbido se excreta por la orina en forma no modificada y el resto en forma de metabolitos. La semivida plasmática de eliminación es de unas 6 h.

Se administra en el tratamiento preventivo a largo plazo de la angina de pecho de esfuerzo, a dosis de 20 mg/8 h, habitualmente asociada con otros antianginosos. Es un fármaco bien tolerado, y sus efectos adversos más frecuentes son: pirosis, náuseas, vómitos y otras manifestaciones de irritación gastrointestinal. Con menor frecuencia puede producir cefaleas y dolores musculares.

VI. TERAPIA DE LA ANGINA DE PECHO

1. Normas generales

Son de gran utilidad ciertas estrategias de prevención primaria que tienen como objetivo diagnosticar y tratar debidamente diversos factores de riesgo, como hipertensión arterial, tabaquismo, hiperlipemias, obesidad, diabetes, dieta inadecuada e inactividad física. También es importante identificar y tratar posibles enfermedades coadyuvantes de la angina de pecho, como arritmias, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, anemia o poliglobulia. En todos los casos será necesario detectar los factores que desencadenan la crisis de angina (esfuerzo, estrés, frío, etc.) y si es posible, evitarlos.

2. Tratamiento farmacológico

La administración de fármacos antianginosos es muy eficaz en el tratamiento de la crisis anginosa ya instaurada y en la profilaxis del ataque de angina a corto y largo plazo. La elección del fármaco para el tratamiento profiláctico deberá considerar si se trata de un angina estable o inestable y si

existe un componente vasoespástico, así como el resto de enfermedades que presenta el paciente.

Para el *tratamiento de la crisis*, la primera medida debe ser el cese de la actividad física o de la causa desencadenante y la administración de nitroglicerina por vía sublingual.

En la *angina de esfuerzo* hay que considerar si el tratamiento será a corto o largo plazo y la gravedad de la angina:

a) En la profilaxis a corto plazo, para evitar que aparezca el dolor ante un estímulo que se sabe de antemano que lo desencadena, son de gran utilidad los nitratos (en general la nitroglicerina) por vía sublingual.

b) En la profilaxis a largo plazo de los pacientes con angina de grados I o II son útiles cualquiera de los fármacos antianginosos estudiados, aunque las guías de práctica clínica consideran que los β-bloqueantes son de primera elección, salvo que estén contraindicados. La elección del fármaco y de la dosis concreta dependerá de la experiencia del médico, la respuesta del paciente y el resto de enfermedades del individuo.

c) En los casos con angina de grados III y IV se consigue un mayor beneficio con bloqueantes β-adrenérgicos (solos o asociados a un antagonista del calcio) que con nitratos o antagonistas del calcio aisladamente. En aquellos casos no controlados con un solo fármaco es de elección la asociación de β-bloqueantes y dihidropiridinas (o nitratos si no se toleran éstas). También es útil la asociación de nitratos y antagonistas del calcio si no se pueden emplear β-bloqueantes. En ciertos pacientes puede ser adecuado asociar alguno de los antianginosos sin efectos hemodinámicos (ranolazina, trimetazidina).

d) En los casos refractarios a la asociación de dos fármacos debería considerarse el tratamiento quirúrgico; hasta que éste se aplique o si está contraindicado, puede ser útil la asociación de nitratos, β-bloqueantes y antagonistas del calcio o alguno de los nuevos antianginosos. No obstante, muchos autores no consideran que la triple terapia aporte algún beneficio adicional sobre el obtenido con la asociación de dos tipos de antianginosos a dosis plenas.

En la *angina de reposo* con un componente vasoespástico, los fármacos de elección son los antagonistas del calcio solos o asociados a nitratos. Las formas de presentación con horario previsible (p. ej., la angina nocturna) pueden beneficiarse de la nitroglicerina en aplicación tópica. En algunos pacientes puede ser útil el nicorandil.

En la *angina mixta* se debe comenzar el tratamiento con la asociación de nitratos y β-bloqueantes o nitratos y antagonistas del calcio. En caso de refractariedad se pueden asociar los tres grupos de fármacos o bien alguno de los antianginosos sin efectos hemodinámicos (ranolazina o trimetazidina).

Las formas de *angina inestable* deben considerarse una urgencia médica y requieren ingreso hospitalario (preferiblemente en la unidad coronaria), donde se procederá a tratamiento farmacológico y a un estudio de su anatomía coronaria por si fuera preciso recurrir a la cirugía. La administración temprana de ácido acetilsalicílico, heparinas y antiagregantes plaquetarios bloqueadores de los receptores GP IIb/IIIa (v. cap. 45) reduce la incidencia de infarto de miocardio y el número de muertes en estos pacientes, por lo que se utilizarán junto con los β-bloqueantes. En algunos casos puede ser necesario asociar antagonistas de calcio y/o nitratos.

En la prevención secundaria de la angina de pecho, siempre que no existan contraindicaciones, es recomendable el uso de ácido acetilsalicílico (75-150 mg/día) (v. cap. 46) y de inhibidores de la HMG-COA reductasa (v. cap. 55) en todos los pacientes, ya que ambos tratamientos mejoran el pronóstico y reducen la mortalidad. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (v. cap. 36) también mejoran el pronóstico vital en los pacientes en situación de alto riesgo con angina (en particular si coexisten hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca o antecedentes de infarto de miocardio).

3. Tratamiento quirúrgico

La intervención coronaria percutánea (angioplastia transluminal e inserción de mallas metálicas —*stents*— recubiertas con fármacos antiproliferativos) y, en casos seleccionados, la cirugía de revascularización coronaria con injertos representan alternativas terapéuticas de eficacia demostrada en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico. Para decidir sobre la indicación del tratamiento quirúrgico y el tipo de intervención preferible se valorarán la gravedad del cuadro clínico, los hallazgos anatómicos de la angiografía y la experiencia del equipo medicoquirúrgico responsable.

BIBLIOGRAFÍA

Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med. 1999;341:1447-57.

Abrams J. The role of nitrates in coronary heart disease. Arch Intern Med. 1995;155:357-64.

Ahlner J, Andersson RGG, Torfgard K, Axelsson KL. Organic nitrate esters: clinical use and mechanisms of action. Pharmacol Rev. 1991; 43:351-423.

Anderson JL, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/nonST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2007;50:e1-e157. Disponible en: http./www.cardiosource.com/guidelines/index.asp

Andersson KE, Hoglund P. Combination of nitrates with other antianginal drugs. Drugs. 1987;33(Suppl 4):43-8.

Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). Circulation. 2004;110:e82-e292. Disponible en: http./www.cardiosource.com/guidelines/index.asp

Bassand JP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary síndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary síndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:1598-660. Disponible en: http://www.escardio.org. Traducido al español en: Rev Esp Cardiol. 2007;60:1070e1-e80. Disponible en: http://www.secardiologia.es

Bogaert MG. Clinical pharmacokinetics of glyceryl trinitrate following the use of systemic and topical preparations. Clin Pharmacokinet. 1987;12:1-11.
Brogden RN, Benfield P. Verapamil. A review of its pharmacological properties and therapeutics use in coronary artery disease. Drugs. 1996;51:792-819.
Campbell-Cowan J. Avoiding nitrate tolerance. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:96-101.
Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003614. Traducida al español en: La bilioteca Cochrane plus. 2007;(3). Disponible en: www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp
Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs. 2005;65:787-97.
Fernández-Palomeque C. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. Rev Esp Cardiol. 2000;53:967-96. Disponible en: http://www.secardiologia.es
Fox K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006;27:1341-81. Disponible en: http://www.escardio.org. Traducido al español en: Rev Esp Cardiol. 2006;59:919-70. Disponible en: http://www.secardiologia.es
Fraker TD Jr, et al. Chronic angina focused updated of the ACC/AHA 2002 guidelines for the ganagement of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol. 2007;50:2264-74. Disponible en: http./www.cardiosource.com/guidelines/index.asp
Gibbons RJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1999 guidelines for the management of patients with chronic stable angina). Disponible en: http./www.cardiosource.com/guidelines/index.asp
Heidenreich PA. Meta-analysis of trials comparing β-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA. 1999;281:1927-36.
Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up-to-date perspective on the proposed hazards. Arch Intern Med. 2001;161:1145-58.
López Bescós L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. Rev Esp Cardiol. 2000;53:838-50. Disponible en: http://www.secardiologia.es
López-Sendón J, et al. Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004;25:1341-62. Disponible en: http://www.escardio.org. Traducido al español en: Rev Esp Cardiol. 2005;58:65-90. Disponible en: http://www.secardiologia.es
Martín Luengo C. Tratamiento médico de la angina de pecho. Rev Esp Cardiol. 1995;48:447-59.
Packer M. Combined beta-adrenergic and calcium entry blockade in angina pectoris. N Engl J Med. 1989;320:709-17.
Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Engl J Med. 1998;338:520-31.
Rosenkranz B, Winkelmann BR, Parnham MJ. Clinical pharmacokinetics of molsidomine. Clin Pharmacokinet. 1996;30:372-84.
Siddiqui MA, Keam SJ. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. Drug. 2006;66:693-710.
Simpson D, Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. Drugs. 2004;64:1941-55.
Soward AL, Vanhaleweyk GLJ, Serruys PW. The haemodynamic effects of nifedipine, verapamil and diltiazem in patients with coronary artery disease. A review. Drugs. 1986;32:66-101.
Stanley WC. Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2004;9(Suppl 1):S31-S45.
Strauss WE, Parisi AF. Combined use of calcium channel and beta-adrenergic blockers for the treatment of chronic stable angina. Rationale, efficacy and adverse effects. Ann Intern Med. 1988;109:570-81.
Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine—the first selective sinus node I(f) channel inhibitor in the treatment of stable angina. Int J Clin Pract. 2006; 60:222-8.
Thadani U, Rodgers T. Side effects of using nitrates to treat angina. Expert Opin Drug Saf. 2006;5:667-74.
Thadani U, Whitsett T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. Clin Pharmacokinet. 1988;15:32-43.
Van de Werf F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003;24:28-66. Disponible en: www.escardio.org
Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. N Engl J Med. 2000;342:101-14.

Páginas web de interés:

http://www.guideline.gov

Es la página web de la *National Guideline Clearinghouse,* desarrollada por una agencia gubernamental norteamericana junto con la *American Medical Association.* Contiene una base de datos con más de 600 guías de práctica clínica de medicina basada en la evidencia elaboradas en inglés por sociedades científicas de diversos países. Incluye resúmenes del contenido de cada una de las guías y en la mayoría de los casos permite el acceso *on line* al texto completo de la guía.

http://www.secardiologia.es

Es la página web de la Sociedad Española de Cardiología. Permite el acceso a los textos completos de las guías de actuación clínica basada en la evidencia de la Sociedad, así como a cursos de formación continua y al texto completo de la *Revista Española de Cardiología on line*. Contiene numerosos enlaces a otras páginas web de interés.

http://www.escardio.org

Es la página web de Sociedad Europea de Cardiología. Permite el acceso a los textos completos de las guías de actuación clínica basada en la evidencia de la Sociedad y a otros documentos de interés, incluyendo colecciones de diapositivas. Son destacables las secciónes de *«On line learning & Teaching»,* que permite acceder libremente a actividades formativas, y la de *«links»,* que permite acceder a las páginas web de las sociedades de cardiología de todos los países europeos y de diversas sociedades científicas, asociaciones y fundaciones de cardiología de otros países.

http://www.acc.org

Es la página web del *American College of Cardiology.* Contiene accesos a los textos completos de las guías de actuación clínica basada en la evidencia de esta sociedad y a otros documentos de interés, incluyendo colecciones de diapositivas. Es destacable su área de educación continua en cardiología, que incluye casos clínicos comentados y otras actividades formativas.

SECCIÓN VI

Aparato respiratorio

41 Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores

42 Fármacos antitusígenos y mucolíticos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración

41 Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores

M.A. Hurlé

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. El asma como enfermedad inflamatoria

El asma bronquial es un síndrome caracterizado por la obstrucción generalizada reversible de las vías respiratorias, que se instaura de forma recurrente, provocada por estímulos que por sí mismos no son nocivos y que no afectan a individuos que no son asmáticos. Como factor subyacente existe una alteración inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que participan varios tipos de células, especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. Este proceso inflamatorio tiene como consecuencia el *remodelado* de la vía respiratoria, que se caracteriza por la metaplasia epitelial con hiperplasia de las glándulas mucosas e hiperproducción de mucosidad, fibrosis y deposición de proteínas de matriz extracelular subepitelial y submucosa, hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación de miofibroblastos y angiogénesis. Durante el proceso de remodelado se producen importantes alteraciones fenotípicas en todos los tipos celulares. Las células epiteliales se diferencian en células glandulares mucosas, las células musculares lisas reducen la expresión de proteínas contráctiles y los fibroblastos adquieren características de miofibroblastos contráctiles y productores de colágeno. Resultado de estos cambios son el engrosamiento de la pared de la vía respiratoria, la mayor rigidez y menor distensibilidad y la disminución de la luz aérea. Se produce, además, una hiperreactividad de las vías respiratorias frente a una amplia variedad de estímulos (alergenos, frío, ejercicio físico, infecciones, estados emocionales, estrés, etc.) que se traduce en crisis o ataques. En general, cuanto más grave sea el asma, más frecuentes e intensos serán los ataques.

Existen al menos dos mecanismos inmunológicos que contribuyen a la obstrucción de la vía respiratoria en el asma, ambos dependientes de linfocitos T-cooperadores 2 (TH_2) y de sus correspondientes citocinas (fig. 41-1). El primero de ellos es una respuesta de hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE. Cuando el alergeno se incorpora al organismo por primera vez se produce el proceso de sensibilización. El alergeno es procesado por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) y presentado a los linfocitos T, que se transforman en linfocitos TH_2. La activación de los linfocitos TH_2 provoca la liberación de interleucinas (IL) que actúan sobre receptores específicos (IL-Rαs) presentes en las células diana pulmonares. Las IL-4, IL-5 e IL-13 son necesarias para la maduración y síntesis de IgE por parte de linfocitos B y la IL-5 promueve la proliferación y diferenciación de los eosinófilos.

La IgE liberada por las células B se fija a sus receptores FcεRI, localizados en mastocitos tisulares, y en basófilos circulantes. También se encuentran receptores FcεRI en otros tipos celulares, como monocitos, eosinófilos y células musculares lisas. Las siguientes exposiciones al antígeno provocan la liberación por parte de dichas células de sustancias biológicamente activas (tabla 41-1) con propiedades espasmogénicas, vasoactivas, quimiotácticas y citotóxicas.

Los mediadores liberados tienen tres procedencias. En primer lugar se produce una liberación de sustancias almacenadas en los gránulos (histamina, heparina, proteasas, factor de necrosis tumoral (TNF), proteína catiónica de eosinófilos, proteína básica principal de eosinófilos, etc.). La activación del metabolismo de los lípidos de la membrana da lugar a la producción de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF). Por último, se activa la transcripción de diversos genes y la síntesis de citocinas (interleucinas, quimiocinas, TNF, TGF-β, etc.). Los mediadores liberados contribuyen a una respuesta inmediata, de instauración brusca, caracterizada por el broncoespasmo, y a una respuesta inflamatoria tardía caracterizada por infiltración de células inflamatorias, edema de la mucosa, hipertrofia glandular e hipersecreción de mucosidad, hipertrofia de la musculatura lisa bronquial, fibrosis y destrucción del epitelio. Todos estos fenómenos condicionan el grado de hiperreactividad bronquial y, por lo tanto, la gravedad de la enfermedad.

El segundo mecanismo que contribuye al proceso inflamatorio crónico y a la obstrucción bronquial en el asma es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV mediada también por linfocitos TH_2. Las células TH_2 circulantes detectan la presencia de quimiocinas producidas localmente en la vía respiratoria y, como respuesta, expresan o activan las moléculas de adhesión selectinas e integrinas. La consecuencia final es la trasmigración de linfocitos TH_2 a través del epitelio vascular hacia el tejido pulmonar, donde se concentran, contribuyendo a la cronificación del proceso inflamatorio.

Las interleucinas liberadas promueven las acciones que ya hemos mencionado y, además, la IL-4 y la IL-13 parti-

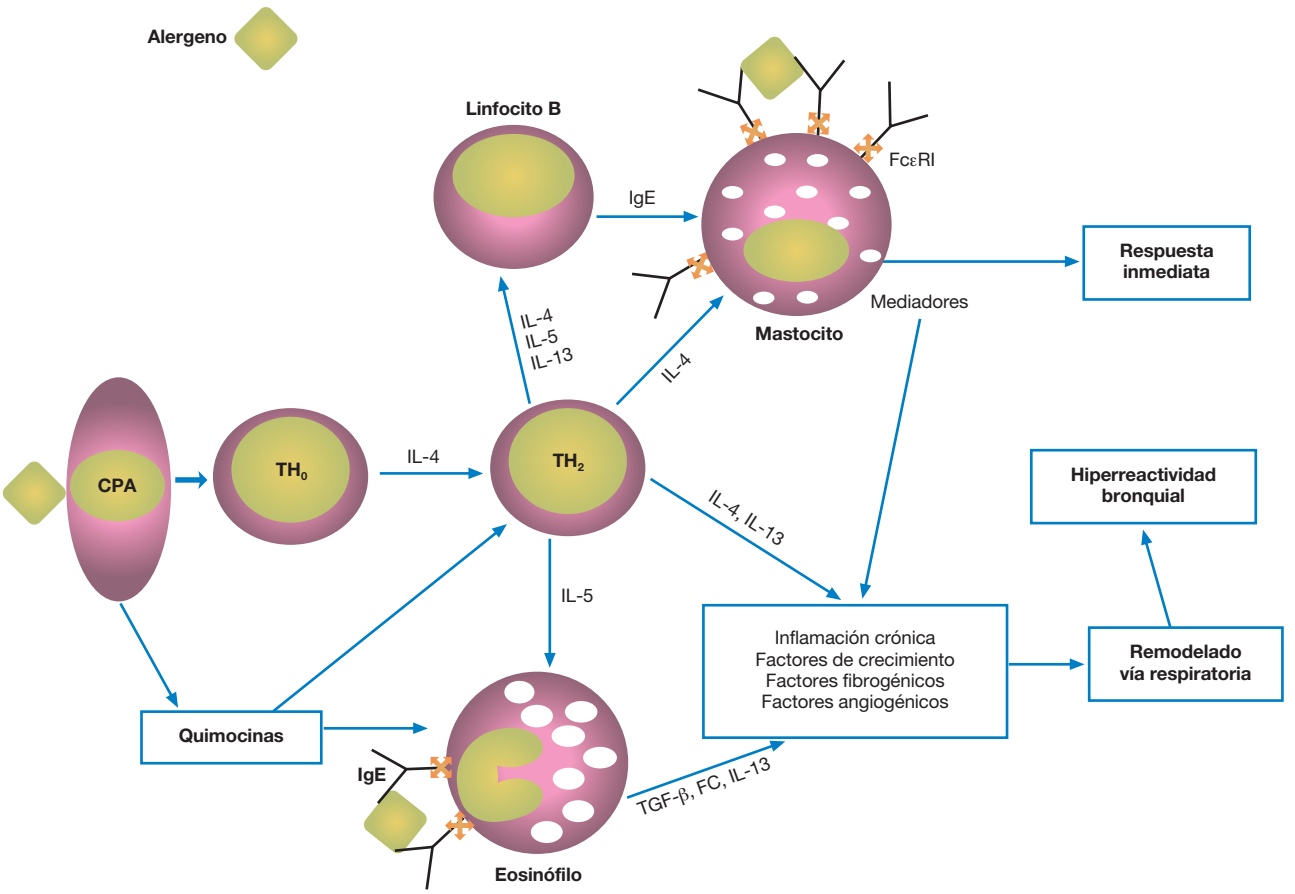


Figura 41-1. Uno de los principales mecanismos que contribuyen a la patogenia del asma son los fenómenos de hipersensibilidad tipo I. Cuando el alergeno alcanza el organismo, las células presentadoras de antígenos (CPA) promueven la activación de los linfocitos T cooperadores (TH_0) y su diferenciación a linfocitos TH_2. Los linfocitos TH_2 producen las interleucinas necesarias para el crecimiento y diferenciación de eosinófilos (IL-5), para el desarrollo de los mastocitos (IL-4, IL-5, IL-9) y para la maduración y síntesis de IgE por los linfocitos B (IL-4, IL5, IL 13). La IgE circulante se fija a sus receptores (FcεRI), presentes en la superficie celular de mastocitos y eosinófilos. Sucesivas exposiciones al antígeno provocan la liberación de mediadores tóxicos, citocinas inflamatorias, factores de crecimiento (FC), etc. por parte de dichas células, que provocan el remodelado de la vía respiratoria: hiperreactividad bronquial, hiperplasia glandular y del músculo liso, hipersecreción de mucosidad y edema de la mucosa. Las quimocinas liberadas por la CPA y otras células contribuyen a la acumulación de linfocitos TH_2 y eosinófilos en el tejido. (Según Ying et al., 2006.)

cipan directamente en la hipertrofia glandular y de la musculatura lisa bronquial, así como en la hiperreactividad bronquial.

2. Clasificación de los antiasmáticos

Dada la importancia del componente inflamatorio en la patogenia del asma, el actual criterio de tratamiento acentúa más el recurso a la acción antiinflamatoria que a la estrictamente broncodilatadora. Y, dentro de esta última, se prefiere utilizar fármacos de acceso directo a la pared bronquial y de acción rápida como los β_2-adrenérgicos que otros de acción más lenta e insegura, como la teofilina. Además, continúa el esfuerzo por encontrar antagonistas de mediadores específicos que sirvan para situaciones en las que estos mediadores constituyan un factor especial de mantenimiento del asma.

De acuerdo con ello, la clasificación es la siguiente:

a) Broncodilatadores: comprenden los estimulantes de β_2-adrenoceptores, los relajantes directos de la fibra muscular lisa (teofilina y derivados), y los inhibidores de la actividad parasimpática (bromuro de ipratropio).

b) Modificadores de la respuesta inflamatoria: corticoides.

c) Inhibidores de la liberación de histamina y mediadores: cromoglicato y nedocromilo.

d) Antagonistas de mediadores: antihistamínicos y antileucotrienos (zafirlukast, montelukast, zileutón).

e) Agentes biológicos modificadores de la respuesta inmunológica: anticuerpos monoclonales (omalizumab) y receptores solubles.

Tabla 41-1. Fenómenos biológicos que ocurren en el asma bronquial y que pueden ser atribuidos a acciones de los mediadores químicos

1. **Broncoespasmo**
   - Acetilcolina
   - Bradicinina
   - Histamina
   - PAF
   - $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2
   - SRS-A (LTC_4, LTD_4, LTE_4) y TXA_2
2. **Edema de la mucosa**
   - Bradicinina
   - Histamina
   - PAF
   - PGE
   - SRS-A
3. **Proliferación de mastocitos**
   - Interleucinas
4. **Infiltración de células inflamatorias**
   - Citocinas
   - Factores inflamatorios de la anafilaxis
   - HETES
   - Histamina
   - LTB_4
   - PAF
   - Quimiocinas
5. **Secreción de mucosidad**
   - Acetilcolina
   - Factor generador de prostaglandinas
   - HETES
   - Histamina
   - Prostaglandinas
   - Secretagogo de mucosidad en macrófagos
   - SRS-A
6. **Descamación**
   - Enzimas proteolíticas
   - Neurotoxina derivada de eosinófilos
   - PAF
   - Proteína catiónica de eosinófilos
   - Proteínas básicas de eosinófilos
   - Superóxidos y radicales libres
7. **Engrosamiento de la membrana basal**
   - Enzimas proteolíticas
   - Superóxidos y radicales libres

II. FÁRMACOS ADRENÉRGICOS

1. Concepto y mecanismos fundamentales

Aunque el sistema nervioso simpático no tiene un papel preponderante en el mantenimiento fisiológico del tono bronquial, existen abundantes β_2-adrenoceptores ampliamente distribuidos por el músculo liso de las vías respiratorias de grueso y pequeño calibre (desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales), así como en el epitelio traqueobronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular y las paredes alveolares. Su activación origina broncodilatación, vasodilatación, inhibición de la liberación de mediadores, aumento del aclaramiento mucociliar, etc. En el árbol traqueobronquial también existen receptores α, aunque en mucha menor proporción, de forma que en preparaciones aisladas la acción broncoconstrictora de los agonistas adrenérgicos sólo se pone de manifiesto si existe β-bloqueo. El bloqueo β-adrenérgico no modifica el tono bronquial en el individuo sano, pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos pacientes existe una activación tónica de los β-adrenoceptores, necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo de aire.

En el asma no se ha podido demostrar modificación alguna en la función de los receptores α , pero existen claras alteraciones en la de los β. En efecto, a medida que aumenta la gravedad del asma, disminuye la capacidad broncodilatadora de los agentes β-adrenérgicos, sin que se produzca una disminución en el número de β-receptores presentes en la musculatura lisa bronquial. También existe disfunción de los β-receptores de membrana en los linfocitos pulmonares de individuos asmáticos. Se propone que la fosfolipasa A_2 activada por el alergeno, a través de la movilización de ácido araquidónico y del PAF, no sólo está vinculada a la reacción inflamatoria, sino que también es capaz de reducir la función de los β-adrenoceptores. Se sugiere que la lisofosfatidilcolina y los metabolitos del ácido araquidónico pueden producir desacoplamiento entre el receptor y la adenilil ciclasa.

Los agonistas β-adrenérgicos relajan la musculatura lisa bronquial mediante la activación de la adenilil ciclasa y la elevación del AMPc intracelular (v. cap. 16). Este mecanismo tiene una doble consecuencia. En primer lugar, la activación de la proteincinasa A y la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina, la cual, fosforilada, es inactiva ya que pierde afinidad por el complejo Ca^{2+}-calmodulina. En segundo lugar, la disminución del Ca^{2+} libre intracelular por tres posibles mecanismos: secuestro en organelas, inhibición de la entrada e incremento de la salida. La consecuencia será una menor formación del complejo Ca^{2+}-calmodulina. En ambas circunstancias habrá una menor fosforilación de la miosina y un menor acoplamiento actina-miosina.

En la actualidad, los estimulantes β_2-adrenérgicos desempeñan un papel esencial en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las características farmacológicas de los adrenérgicos ya se han explicado en el capítulo 16; en este capítulo se analizarán sus peculiaridades en relación con la acción antiasmática.

2. Acciones farmacológicas

Los fármacos β-adrenérgicos son los broncodilatadores más rápidos y eficaces de que se dispone. Los principales efectos beneficiosos en el asma se derivan de la acción β_2-adrenérgica; por esta razón, aunque los agonistas inespecíficos β (adrenalina e isoprenalina) se utilizaron durante mucho tiempo, fue preciso modificar la estructura de las ca-

tecolaminas para incrementar la selectividad por los β_2-adrenoceptores y reducir los inconvenientes de la acción β_1. Además, la rápida inactivación de las catecolaminas por los mecanismos de captación y degradación enzimática (monoaminooxidasa [MAO] y caltecol-orto-metil-transferasa [COMT]; v. cap. 16) determina la brevedad de sus efectos y la escasa utilidad de la vía oral; por ello, otro objetivo ha sido modificar la estructura catecol para incrementar su resistencia a la inactivación y conseguir de este modo una mayor biodisponibilidad y la prolongación de los efectos.

Los agentes β-adrenérgicos originan relajación de todas las vías respiratorias, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, independientemente del espasmógeno implicado, protegiendo frente a cualquier estímulo broncoconstrictor. La acción broncodilatadora aumenta con la dosis, pero, por encima de una dosis máxima, que varía en función del cuadro clínico y de su gravedad, no aumenta la intensidad sino la duración del efecto. *In vitro,* inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos y la de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas preganglionares de las vías respiratorias, disminuyen la secreción de mucosidad y favorecen el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, la relevancia terapéutica de estas acciones no está perfectamente establecida. Los β_2-agonistas no inhiben la función de los macrófagos y eosinófilos pulmonares, por lo que, incluso en tratamientos prolongados, no modifican la respuesta inflamatoria tardía a los alergenos ni suprimen la hiperreactividad bronquial. Cuando se utilizan exclusivamente β_2-adrenérgicos en el tratamiento profiláctico del asma, su potente acción broncodilatadora puede ocultar el comienzo o la exacerbación de la inflamación bronquial subyacente y provocar fenómenos de rebote al suspender la medicación. Asimismo, permite una mayor exposición a los agentes desencadenantes ambientales, con el consiguiente agravamiento de la inflamación bronquial y, por lo tanto, de la propia enfermedad. A la luz de estos conocimientos, se percibe claramente la necesidad de asociarlos a medicación antiinflamatoria.

Cuanto mayor es la selectividad por los β_2-adrenoceptores, menor es el efecto taquicardizante y arritmógeno β_1 para un determinado efecto broncodilatador. Pero los β_2-adrenérgicos también producen taquicardia por varios mecanismos: *a)* como mecanismo reflejo a la vasodilatación y la hipotensión; *b)* porque la selectividad β_1 es sólo relativa y dosis suficientemente elevadas pueden producir efectos β_1, y *c)* porque en el corazón existe una pequeña población de receptores β_2.

La selectividad de los efectos β_2 sobre los β_1 y, por lo tanto, el índice terapéutico, aumenta considerablemente al utilizar la vía inhalatoria, ya que se consiguen concentraciones en la pared de las vías respiratorias tan elevadas como las que se obtienen por la vía intravenosa u oral, pero con concentraciones plasmáticas mucho más bajas. De ahí que la broncodilatación obtenida por vía inhalatoria llegue a ser tan rápida e intensa como por vía intravenosa, pero con menos reacciones adversas o de menor intensidad. El inconveniente de la técnica inhalatoria reside en la dificultad para utilizarla con el máximo rendimiento, con lo que se puede perder buena parte de la dosis administrada y no alcanzar el objetivo deseable; en estos casos será preciso completar con vías alternativas.

La acción adrenérgica α puede ser útil como descongestionante, para reducir el edema de mucosas de las vías respiratorias altas y bajas como consecuencia de la vasoconstricción arteriolar de la mucosa; sin embargo, otros efectos resultan contraproducentes: la contracción de la musculatura lisa bronquial, la facilitación de la liberación de mediadores, el aumento de las secreciones bronquiales, la vasoconstricción venular, la hipertensión con bradicardia y arritmias reflejas, etc.

3. Características de los principales adrenérgicos broncodilatadores

Sus acciones se resumen en la tabla 41-2. Las características farmacocinéticas de los β_2-adrenérgicos son similares. Por vía oral sufren un primer paso muy importante, absor-

Tabla 41-2. Propiedades farmacológicas de los β_2-adrenérgicos

	Acción			Duración (h)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Vía de administración
	α	β_1	β_2				
Adrenalina	+++	++	++	1-2			A, N, IM, SC
Bambuterol	—	+	+++	24			PO
Clenbuterol	—	+	+++	12	2	30	PO
Efedrina	++	+	++	2-3			PO
Fenoterol	—	+	+++	4-6	2	6-7,5	A, PO
Formoterol	—	+	+++	12			A
Isoprenalina	—	+++	+++	2-3			A, IV
Procaterol	—	+	+++	6-8			PO
Salbutamol	—	+	+++	4-6	3-4	5,6	A, N, IV, PO
Salmeterol	—	+	+++	12			A
Terbutalina	—	+	+++	4-6	2-4	3,5	A, N, PO, IV

A: aerosol; IM: intramuscular; IV: intravenosa; N: nebulizador; PO: oral; SC: subcutánea.

biéndose sólo el 10% de la dosis administrada; el $t_{máx}$ es de 2-4 h y la semivida plasmática varía entre 3 y 8 h. Los principales inconvenientes de la vía oral son la elevada incidencia de efectos secundarios y la necesidad de administrar tres o cuatro tomas diarias. La introducción de profármacos inactivos, que se transforman en el producto activo en el pulmón y las nuevas formulaciones de liberación controlada han aumentado la selectividad y permiten incrementar los intervalos de administración. Por vía inhalatoria también se ha conseguido aumentar la duración del efecto y se han desarrollado β_2-agonistas de larga duración, cuya eficacia se prolonga durante más de 10 h.

La **adrenalina,** con acciones α y β (v. cap. 16, apartado III, A, 1), presenta una duración de acción muy breve, inferior a 1 h; se administra todavía por vía subcutánea en el tratamiento agudo de las crisis asmáticas graves en el niño y algunos autores continúan considerándola de elección. La **efedrina** (v. cap. 16, apartado III, D, 1) no es una catecolamina, por lo que su metabolismo es más lento y su acción más prolongada, y puede administrarse por vía oral; pero su acción es igualmente poco selectiva y su acción broncodilatadora, débil; su asociación con teofilina en un mismo preparado aporta más efectos secundarios que ventajas terapéuticas. La **seudoefedrina,** utilizada en los catarros de vías altas, tiene menor acción presora y estimulante cerebral que la efedrina, pero ejerce una buena acción descongestionante, reduciendo la resistencia al paso del aire por las fosas nasales. La **isoprenalina** mantiene una fuerte acción β_1, que provoca efectos cardíacos indeseables, incluso por vía inhalatoria cuando se abusa de esta vía. Su acción, un poco más prolongada que la de la adrenalina (1-2 h), continúa siendo muy corta y tampoco puede administrarse por vía oral.

El **salbutamol,** el **fenoterol** y la **terbutalina** presentan mayor selectividad β_2 y mayor resistencia a la COMT, con lo que han mejorado la seguridad de su acción así como la duración del efecto (4-8 h). Su principal utilidad es el tratamiento de los ataques agudos de asma. Existen formulaciones de salbutamol de liberación controlada que permiten su administración cada 12 h por vía oral. El **bambuterol** es un profármaco de la terbutalina con gran estabilidad metabólica, por lo que puede administrarse una sola vez al día por vía oral. Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios es muy superior, por lo que tiende a utilizarse preferentemente la vía inhalatoria. Los β-agonistas de larga duración, **salmeterol, formoterol,** y el isómero R- puro del formoterol, **arformoterol,** inhalados, son eficaces durante más de 12 h, y son particularmente útiles en el tratamiento del asma nocturno y el broncoespasmo en pacientes con EPOC. Se encuentran en fase de desarrollo agonistas adrenérgicos de duración ultra larga como el **indacaterol,** el **carmoterol** y el GSK-159797, cuyo efecto dura más de 24 h y podrán administrarse una sola vez al día.

4. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de su acción adrenérgica y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Por vía oral producen con frecuencia temblor fino de las extremidades (efecto β_2), taquicardia y palpitaciones (por acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Estas reacciones son menores y prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas. Por vía subcutánea son más frecuentes los efectos cardiovasculares. Las arritmias se observan más a menudo por vía intravenosa cuando hay alteraciones cardíacas previas o en asociación con teofilina. En algunos casos puede aparecer una disminución de la P_{O_2} debido a una modificación en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar y un cambio en la relación entre ventilación y perfusión; esto puede ocurrir sobre todo en el asma aguda grave, en la que existe intensa hipoxemia, y debe corregirse mediante la administración de oxígeno.

Es posible que aparezca *tolerancia* con disminución de la eficacia, pero existe una gran disparidad de opiniones sobre su incidencia real y su valor clínico. La ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los β_2-receptores o al agravamiento del curso natural de la enfermedad.

En ocasiones, se han producido brotes epidémicos de muertes por asma que se han atribuido al uso inadecuado de aerosoles con isoprenalina, en la década de 1960, y la utilización de fenoterol, en la de 1970.

Se piensa que la causa puede estar en relación con el desarrollo de una excesiva confianza en el valor absoluto de los β-agonistas por parte del paciente, recurriendo poco y tarde a la orientación médica apropiada, es decir, a la utilización de agentes antiinflamatorios, como son los corticoides. Recientemente, el estudio SMART *(Salmeterol Multicenter Research Trial)* ha puesto en evidencia la aparición de crisis respiratorias extremadamente graves e incluso mortales en determinados pacientes, fundamentalmente afroamericanos, tratados con salmeterol inhalado. Se desconoce si esto se debe a una posible variabilidad genética o al hecho de que los pacientes de este grupo tenían una situación clínica basal más deteriorada. Asimismo, se evaluaron la mortalidad y los acontecimientos graves relacionados con el asma, y se puso de manifiesto un incremento de riesgo estadísticamente significativo en todos los pacientes que recibían salmeterol sin que se les administraran corticoides inhalados como parte del tratamiento.

5. Aplicaciones terapéuticas

Los β_2-adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria, utilizados a demanda de los síntomas, constituyen el tratamiento de elección de las crisis y exacerbaciones agudas del asma. En el asma intermitente leve constituyen el único tratamiento necesario. El comienzo de la acción es muy rápido, los efectos secundarios escasos y la eficacia superior a la vía sistémica. También son útiles en la prevención del asma inducida por el ejercicio y otros estímulos. No parece que su administración de forma pautada regularmente ofrezca ninguna ventaja respecto al uso a demanda. Más aún, el incremento de las necesidades de β-adrenérgicos es un indicador para el médico del inadecuado control de la enfermedad y de la necesidad de intensificar la terapia antiinflamatoria. Puede

asociarse cromoglicato sódico antes del ejercicio y de la exposición a alergenos.

Los β_2-adrenérgicos de acción prolongada se utilizan como terapia adyuvante de los corticoides inhalados para prevenir síntomas a largo plazo, especialmente para prevenir el asma nocturna y el asma inducida por el ejercicio. La asociación de salmeterol o formoterol con glucocorticoides (fluticasona, budesonida) inhalados para el tratamiento del asma persistente ha mostrado ser más eficaz que incrementar al doble la dosis de corticoides en monoterapia. Por lo tanto, cuando los síntomas no son controlados con dosis bajas o moderadas de corticoides, debe asociarse al tratamiento un agonista β_2-adrenérgico de larga duración. Los β_2-adrenérgicos de larga duración carecen de propiedades antiinflamatorias, por lo que no deben utilizarse en monoterapia. Dado que las exacerbaciones o reacciones graves de asma pueden presentarse con mayor frecuencia durante el tratamiento con agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada, este no debe iniciarse durante una exacerbación o ante el empeoramiento agudo del asma. Tampoco deben utilizarse para el alivio de síntomas agudos de asma, para los que se debe utilizar un β_2-agonista de acción corta.

En el tratamiento agudo de las crisis asmáticas los β_2-agonistas de acción corta se administran preferentemente en forma de aerosol o, cuando éste no sea posible o eficaz, en forma de nebulizador. Puede ser necesario asociar corticoides inhalados. En casos graves puede ser necesaria la administración parenteral subcutánea o intravenosa, ya que el acceso por vía inhalatoria puede estar muy reducido por la propia obstrucción bronquial. Pacientes que no responden a β_2-adrenérgicos por vía inhalatoria pueden hacerlo tras un tratamiento con corticoides; por ello, se deben administrar corticoides intravenosos tanto a niños como a adultos que ingresan en el hospital con una crisis asmática aguda grave. No está claro que la asociación de teofilina mejore la respuesta terapéutica en los pacientes tratados con corticoides sistémicos y β-adrenérgicos inhalados.

Un avance importante en el tratamiento de la EPOC ha sido el reconocimiento del beneficio clínico de los β_2-adrenérgicos de larga duración, salmeterol, formoterol y arformoterol. Estos fármacos, además de su acción broncodilatadora, podrían inhibir la adhesión bacteriana a las células epiteliales de la vía respiratoria y reducir el riesgo de exacerbaciones infecciosas, tan frecuentes en estos pacientes.

6. Vías y formas de administración

La indudable eficacia de estos fármacos depende en alto grado del modo en que se administren, por lo que deben tenerse en cuenta algunas consideraciones de carácter práctico.

6.1. Vía inhalatoria

La vía inhalatoria tiene importantes ventajas para la administración de fármacos en las vías respiratorias y se ha convertido en la forma principal de tratamiento del asma. Existen métodos simples y de bajo coste para la generación de aerosoles del tamaño apropiado, que permiten alcanzar, en las vías respiratorias distales, altas concentraciones de fármacos. De esta manera se consiguen efectos locales que por vía sistémica sólo se podrían obtener administrando dosis muy elevadas. Esto implica que utilizando la vía inhalatoria se puedan emplear dosis más altas de fármacos con menores efectos secundarios. Existen diversos sistemas de administración:

a) Inhaladores presurizados. Los aerosoles más usados en España son los inhaladores en cartuchos presurizados de dosis controlada. En el envase se encuentra el fármacos junto a propelentes, en la mayoría de las ocasiones clorofluorocarbonos (CFC) que contribuyen a la depleción de la capa de ozono de la estratosfera. Estos se están empezando a sustituir por propelentes hidrofluoroalkanos (HFA), y ya se dispone en el mercado de preparados de salbutamol-HFA. El medicamento es dispensado cuando se activa el dispositivo que lo contiene, abriendo una válvula que libera una dosis conocida de fármaco en aerosol. La eficiencia del inhalador presurizado depende del tamaño de las partículas que componen el aerosol, ya que determina el depósito del fármaco en las distintas zonas de la vía respiratoria. Con estos dispositivos, aproximadamente un 15% de las partículas del aerosol liberado alcanzan la vía respiratoria distal. Aunque esta forma de administración es potencialmente muy eficaz, alrededor de la mitad de los pacientes no usa una técnica correcta de inhalación y aproximadamente un 15% de ellos no logra aprender y mantener una técnica óptima. El mayor depósito del fármaco en el pulmón se logra: colocando el inhalador a 4 cm de la boca; activando el inhalador al comienzo de una inspiración; inspirando con un flujo bajo, y efectuando una pausa inspiratoria de 10 s para permitir el depósito por gravedad del fármaco en las vías respiratorias distales. El uso de un flujo inspiratorio muy alto y la activación del inhalador dentro de la boca determinan un aumento del depósito del aerosol en la orofaringe, disminuyendo su eficacia en el pulmón e incrementando la cantidad de fármaco absorbido hacia la circulación y el riesgo de reacciones adversas. Es frecuente que falle la coordinación entre la activación del inhalador y la inspiración, lo que impide la completa inhalación del aerosol.

Con el propósito de mejorar la eficiencia de los inhaladores por fallos en la coordinación y disminuir el depósito de partículas grandes de aerosol en la orofaringe de los pacientes, se han diseñado cámaras espaciadoras, con válvulas o sin ellas, que se interponen entre la boca y el inhalador. El sistema valvular permite que sólo circule aire en la dirección de la inhalación, cerrándose cuando el individuo espira y desviando así el aire espirado fuera de la cámara. Mediante estos espaciadores, el fármaco no se pierde hacia el ambiente y disminuye la velocidad de las partículas. Las cámaras de inhalación de tamaño apropiado (aproximadamente 800 mL) hacen posible que la mayoría de las partículas grandes queden depositadas en sus paredes, reduciendo el depósito en la faringe. Sin embargo, el uso de estas cámaras disminuye la aceptación del tratamiento por algunos pacientes, especialmente cuando necesitan recibir el tratamiento fuera de sus casas.

Existen inhaladores en cartuchos presurizados que incorporan un mecanismo que se activan de forma sincronizada con la inspiración del individuo, liberando de forma automática una dosis del producto. El error más frecuente que se comete con estos sistemas es detener la inspiración cuando el dispositivo se dispara, debido al sobresalto.

b) Polvos inhalables. Como forma alternativa de administración inhalatoria, sin uso de CFC, se dispone de los inhaladores de polvo seco, que permiten dispensar los mismos fármacos con otras venta-

jas derivadas de esta forma de administración. Existen sistemas unidosis en los que el fármaco, en polvo, viene en cápsulas que deben colocarse en un dispositivo y perforarse antes de su utilización. Se han desarrollado diversos sistemas de dosis múltiples que necesitan menor manipulación. Se activan por la inspiración del paciente, que crea una turbulencia y hace que las partículas del fármaco generen un aerosol. No necesitan coordinación entre la liberación de la dosis y la inhalación, pero para que el mecanismo sea eficaz se requiere una fuerza de inspiración algo superior a la de los aerosoles. Con esta forma de terapia inhalatoria se logra un efecto terapéutico similar al de los inhaladores presurizados y, en algunos casos, con menos efectos secundarios. Los inhaladores de polvo seco tienen buena aceptación entre los pacientes, ya que su uso implica menos coordinación y no requieren espaciador.

c) Nebulizadores. Los nebulizadores son recipientes de plástico dentro de los cuales se coloca una dosis de broncodilatador diluido en NaCl al 0,9%. Un flujo de oxígeno o de aire comprimido transforma la solución líquida en aerosol, el cual es inhalado por el paciente mientras respira desde una mascarilla o boquilla conectada al nebulizador. La eficacia de un nebulizador dependerá del tamaño de las partículas que genere. En principio, cuanto más pequeñas sean éstas, mayores serán las probabilidades de penetración y depósito en las vías respiratorias periféricas. La principal ventaja de la nebulización es que puede realizarse durante una respiración normal y relajada, ya que no requiere la coordinación del paciente. La nebulización es el dispositivo ideal para la administración de fármacos a pacientes con compromiso respiratorio grave independientemente de la edad o de su estado de conciencia. Este sistema de administración tiene una especial importancia en el medio hospitalario y de urgencias.

6.2. Administración oral

Menos selectiva que la vía inhalatoria, su principal indicación es el tratamiento crónico de pacientes que no pueden utilizar un inhalador y no tienen acceso a un nebulizador. El efecto se inicia más lentamente que por vía inhalatoria y su duración es similar. Hay tabletas de salbutamol de liberación retardada que pueden administrarse en dos o tres tomas al día en lugar de las tres o cuatro tomas habituales.

6.3. Administración parenteral

El riesgo de posibles efectos secundarios, en especial de tipo cardiovascular, limita su utilización al tratamiento hospitalario, ámbito en el que se puede realizarse un control estricto.

III. GLUCOCORTICOIDES

El hecho de considerar el asma como enfermedad inflamatoria bronquial ha representado un importante cambio en el enfoque terapéutico que acentúa el tratamiento antiinflamatorio sobre el broncodilatador. De hecho, es bien conocida la capacidad de los glucocorticoides para revertir la obstrucción en las personas asmáticos, pero el miedo a sus importantes efectos secundarios ha limitado su uso crónico restringiéndolos al tratamiento agudo del *status* asmático. La introducción de esteroides inhalatorios redujo notablemente los efectos tóxicos, permitiendo su uso crónico. Este enfoque ha sido uno de los avances más importantes de los últimos años en la terapia del asma, hasta el punto de que hoy en día son el tratamiento de elección en el tratamiento crónico del asma. Por el contrario, su eficacia en la bronquitis crónica y en el enfisema es mucho menor y es motivo de controversia.

1. Características químicas

En el capítulo 52 se exponen las características químicas generales de los glucocorticoides. Por vía sistémica se emplean la **prednisona** y derivados, la **hidrocortisona,** la **triamcinolona,** etc.; con el fin de incrementar la acción tópica producida por vía inhalatoria y de reducir el paso a la circulación general para evitar efectos secundarios, se han sustituido los grupos hidroxilo en el C18 o el C19 de la molécula de hidrocortisona por grupos éster o cetónico. Así, han aparecido los esteroides halogenados **14α, 21-dipropionato de beclometasona, 17-valerato de betametasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, flunisolida y ciclesonida,** y el no halogenado **budesonida.** La relación entre actividad tópica y actividad sistémica es de 1 para la budesonida, 0,11 para el dipropionato de beclometasona, y 0,05 para la flunisolida y el acetónido de triamcinolona.

La **ciclesonida** es un corticoide de última generación diseñado para incrementar su eficacia y seguridad. Se trata de un profármaco que es activado por esterasas pulmonares, lo que reduce sus efectos en la orofaringe. Se suministra mediante inhalador con propelentes tipo HFA, que dispensa partículas muy pequeñas que facilitan su acceso a las vías respiratorias más distales. Su retención pulmonar es elevada y tiene muy escasos efectos sistémicos.

2. Efecto antiasmático y mecanismo de acción

Los corticoides actúan sobre varios componentes de la respuesta inflamatoria en el asma. En dosis única no bloquean la respuesta inmediata a alergenos (broncoconstricción, hipersecreción mucosa y edema), pero en cambio bloquean la respuesta inflamatoria tardía y la consecuente hiperreactividad bronquial. Además, inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias (macrófagos, eosinófilos, linfocitos T, etc.) que ocurre tras la exposición a un alergeno. Esto implica que la acción antiasmática aguda, tras dosis única, de los corticoides no es inmediata sino que transcurren 4-6 h hasta que se manifiesta la reabsorción de exudados, la desaparición de la secreción y la reducción de la contracción muscular. Asimismo, la reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual y puede requerir meses. La administración continuada de corticoides también reduce la respuesta inmediata a alergenos y previene el asma provocada por el ejercicio.

Los corticoides no inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos en el pulmón, aunque sí lo hacen sobre macrófagos y esosinófilos. A la larga reducen la cantidad de mastocitos en las vías respiratorias posiblemente por disminuir la producción de diversas citocinas como la interleucina 3 (linfocina trófica de mastocitos). Los esteroides también reducen la extravasación microvascular causada por los mediadores inflamatorios, posiblemente por una acción directa sobre las células epiteliales. Por último, inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias que ocurre tras la exposición a un alergeno.

Esto explica el hecho de que los corticoides sean particularmente útiles en la fase tardía de la reacción asmática de origen alérgico, en la que, con tratamiento continuado, llegan a producir reparación del epitelio y disminución de la hiperreactividad bronquial. Su eficacia también se aprecia en el asma no alérgica.

A nivel molecular el efecto de los glucocorticoides se lleva a cabo sobre la transcripción de genes, modulándola bien de forma directa o a través de la interacción con otros factores de transcripción y coactivadores.

La acción antiinflamatoria de los esteroides se debe fundamentalmente al bloqueo de varios genes de citocinas implicadas en los procesos inflamatorios crónicos y particularmente en el asma (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, TNF-α y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), diversos receptores para citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas (óxido nítrico sintetasa inducible, ciclooxigenasa 2 y fosfolipasa A2 citoplasmática). Aunque los esteroides pueden reprimir la transcripción de genes por mecanismos genómicos, la acción terapéutica a menudo no depende de la interacción entre el GR y el ácido desoxirribonucleico (ADN); son mecanismos no genómicos o de transrepresión. Este último proceso depende en gran parte de las interacciones físicas entre el GR monomérico y ciertos factores de transcripción, como la proteína activadora-1 (AP-1) y el NFκB que coordinan en forma sinérgica la activación transcripcional de muchos genes involucrados en patologías inflamatorias, como el asma. Además, los esteroides inhiben la activación de genes proinflamatorios mediada por NF-κB al reducir los niveles de fosforilación de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa II, esencial en el acercamiento de la enzima hacia la región promotora. Los glucocorticoides también inhiben la acetilación de histonas y promueven su desacetilación, contrarrestando las acciones de varios factores transcripcionales de genes proinflamatorios.

La estimulación transcripcional contribuye sólo en forma limitada a los efectos antiasmáticos de los corticoides. Un ejemplo es el aumento de la transcripción de proteínas antiinflamatorias tales como la lipocortina 1, que inactiva a la fosfolipasa A_2, con lo que se inhibe la la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y del PAF. No obstante, la cantidad necesaria de dexametasona para inducir este efecto es muy superior a la que es suficiente para reprimir la expresión génica. Los corticoides también aumentan la producción de otras moléculas antiinflamatorias como el antagonista del receptor de IL-1, IL-10 e IκB-α, el inhibidor endógeno del factor nuclear κB (NF-κB). También elevan la transcripción del receptor β_2-adrenérgico; evitando o revirtiendo la menor expresión de este receptor durante el tratamiento prolongado con β-agonistas. Por lo tanto, incrementan la respuesta a los fármacos β-adrenérgicos y previenen el desarrollo de tolerancia tras el tratamiento prolongado con altas dosis. Este fenómeno se produce tanto en las fibras musculares lisas como en las células inflamatorias.

3. Características farmacocinéticas

A pesar de utilizar la vía inhalatoria, pasan a la circulación en variada proporción. La metabolización hepática es bastante rápida para la budesonida y la flunisolida, cuyas semividas plasmáticas son de 150 y 100 min, respectivamente, mientras que la de la beclometasona es de 15 h. La duración del efecto a nivel pulmonar es de 6-8 h para todos los preparados.

4. Reacciones adversas

Con los corticoides inhalados son leves e infrecuentes cuando se utilizan a dosis bajas (< 400 µg/día). Pueden producir candidiasis orofaríngea, cuya incidencia se incrementa con la dosis. Puede reducirse enjuagando la boca después de la inhalación. La afonía es más frecuente, reversible y puede deberse a miositis de las cuerdas vocales. Estos efectos secundarios locales, especialmente la candidiasis, se reducen utilizando dispositivos —ya comentados para los simpaticomiméticos— que se intercalan entre la boquilla del inhalador y la boca, disminuyendo el depósito orofaríngeo y aumentando el pulmonar. Sin tratamiento concurrente con corticoides orales, los corticoides inhalados a dosis menores de 1.500 µg/día en adultos y 400 µg/día en niños carecen de efectos relevantes sobre la función adrenal. Aunque la mayoría de los estudios avalan la inocuidad de los corticoides inhalados, existen algunos datos aislados que sugieren la aparición de osteoporosis en el adulto o inhibición del crecimiento en niños. Asimismo, algunos pacientes refieren efectos secundarios sistémicos, como aumento de peso o fragilidad capilar. Todo ello obliga a mantener una actitud expectante ante las posibles consecuencias a largo plazo del tratamiento con corticoides inhalados.

Los corticoides por vía oral pueden producir todos sus característicos efectos secundarios (v. cap. 52): osteoporosis, aumento de peso, hipertensión, diabetes, miopatía, alteraciones psiquiátricas, fragilidad cutánea, etc. Por lo tanto, si hay que recurrir a la vía oral, se utilizarán preparados de acción corta, a la dosis mínima necesaria y, si es posible, mediante la modalidad de terapéutica alternante. La asociación de otros fármacos, como β_2-adrenérgicos o teofilina, aumenta la eficacia de los corticoides sistémicos y permite reducir la dosis. En casos extremos se ha propuesto la asociación de metotrexato o sales de oro.

5. Aplicaciones terapéuticas

Los corticoides inhalados (v. sus características en el apartado II, 6) constituyen el tratamiento de elección para el asma persistente del adulto leve, moderada o grave, que necesite tratamiento broncodilatador con agonistas adrenérgicos más de dos veces a la semana. En los niños es preferible realizar antes un intento de control con cromoglicato sódico

Tabla 41-3. Dosis diarias de corticoides inhalados para el tratamiento a largo plazo del asma

Fármacos	Dosis bajas		Dosis medias		Dosis altas	
	Adultos	Niños	Adultos	Niños	Adultos	Niños
Acetónido de triamcinolona	400-100 µg	400-800 µg	1.000-2.000 µg	800-1.200 µg	> 2.000 µg	> 1.200 µg
Budesonida	200-400 µg	100-200 µg	400-600 µg	200-400 µg	> 600 µg	> 400 µg
Dipropionato de beclometasona	168-504 µg	84-336 µg	504-840 µg	336-672 µg	> 840 µg	> 672 µg
Flunisolida	500-1.000 µg	500-750 µg	1.000-2.000 µg	1.000-1.250 µg	> 2.000 µg	> 1.250 µg
Fluticasona	88-264 µg	88-176 µg	264-600 µg	176-440 µg	> 660 µg	> 440 µg

o nedocromilo. Esteroides como el dipropionato de beclometasona, la budesonida, el acetónido de triamcinolona y la flunisolida son activos tópicamente y capaces de controlar la enfermedad sin efectos sistémicos ni supresión adrenal, con muy pocas diferencias entre ellos. La dosificación habitual queda reflejada en la tabla 41-3. La respuesta clínica a los corticoides es dependiente de la dosis. La dosis necesaria puede variar para un mismo paciente dependiendo de factores como el alergeno desencadenante, infecciones víricas, temperatura ambiente, etc. Se recomienda ajustar la dosis al mínimo necesario para mantener la función respiratoria lo más parecida posible a la normal. Antes de considerar el tratamiento de mantenimiento con corticoides orales, deberían administrarse hasta 2.000 µg diarios. Hoy en día se considera que el tratamiento, en la mayoría de los casos, es igual de eficaz tanto si se divide en dos tomas diarias como en cuatro, con las consiguientes ventajas para el paciente. Sin embargo, en ocasiones el asma se inestabiliza, por lo que es preferible el régimen de cuatro dosis diarias. En los niños, antes de administrar corticoides inhalados debe intentarse un tratamiento profiláctico con cromoglicato o nedocromilo.

Los corticoides por vía oral (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) son una parte segura y esencial del tratamiento de las exacerbaciones del asma graves o rápidamente deteriorantes. Tratamientos cortos (menos de 2 semanas) con dosis bajas (30 mg) suelen ser suficientes, y si se interrumpe antes de 5 días no es necesario hacerlo de forma gradual. Como medicación de mantenimiento, los glucocorticoides orales son en ocasiones necesarios, a pesar de sus inconvenientes, cuando el asma se torna grave persistente y no responde a una terapia correcta con broncodilatadores y dosis elevadas de corticoides inhalados. Esta asma dependiente de corticodes afecta a un número escaso de pacientes, en los que la gravedad de la enfermedad supera los riesgos de un tratamiento prolongado con efectos secundarios muy importantes. Debe utilizarse la dosis mínima para mantener la función pulmonar casi normal teniendo en cuenta que dosis superiores a 10 mg de los derivados de la prednisona producen efectos secundarios, que aunque pueden minimizarse, si se administran en días alternos, en ocasiones disminuye la eficacia. En estos pacientes pueden ser necesarias dosis elevadas de corticoides (más de 60 mg de prednisolona diarios) durante las exacerbaciones. La hidrocortisona por vía intravenosa se ha asociado a reacciones anafilácticas y miopatía aguda, y debería reservarse para los casos en que la terapia oral es inadecuada.

IV. TEOFILINA Y DERIVADOS

1. Origen y características químicas

La **teofilina,** la **cafeína** y la **teobromina** son un conjunto de alcaloides que pertenecen al grupo de las **metilxantinas** (fig. 41-2). Su popularidad proviene del amplio consumo de infusiones o bebidas que las contienen. El café y el té contienen principalmente cafeína y, en menor grado, teofilina; el cacao y el chocolate contienen sobre todo teobromina; las bebidas con cola poseen cafeína que proviene de la propia semilla *(Cola acuminata),* a la que con frecuencia se añade cafeína exógena.

Las xantinas son dioxipurinas y, por lo tanto, están relacionadas con las purinas y con el ácido úrico. De ahí que puedan fijarse a receptores adenosínicos (v. apartado 3).

Como la teofilina es poco soluble, se han sintetizado complejos y derivados que mejoran su solubilidad y absorción. Hay que distinguir tres tipos de compuestos:

a) Sales inestables de teofilina. Dentro del organismo, a pH fisiológico, liberan teofilina, por lo que sus acciones y características cinéticas son las de la propia teofilina. El contenido en teofilina de estas sales es variable, lo que tiene gran importancia para calcular la dosis. De ellos, los más utilizados son la teofilina anhidra y la **aminofilina,** la cual proporciona concentraciones plasmáticas equivalentes al 80% de los obtenidos con la misma dosis de teofilina anhidra.

b) Preparados retard (de absorción o liberación lenta) de *teofilina* o de *aminofilina.* Son modificaciones galénicas del producto básico, dirigidas a reducir la velocidad de absorción y prolongar así la duración del efecto farmacológico; esto permite administrar menos dosis al día.

c) Derivados de teofilina. Son sales estables que no se transforman en el organismo en teofilina, o modificaciones de la molécula de teofilina; en España sólo se dispone de la **diprofilina** (dihidroxipropilteofilina).

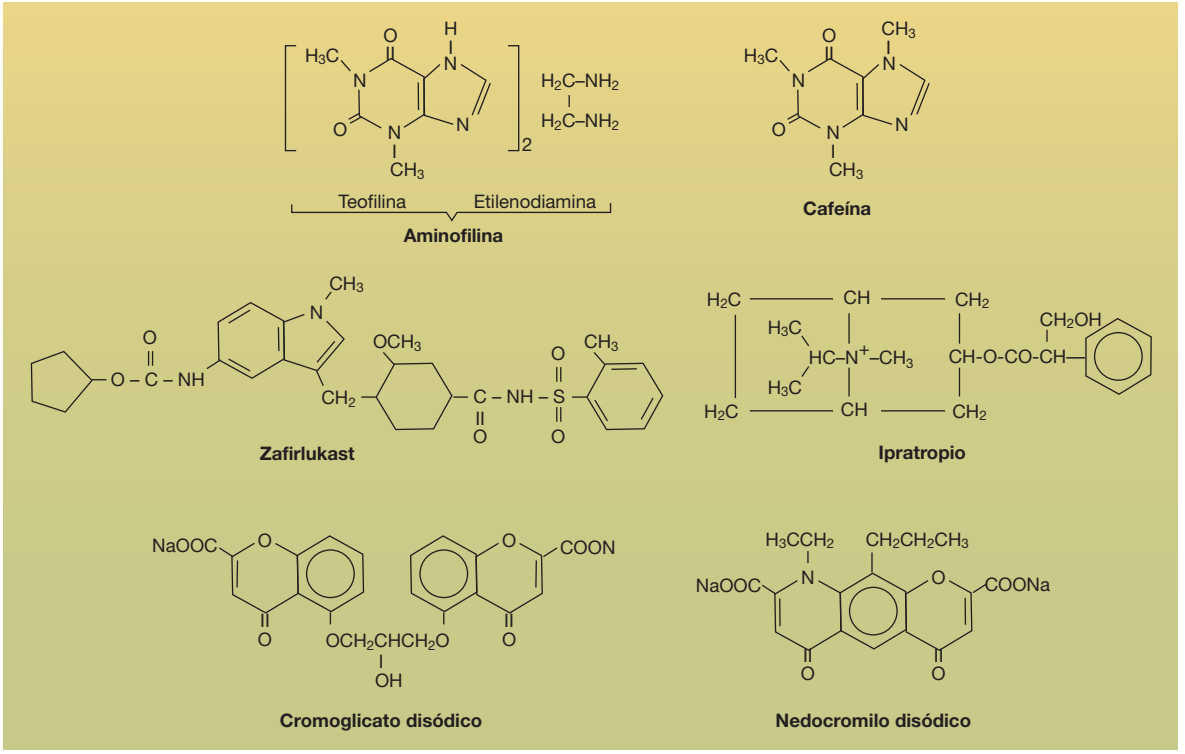


Figura 41-2. Estructura de fármacos broncodilatadores y antiasmáticos.

2. Acciones farmacológicas

Las xantinas producen un espectro de acciones similar, pero difieren en su actividad. La teofilina es muy activa para relajar la fibra muscular lisa, en particular de los bronquios y vasos, estimular la actividad cardíaca, activar el sistema nervioso central (SNC) y aumentar la diuresis. La cafeína es la más activa para incrementar la respuesta contráctil del músculo esquelético; la teobromina es la menos activa de las tres.

2.1. Efectos bronquiales

La teofilina actúa directamente sobre el músculo liso bronquial, sin necesidad de activar o bloquear receptores de transmisores o mediadores. Su acción es más patente cuando previamente hay constricción.

La acción broncodilatadora es proporcional a la concentración plasmática: se inicia con 5 µg/mL y aumenta de forma prácticamente lineal hasta 20 µg/mL. En la tabla 41-4B se señala la relación entre concentraciones plasmáticas y efectos.

Con independencia de la acción broncodilatadora directa, la teofilina ejerce otros efectos que pueden repercutir directa o indirectamente en la mejoría objetiva o subjetiva del paciente asmático o con EPOC: *a)* protege frente al asma provocada por ejercicio a concentraciones plasmáticas por encima de 10 µg/mL; *b)* inhibe la liberación de mediadores broncoconstrictores; *c)* aumenta el aclaramiento mucociliar, aunque esta acción está muy reducida en bronquíticos crónicos y asmáticos graves, en los que el aclaramiento mucociliar está deteriorado; *d)* estimula el centro respiratorio; *e)* aumenta la contractilidad del diafragma, lo que puede ser útil en pacientes enfisematosos con escaso movimiento torácico en los que la ventilación depende en gran medida de este músculo, y *f)* tiene acción diurética que puede contribuir a reducir el edema pulmonar. Además, la propia acción broncodilatadora favorece la eficacia de la tos en la eliminación de secreciones.

2.2. Efectos cardiovasculares

La teofilina y, en menor grado, las otras xantinas estimulan la contractilidad cardíaca de forma más rápida que la digital y más prolongada que los β-adrenérgicos. Aunque durante años se utilizó como agente inotrópico para ciertos casos de insuficiencia cardíaca, en la actualidad se halla superada por otros agentes inotrópicos y vasodilatadores, aunque su acción puede ser útil en pacientes con *cor pulmonale*.

Además de aumentar el volumen sistólico y el gasto cardíaco, y de disminuir la presión telediastólica, puede aumentar ligeramente la frecuencia cardíaca por estímulo directo y por acción refleja secundaria a la vasodilatación. A concentraciones elevadas produce taquicardia franca y arritmias que pueden ser facilitadas por la hipoxia, por un tono simpático elevado o la administración simultánea de β-adrenérgicos. A dosis altas, convulsivantes, también puede observarse bradicardia y aun paro cardiorrespiratorio por estimulación vagal central. Cuando la teofilina se administra en inyección intravenosa rápida, esta acción vagal puede observarse antes que las convulsiones.

Tabla 41-4. Toxicidad y rango terapéutico de la teofilina

A. Efectos tóxicos de la teofilina

	Leves (> 20 µg/mL)	Graves (> 40 µg/mL)
Gastrointestinales	Náuseas Vómitos Molestias Diarrea	Vómitos «en poso de café» Deshidratación
Sistema nervioso central	Vómitos Irritabilidad Intranquilidad Insomnio	Cuadro maníaco Alucinaciones Convulsiones Coma Hipertermia
Cardíacos	Taquicardia	Arritmias

B. Rango terapéutico y tóxico de la teofilina

Concentración plasmática (µg/mL)	Efecto clínico
0-5	Ineficaz
5-10	Niveles eficaces en algunos casos moderados
10-15	Buena eficacia con buena tolerancia
15-20	Puede aumentar la eficacia, pero es posible la aparición de reacciones adversas moderadas
20-30	No aumenta más la eficacia, pero sí la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas
> 30	Efectos tóxicos frecuentes y graves, a veces mortales

En los vasos, las xantinas producen dilatación del territorio muscular y esplácnico, y vasoconstricción de la circulación cerebral. A dosis terapéuticas puede observarse una ligera disminución de la presión diastólica y un ligero aumento de la presión sistólica sin cambios notables en la presión media, pero cuando la teofilina se administra en inyección intravenosa puede producirse una intensa hipotensión. La acción en los vasos pulmonares puede ser útil en la hipertensión pulmonar. En el asma y en la EPOC, la dilatación de territorios contraídos por la hipoxia, unida al aumento del gasto cardíaco, puede originar una disminución de la P_{O_2}, que también se observa con los simpaticomiméticos. La vasoconstricción cerebral puede ser directa o secundaria a la hiperventilación y la hipocapnia. Esta acción vasoconstrictora en territorios sanos podría mejorar el flujo sanguíneo en otros afectados y, de hecho, se ha descrito cierta mejoría en pacientes con ataques agudos de isquemia cerebral. La acción vasodilatadora en las coronarias no tiene valor práctico alguno.

2.3. Efectos en el sistema nervioso central

Las xantinas producen una activación generalizada del SNC. En contra de lo que se creyó durante mucho tiempo, la estimulación central de la teofilina es tan intensa o más que la de la cafeína, y las aparentes diferencias pueden deberse a que la cafeína atraviesa con mayor rapidez que la teofilina la barrera hematoencefálica (BHE). Esta estimulación es dependiente de la dosis: a dosis bajas, las xantinas reducen la sensación de cansancio, aumentan la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual —causa de la popularidad de las bebidas xánticas— y tienden a producir insomnio; con dosis altas aparecen nerviosismo, temblor, hiperestesia, hiporreflexia, alteraciones maníacas y convulsiones (tabla 41-4). En pacientes epilépticos pueden producirse convulsiones incluso con dosis terapéuticas; en pacientes no epilépticos, éstas se observan con niveles por encima de 30 µg/mL.

A nivel bulbar estimulan el centro respiratorio, acción que puede utilizarse en el tratamiento del nistagmo de Cheyne-Stokes y de la apnea del prematuro, en la que las xantinas reducen el umbral de los quimiorreceptores al CO_2. Otros efectos bulbares son la estimulación del centro del vómito y la estimulación vagal. Las náuseas y los vómitos aparecen con valores por encima de 20 µg/mL y, en tratamientos crónicos, constituyen un buen aviso de toxicidad. En intoxicaciones agudas las arritmias o las convulsiones pueden preceder a los vómitos hasta en el 50% de los casos.

2.4. Otros efectos farmacológicos

En el *aparato digestivo,* relaja la musculatura lisa de las vías biliares, lo que puede ser útil en el tratamiento del cólico biliar, así como del cardias e intestino, si bien se prefieren otros compuestos para situaciones de espasmo intestinal (v. cap. 43). Pero, además, estimula la secreción gástrica de ácido y pepsina, lo que con frecuencia origina en los pacientes intolerancia gástrica; esta acción es bloqueable con antihistamínicos H_2. También la cafeína (e incluso el café descafeinado) estimula la secreción ácida.

En el *músculo esquelético,* la cafeína (y, en menor grado, la teofilina) aumenta la respuesta contráctil al estímulo nervioso y a cualquier otro estímulo contráctil. La concentración ha de ser elevada, si bien se ha propuesto que una pequeña fracción de la mejoría de la dinámica respiratoria provocada por las xantinas en la EPOC puede deberse a un aumento de la contractilidad del diafragma. La cafeína sensibiliza el músculo esquelético para incrementar la respuesta contráctil a sustancias capaces de producir contractura (síndrome de hipertermia maligna; v. cap. 28).

En cuanto a la *acción diurética,* véase el capítulo 47.

3. Mecanismo de acción

El mecanismo celular por el que la teofilina ejerce sus acciones es todavía impreciso. Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa del AMPc y del GMPc, aumentando los niveles de dichos nucleótidos, y alteran la movilización de Ca^{2+} intracelular, pero estas acciones se producen con concentraciones de teofilina que superan las terapéuticas. La hipótesis de acción más aceptada en la actualidad se basa en la capacidad de las xantinas para bloquear receptores adenosínicos A_1 y A_2 (v. cap. 25, apartado V, 1), a concentraciones equivalentes a las terapéuticas.

4. Características farmacocinéticas

Por vía oral, tanto la teofilina como sus sales (aminofilina o teofilinato de colina) se absorben de forma completa.

Los preparados líquidos (soluciones y cápsulas llenas de líquido) tienen un $t_{máx}$ de 30-60 min, y las tabletas sin cubierta entérica (masticables o no) de 1-2 h.

Los *preparados de liberación lenta* tienen un $t_{máx}$ de 4-6 h. Son más susceptibles que los de absorción rápida a la interferencia por diversos factores: *a)* los alimentos, que con frecuencia se administran junto con la teofilina para reducir las molestias gástricas, pueden retrasar el momento en que se alcanza la concentración máxima, de las 4 h habituales a 12 h; *b)* las variaciones del pH influyen en la absorción de preparados cuya disolución es dependiente de pH; *c)* variaciones de tipo circadiano, con absorción más rápida por la mañana que por la noche, y *d)* el tránsito intestinal. La lenta absorción de los preparados *retard* determina que las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas sean inferiores a las de los preparados de absorción rápida y que se puedan administrar menos veces al día.

La teofilina se une en el 70% a las proteínas del plasma. Su volumen de distribución es de 0,3-0,7 L/kg. El volumen de distribución está aumentado en el prematuro, en la cirrosis y en la acidosis, y reducido en la obesidad. En pacientes muy obesos, la dosis inicial debe ser intermedia entre la que corresponde al peso teórico y al real. La distribución de la teofilina es bicompartimental, y el máximo efecto bronquial se alcanza a los 30-45 min de su administración, incluso cuando se administra en inyección intravenosa rápida. Esta disociación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos en el período distributivo no se observa cuando la teofilina se administra mediante una infusión corta de 20-30 min o por vía oral o rectal.

La teofilina se metaboliza en el 90% en el hígado, y el 10% restante se excreta por vía renal en forma inalterada. Intervienen las isozimas CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A3, con una gran variabilidad individual. En el recién nacido se metaboliza además a cafeína, cuya semivida de eliminación es muy prolongada.

La velocidad de eliminación de la teofilina está aumentada en el niño de 1 a 4 años, en los fumadores de tabaco y marihuana, en los pacientes que toman dietas pobres en hidratos de carbono y rica en proteínas y en la acidosis, así como cuando se administran de forma simultánea isoprenalina intravenosa, fenitoína, barbitúricos, benzodiazepinas o alcohol. La velocidad de eliminación está reducida en el anciano, el obeso, los pacientes que consumen una dieta rica en metilxantinas (café, té, chocolate, etc.), la cirrosis descompensada y, en menor proporción, en la hepatitis, la insuficiencia cardíaca, el *cor pulmonale* y el edema agudo de pulmón. También está reducida en las infecciones víricas y cuando se administra junto a triacetiloleandomina, eritromicina, alopurinol, cimetidina o β-bloqueantes.

5. Reacciones adversas

Algunos efectos secundarios, como la irritación gastrointestinal, la agitación y el insomnio, pueden observarse al comienzo del tratamiento, cuando éste se instaura de forma brusca con dosis estándar. Estos efectos secundarios disminuyen notablemente cuando se inicia el tratamiento con la mitad de la dosis y se aumenta de forma gradual. Los efectos tóxicos pueden aparecer en ocasiones con valores de entre 15 y 20 µg/mL (se destacan en la tabla 41-4A).

6. Aplicaciones terapéuticas

La teofilina se utilizó durante muchos años como terapia de primera línea en el tratamiento del asma y de la EPOC. Sin embargo, su escaso margen terapéutico, la necesidad de controlar las concentraciones plasmáticas y las dudas respecto al beneficio adicional que aportan sobre los broncodilatadores β-adrenérgicos han relegado a las xantinas a terapia de tercera línea.

La principal indicación de los derivados de liberación lenta de teofilina es el tratamiento del asma nocturna, aunque los corticoides inhalados y los β-adrenérgicos de duración prolongada son más eficaces. En niños, las xantinas tampoco constituyen la mejor alternativa a los corticoides inhalados ante el temor a la inhibición del crecimiento. El cromoglicato y el nedocromilo son igual de eficaces y menos tóxicos. En la tabla 41-5 se detallan las dosis para su administración crónica; en cualquier caso, y debido a la gran variabilidad individual, estas cifras son meramente orientativas, por lo que es conveniente ajustar la dosis mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas.

Tabla 41-5. Dosificación de la teofilina y sus sales

	Teofilina (mg/kg/día)	Aminofilina (mg/kg/día)
Niños		
Recién nacidos	4	5
Menores de 1 año	5-24	6-30
De 1 a 9 años	24	30
De 9 a 12 años	20	25
De 12 a 16 años	18	23
Adultos		
Fumadores	14	18
No fumadores	11	14
Con insuficiencia cardíaca	8	10
Con insuficiencia hepática	5	6
Con insuficiencia cardíaca y hepática	2,5	3

Cuando sea posible, empezar con la mitad de la dosis, aumentar a 3/4 a los 2 días (preparados de absorción rápida) o 4 días (preparados de liberación retardada) y, si es necesario, a la dosis completa. La dosis diaria se repartirá en 3 o 4 tomas para los preparados de absorción rápida, y en 2 o 3 tomas para los preparados *retard*.

V. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Durante siglos se utilizó la atropina en forma de cigarrillos elaborados con estramonio o con belladona, para el tratamiento de las afecciones respiratorias. En la actualidad, el conocimiento de los mecanismos colinérgicos que controlan el calibre de las vías respiratorias y el desarrollo de derivados sintéticos de la atropina que atraviesan mal las barreras biológicas han reavivado el interés por los broncodilatadores anticolinérgicos.

La principal inervación vegetativa de las vías respiratorias en la especie humana es de tipo parasimpático; las fibras eferentes vagales preganglionares entran en el pulmón a través de los hilios, viajan a lo largo de las vías respiratorias y terminan en los ganglios parasimpáticos de las paredes de los bronquios, con predominio en los grandes y medianos. Las terminaciones posganglionicas suplen a la musculatura lisa y las glándulas submucosas de las vías respiratorias y a estructuras vasculares. La liberación de acetilcolina origina la activación de receptores muscarínicos. Los receptores colinérgicos muscarínicos (v. cap. 14) se dividen en cinco subtipos (M_1-M_5). En el pulmón están presentes en ganglios parasimpáticos (M_1), en el endotelio vascular (M_1), en las terminaciones colinérgicas posganglionares (M_2), músculo liso bronquial (M_2 y M_3), glándulas submucosas (M_1 y M_3) y pared alveolar (M_4). En cuanto a las acciones derivadas de la activación de dichos receptores por la acetilcolina, los M_1 facilitan la neurotransmisión en los gangios vegetativos, los M_2 presinápticos inhiben la liberación de acetilcolina, los M_3 inhiben la broncodilatación β-adrenérgica, los M_1 y M_3 incrementan la secreción de mucosidad y los M_4 controlan la liberación de surfactante. Según estas acciones, el antagonista colinérgico ideal para el tratamiento del asma y la EPOC sería aquel que bloqueara los receptores M_1 y M_3, pero no inhibiera los M_2 aumentando la liberación de acetilcolina. En condiciones normales, existe un bajo nivel de actividad tónica basal en la musculatura lisa bronquial, que depende del tono colinérgico. La actividad parasimpática aumenta a través de reflejos neurales vagales broncoconstrictores, desencadenados por la estimulación de terminaciones sensoriales próximas a las células epiteliales (receptores de «irritantes»). Los estímulos desencadenantes pueden ser muy variados: inhalación de partículas, gases, aerosoles, aire frío o caliente, etc. Tanto en el asma como en la bronquitis crónica existe una hiperreactividad de los bronquios a estos estímulos, que puede deberse a un estado de hiperexcitabilidad a cualquier nivel del arco reflejo vagal: receptores, centros integradores o células efectoras.

Los fármacos anticolinérgicos de tipo atropínico bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial. Su eficacia terapéutica, por lo tanto, dependerá de hasta qué punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncoespasmo total presente en el cuadro clínico concreto. Asimismo, si el tono colinérgico es excesivamente elevado, la concentración de anticolinérgico alcanzada puede ser insuficiente para provocar un bloqueo eficaz del efecto broncoconstrictor de la acetilcolina. Mediante la administración por vía inhalatoria es posible aumentar la concentración localmente, minimizando los efectos secundarios propios del bloqueo muscarínico en otros órganos. La distribución predominantemente central de los receptores colinérgicos en las vías respiratorias constituye otro factor limitante de la eficacia clínica de estos fármacos; la broncodilatación ocurre sobre todo en bronquios grandes y medianos, mientras que es mínima en bronquiolos, lo que implica una gran variabilidad individual en la respuesta. Finalmente, el bloqueo colinérgico reduce la secreción bronquial, aunque las consecuencias son variables; en situaciones de broncorrea es conveniente limitar la secreción, pero la densificación del esputo puede hacer más difícil su expulsión.

La acción anticolinérgica se manifestará con independencia de la causa que promueva la actividad vagal; por eso, estos fármacos son útiles en cuadros que cursan con hiperrespuesta a estímulos irritativos, tanto en el asma como en la EPOC. Sin embargo, en términos generales, el tono colinérgico es mayor en la EPOC que en el asma; además, en el asma un componente broncoconstrictor fundamental es la liberación de mediadores como histamina o leucotrienos, frente a los cuales los fármacos anticolinérgicos son ineficaces. Todo ello determina que estos agentes sean más útiles en la EPOC que en el asma.

2. Bromuro de ipratropio

Es un derivado cuaternario isopropílico de la atropina (fig. 41-2). Por esta razón atraviesa muy mal las barreras biológicas, pudiéndose describir como una forma tópica de atropina. Bloquea de forma no selectiva todos los receptores muscarínicos.

Cuando se administra por vía inhalatoria (v. apartado II, 6), menos del 1% atraviesa el epitelio bronquial y los niveles sanguíneos alcanzados son inapreciables. Al igual que con otros fármacos, sólo alcanza los bronquios el 10% del total inhalado; el resto se deglute, pero su escasa absorción determina que la mayor parte se elimine por heces. La escasa fracción que pasa a la sangre no atraviesa la BHE y se elimina con un $t_{1/2}$ de 3,5 h. La dosis inhalatoria es de 40-80 µg, que producen una broncodilatación comparable a la de 0,15 mg por vía intravenosa o 15 mg por vía oral, pero con una concentración plasmática 1.000 veces menor. El efecto broncodilatador máximo se obtiene al cabo de 1-2 h de la inhalación, pero el 80% se observa ya a los 30 min. La duración total es de unas 6 h, por lo que se administra tres o cuatro veces al día.

A diferencia de la atropina, el ipratropio por vía inhalatoria no modifica el volumen y las propiedades viscoelásticas de las secreciones bronquiales ni deprime el aclaramiento mucociliar; tampoco origina efectos anticolinérgicos sistémicos, como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc. Los efectos secundarios son muy infrecuentes.

En el asma, el bromuro de ipratropio es menos eficaz como broncodilatador que los agentes adrenérgicos, pero puede ser útil como coadyuvante de éstos, en particular durante las exacerbaciones del asma en ancianos y en el *status* asmático. En pacientes con bronquitis crónica y enfisema, el grado de broncodilatación y la duración de la acción del ipratropio son similares a los de los β_2-agonistas; algunos pacientes responden mejor a los β_2-adrenérgicos y otros lo hacen al ipratropio. La dosis recomendada es de dos a cuatro inhalaciones (40-80 µg) cada 8 h.

El bromuro de oxitropio es un análogo cuyas acciones son similares a las del bromuro de ipratropio, pero el efecto es más prolongado.

3. Bromuro de tiotropio

Los anticolinérgicos no selectivos como el ipratropio se fijan con la misma afinidad a todos los receptores muscarínicos. Puesto que el receptor M_2 incrementa la liberación de acetilcolina, este efecto estaría en oposición a su acción broncodilatadora. Los nuevos antagonistas selectivos de receptores M_1 y M_3 podrían suponer un avance al incrementar la eficacia y reducir los efectos secundarios de este grupo de fármacos.

El **tiotropio** es un derivado cuaternario de la atropina que, aunque tiene similar afinidad por los receptores M_1, M_2 y M_3, el tiempo de disociación del receptor M_2 es mucho menor que para los M_1 y M_3. En la práctica esto le confiere un perfil de selectividad funcional predominante por los receptores M_1 y M_3. Además, en tejido pulmonar humano, el tiotropio muestra una afinidad por los receptores muscarínicos muy superior a la del ipratropio. Una ventaja adicional es la mayor duración del efecto que puede prolongarse durante más de 24 h. Los ensayos clínicos realizados indican que el tiotropio mejora la disnea, reduce el uso de inhaladores de rescate, reduce el número de agudizaciones y hospitalizaciones y produce una mejora mantenida del volumen espiratorio expulsado en el primer segundo (> 10%). La dosis recomendada es de una inhalación (18 µg) cada 24 h, lo cual facilita el cumplimiento terapéutico. Por su eficacia clínica, facilidad de administración y excelente perfil de seguridad, el tiotropio constituye la primera línea de tratamiento sintomático de la EPOC en cualquier nivel de gravedad.

VI. BLOQUEANTES DE LA LIBERACIÓN Y ANTAGONISTAS DE MEDIADORES

1. Cromoglicato disódico y nedocromilo

Sus estructuras se encuentran en la figura 41-2. El mecanismo de acción de estos fármacos es todavía mal conocido (v. cap. 20). Puesto que inhiben la respuesta broncoconstrictora inmediata desencadenada por alergenos y frío, se propuso su capacidad para inhibir la liberación de mediadores por parte de los mastocitos. Además, al contrario que otros fármacos estabilizadores de los mastocitos, también inhiben la respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial, lo que implica una acción adicional sobre otras células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. Asimismo, inhiben la liberación de histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2, factores quimiotácticos, etc. Además, ambos fármacos son capaces de inhibir la broncoconstricción provocada por bradicinina, la cual está mediada por reflejos neurales desencadenados tras la activación de fibras sensitivas C bronquiales (v. apartado I, 2).

Estos fármacos no ejercen efectos broncodilatadores y su acción antiasmática es eminentemente preventiva, protegiendo a los pacientes susceptibles frente a diversos estímulos provocadores de asma: asma estacional debida a alergenos ambientales, asmas exógenas o endógenas recurrentes de causas conocidas o desconocidas y broncoconstricción provocada por el ejercicio físico. Estos fármacos no son eficaces en todos los pacientes y no es posible establecer parámetros predictores de la respuesta. En general, se considera que su mayor eficacia se presenta en niños con asma alérgica, constituyendo el tratamiento antiinflamatorio de elección. En adultos son más eficaces los corticoides inhalados.

No se absorben en el tubo digestivo, por lo que su administración ha de hacerse por vía inhalatoria (v. apartado II, 6). El cromoglicato puede utilizarse en forma de polvo seco administrado con un dispositivo especial a la dosis de 20 mg o disuelto en forma de aerosol a la dosis de 2 mg, 2-4 veces al día. Los nebulizadores pueden ser especialmente útiles en niños de 2 a 5 años que tienen dificultad para usar el inhalador. El nedocromilo es más potente (4 mg de polvo, 2-4 veces al día) y no ofrece otras ventajas clínicas sobre el cromoglicato.

Aunque puede observarse una respuesta inmediata al comienzo del tratamiento (fundamentalmente en el broncoespasmo provocado por el ejercicio físico), el efecto máximo suele alcanzarse tras 2 o 3 semanas de tratamiento y en ocasiones pueden ser necesarios varios meses antes de que se pueda determinar el grado de beneficio que producen. Como tienen un efecto protector frente a la hiperreactividad bronquial tardía, con frecuencia es posible reducir el número de tomas al día a tres a los 3 meses y a dos a los 6 meses de tratamiento, conservando una buena eficacia.

Las reacciones adversas son mínimas por su escasa absorción. En ocasiones, el cromoglicato puede provocar irritación local, responsable de sequedad, espasmo bronquial y tos irritativa. En algunos pacientes puede originar eritema. En el caso del nedocromilo, los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones del gusto, cefaleas, náuseas, vómitos y mareos.

2. Ketotifeno

Es un antihistamínico H_1 que inhibe la desgranulación frente a algunos estímulos (v. cap. 20). Ni su acción ni su eficacia son, en conjunto, comparables a las del cromoglicato, pero la administración prolongada consigue prevenir o reducir la incidencia de accesos asmáticos de carácter alérgico, o disminuir la necesidad de tomar otros fármacos (agonistas β_2 o corticoides). El comienzo de su acción es lento, y alcanza su máximo efecto tras varias semanas de tratamiento. A diferencia del cromoglicato, se absorbe bien por vía oral. La dosis habitual es de 1-4 mg, dos veces al día, según la intensidad del cuadro y la tolerancia. Las reacciones adversas más frecuentes son la sedación y la somnolencia, sobre todo al principio del tratamiento, por lo que es recomendable em-

pezar con dosis pequeñas por la noche; también puede ocasionar sequedad de boca, ligeros vértigos y aumento de peso.

Aunque es útil en el tratamiento de la rinitis alérgica, solo o asociado al cromoglicato, su papel en el tratamiento del asma es moderado; es de utilidad en casos de asma ligera, sobre todo en niños y en adultos que no toleran o no pueden utilizar la terapia inhalatoria.

3. Antileucotrienos

Los leucotrienos participan muy activamente en los fenómenos de broncoconstricción, hiperreactividad bronquial, inflitración inflamatoria e hipersecreción bronquial (tabla 41-1). Los cisteinil leucotrienos derivan de los fosfolípidos de la membrana. El primer paso lo constituye la liberación de ácido araquidónico por la acción de la enzima citoplásmica fosfolipasa A_2 (v. cap. 20). El ácido araquidónico liberado se transforma en leucotrieno A_4 por la acción de la enzima 5-lipooxigenasa en conjunción con su proteína activadora (FLAP). La conjugación de LTA_4 con el glutatión, catalizada por la enzima LTC_4 sintetasa, da lugar a la formación de LTC_4, y por la hidrólisis de éste se producen LTD_4 y LTE_4. Estos compuestos ejercen sus acciones biológicas al activar el receptor de cisteinil leucotrienos tipo 1 ($CysLT_1$). El **zafirlukast** (fig. 41-2) y el **montelukast** son antagonistas específicos de los receptores $CysLT_1$; el **zileutón** inhibe la 5-lipooxigenasa y, por lo tanto, la síntesis de leucotrienos. Estos fármacos reducen la hiperreactividad bronquial y mejoran las manifestaciones clínicas del asma. El asma desencadenada por ácido acetilsalicílico parece ser particularmente sensible a este grupo de fármacos. El zafirlukast es eficaz administrado por vía oral, a dosis de 20 mg dos veces al día. El montelukast se administra a dosis de 10 mg a la hora de acostarse. El zileutón se administra por vía oral, a dosis de 600 mg, cada 6 h. Su toxicidad es escasa. Se asoció a zafirlukast y montelukast con el síndrome de Churg-Strauss, pero se pudo comprobar que estaba en relación con la retirada de los corticoides en pacientes con la enfermedad latente. El zileutón provoca incrementos en las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, lo que asociado a la necesidad de administrarlo cuatro veces al día, ha determinado su abandono.

El papel de los modificadores de leucotrienos en el tratamiento del asma no está todavía bien definido. Hay autores que los consideran una alternativa a los glucocorticoides inhalados en el asma leve persistente. Sin embargo, en el asma moderada y grave, debido a su menor eficacia, no pueden utilizarse como terapia sustitutiva, aunque sí pueden servir como adyuvantes para reducir la dosis de corticoides. En aquellos pacientes inadecuadamente controlados con dosis bajas de corticoides inhalados, es más eficaz asociar β_2-adrenérgicos de larga duración que antagonistas de leucotrienos para prevenir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar.

VII. AGENTES BIOLÓGICOS MODIFICADORES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

1. Anticuerpos monoclonales y receptores solubles

En los últimos años el desarrollo de la inmunología y de la ingeniería genética ha permitido sintetizar anticuerpos monoclonales (AcMo) humanizados que reconocen de forma específica mediadores de la respuesta inmunológica. Además, se han diseñado las denominadas proteínas de fusión, que están constituidas por la forma soluble de un receptor de membrana a la que se le incorpora la región constante de una inmunoglobulina; esta combinación adquiere funciones propias de los anticuerpos. En la actualidad se encuentran en diversas fases clínicas de desarrollo para el tratamiento del asma varios AcMo y moléculas de fusión dirigidos contra elementos implicados en las reacciones inflamatoria e inmune; algunos de ellos ya han sido aprobados para su uso en enfermedades autoinmunes (v. cap. 24). Entre ellos destaca el **omalizumab** (AcMo contra IgE), ya que es el primer agente biológico inmunoterapéutico aprobado para el tratamiento del asma.

Otros agentes en estudio son el **lumiliximab** (AcMo humanizado contra receptores de baja afinidad de IgE: $Fc_\varepsilon RII$/CD23), receptores humanizados solubles de IL-4 (IL-4Rα), **keliximab** (AcMo quimérico contra CD4); **mepolizumab** (AcMo humanizado contra IL-5), **daclizumab** (AcMo humanizado contra receptores de IL-2), **infliximab** (AcMo quimérico contra TNF-α), **etanercept** (proteína de fusión del receptor p75 de TNF). La mayoría de estos agentes han mostrado eficacia antiasmática inconstante, dependiendo de las condiciones del estudio. La complejidad de las reacciones inmunológica e inflamatoria responsables del asma alérgico hace que la respuesta al bloqueo de un elemento particular de la cascada no muestre, necesariamente, la eficacia terapéutica deseada. No obstante, el desarrollo de abordajes terapéuticos moduladores de la respuesta biológica ofrece un futuro esperanzador en el campo de las enfermedades inflamatorias, autoinmunes y en procesos neoplásicos.

1.1. Omalizumab

Es un AcMo humanizado dirigido contra las IgE, a las que se fija de forma selectiva y neutraliza cuando todavía se encuentran libres. Al bloquear su capacidad de fijación a mastocitos y basófilos, se reduce la posibilidad de activación de dichas células y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios durante la reacción alérgica. Desde la primera inyección de omalizumab se produce una reducción de la concentración sérica de IgE libre y una disminución de la expresión de receptores de alta afinidad para IgE. Como consecuencia, se atenúan tanto la respuesta inmediata como la tardía en la reacción alérgica a la inhalación de alergenos.

El omalizumab es el primer agente biológico inmunoterapéutico aprobado para el tratamiento del asma. Varios estudios avalan su eficacia en pacientes con asma grave, que se refleja en una reducción de las exacerbaciones, una mejoría de la función pulmonar y una disminución de las necesidades de corticoides para controlar la enfermedad. Está indicado exclusivamente en el asma alérgica grave persistente, como tratamiento adicional para mejorar el control de pacientes mayores de 12 años, resistentes a dosis altas de corticoides sistémicos asociados a un β_2-agonista de larga duración inhalado. No está indicado para estados asmáticos de carácter agudo.

Se administra por vía subcutánea y tanto la dosis (75-375 mg) como la frecuencia de su administración (cada 2 o 4 semanas) dependen de la concentración basal de IgE, así como del peso del paciente. La $C_{máx}$ se alcanza a los 7-8 días de su administración. Su aclaramiento se produce por metabolismo hepático y eliminación en forma inalterada vía biliar. Su vida media de eliminación plasmática es de unos 26 días. Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea y las reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito y tumefacción). Está contraindicado en caso de hipersensibilidad, hiperinmunoglobulinemia E, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedades autoinmunes e insuficiencia renal o hepática. Se desaconseja su utilización durante el embarazo y la lactancia.

1.2. Infliximab y etanercept

El infliximab es un AcMo quimérico contra TNF-α y el etanercept es una proteína de fusión del receptor p75 de TNF y una IgG1 humana capaz de unirse a TNF-α y TNF-β. Ambos productos bloquean funcionalmente la citocina proinflamatoria, el TNF y han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis (v. cap. 24). El TNF-α es una citocina liberada por numerosas células inflamatorias, incluidos los mastocitos. Además de amplificar la respuesta inflamatoria, se ha propuesto un papel importante para esta citocina en el remodelado de la vía respiratoria provocado por el asma. Promueve la proliferación de fibroblastos, con la consiguiente fibrosis subepitelial, incrementa la producción de proteínas de matriz extracelular, promueve hiperplasia de las glandulas mucosas. La nebulización de TNF-α recombinante a pacientes con asma moderado incrementa la hiperreactividad bronquial. Además, la concentración de TNF-α broncoalveolar está incrementada en pacientes con asma grave. Varios ensayos clínicos preliminares demostraron la eficacia del tratamiento con etanercept en pacientes con asma grave, persistente y refractaria. En pacientes con asma leve-moderada el infliximab también ha mostrado eficacia terapéutica reflejada en una reducción de la incidencia de exacerbaciones. Estos resultados, aunque prometedores, no siempre han sido reproducibles. Son necesarios nuevos estudios que definan claramente el beneficio terapéutico y la seguridad de los tratamientos dirigidos al bloqueo de la actividad de TNF-α en el asma refractaria. Su aplicación para el tratamiento de la EPOC también está siendo objeto de estudio, con resultados preliminares prometedores.

VIII. TERAPIA ANTIASMÁTICA

1. Tratamiento agudo de las crisis o exacerbaciones del asma

a) *β_2-adrenérgicos de acción corta inhalados* (salbutamol, terbutalina, fenoterol). Constituyen la terapia de elección para el tratamiento de las crisis asmáticas agudas y para la prevención del asma inducida por el ejercicio. Constituyen la única medicación necesaria para el asma leve intermitente.

b) *Anticolinérgicos inhalados* (bromuro de ipratropio). Pueden incrementar el beneficio terapéutico de los β_2-adrenérgicos inhalados en las exacerbaciones graves. Constituyen una alternativa para los pacientes que no toleran los β_2-adrenérgicos inhalados.

c) *Corticoides sistémicos* (metilprednisolona, prednisolona, prednisona). Se pueden utilizar en tratamientos cortos (3-10 días) para el control rápido de exacerbaciones graves y del asma persistente incontrolada.

2. Tratamiento de mantenimiento a largo plazo

a) *Corticoides inhalados* (budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona). Son la terapia antiinflamatoria más efectiva de que se dispone para el tratamiento del asma persistente leve, moderada y grave.

b) *Corticoides sistémicos* (metilprednisolona, prednisolona, prednisona). Sólo debe recurrirse a la vía sistémica para la administración de corticoides, en tratamiento prolongado cuando la sintomatología sea grave, persistente e incontrolable con otros tratamientos. Siempre se administrarán a la dosis mínima posible, asociados a corticoides y β_2-adrenérgicos inhalados.

c) *Cromoglicato sódico y nedocromilo*. Se utilizan como tratamiento preventivo a largo plazo, previamente a la exposición a un alergeno conocido o a la realización de ejercicio. En niños debe intentarse el control del asma persistente con estos fármacos antes de introducir los corticoides inhalados.

d) *β_2-adrenérgicos de larga duración inhalados* (salmeterol, formoterol) y *orales* (salbutamol, bambuterol, clenbuterol). Se utilizan asociados con corticoides inhalados para el control a largo plazo del asma. Son útiles para la prevención de la sintomatología nocturna del asma.

e) *Metilxantinas* (teofilina). Se utilizan en el asma moderada, asociadas con corticoides inhalados para el control del asma nocturno.

f) *Modificadores de leucotrienos* (zafirlukast, montelukast, zileutón). Podrían considerarse como una alternativa a los corticoides inhalados para el control y la prevención de la sintomatología en el asma leve persistente, en pacientes mayores de 12 años.

BIBLIOGRAFÍA

Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids: effects on gene transcription. Proc Am Thorac Soc. 2004;1:247-54.

Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. N Engl J Med. 1995;332: 868-87.

Barnes PJ. New therapies for asthma. Trends Mol Med. 2006;12:515-20.

Barnes PJ. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:217-22.

Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw A. TNF-alpha in asthma. Curr Opin Pharmacol. 2007;7:279-82.

Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. Health Technol Assess. 2001;5:1-149.

Drazen JM, Israel, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med. 1999;340:197-206.

Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. BMJ. 2003;326:621.

Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Salmeterol y formoterol: riesgo de reacciones asmáticas graves. 2006;30:110-3.

Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Omalizumab. 2006;30:51-2.

Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:223-9.

National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health pub. 1997;97:40-51.

Naurekas ET, Solway J. Mild asthma. N Engl J Med. 2001;345:1257-62.

Nelson HS. β-adrenergic bronchodilators. N Engl J Med. 1995;333:499-506.

NICE clinical guideline: Chronic obstructive pulmonary disease-Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2004. Disponibe en: http://guidance.nice.org.uk/CG12/quickrefguide/pdf/English

Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. N Engl J Med. 2006; 354:2689-95.

Tavakkoli A, Rees PJ. Drug treatment of asthma in the 1990s. Achievements and new strategies. Drugs. 1999;57:1-8.

Van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM, et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD002173.

Ying S, Zhang G, Gu S, Zhao J. How much do we know about atopic asthma: where are we now? Cell Mol Immunol. 2006;3:321-32.

42 Fármacos antitusígenos y mucolíticos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración

J. Flórez

I. FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS

1. Principios generales

La tos es una respuesta refleja cuyo sentido fisiológico es expulsar las secreciones o cuerpos extraños que se localizan sobre la mucosa de las vías respiratorias. Es evidente, sin embargo, que en la clínica la tos aparece con mucha mayor frecuencia en situaciones en las que no hay nada que expulsar. Se convierte en un síntoma molesto cuando no perjudicial, y adquiere su máximo predicamento en la tos crónica idiopática, es decir, debida a causas no identificadas. En tales casos, las posibilidades de terapia farmacológica son extraordinariamente limitadas y constituyen todo un desafío a la moderna investigación farmacológica.

La tos es un fenómeno caracterizado por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. Como acto reflejo está provocada por estímulos que actúan dentro o fuera de las vías respiratorias.

Cuando lo hace dentro de las vías respiratorias, activa terminaciones sensoriales del nervio vago. Los receptores sensoriales pertenecen a fibras Aδ y C en su mayor parte, aunque algunas no son ni Aδ ni C (especialmente en las terminaciones laríngeas y en las extrapulmonares). Las fibras C, a su vez, se distinguen entre las de origen bronquial y las de origen pulmonar profundo. Ambos tipos de fibras pueden responder a estímulos de distinta naturaleza; por ejemplo, las Aδ son activadas por estímulos mecánicos y soluciones hipo e hipertónicas, mientras que las C lo hacen a diversos estímulos químicos, como pueden ser la capsaicina, la bradicinina y los H^+; el trifosfato de adenosina (ATP) estimula ambos tipos de fibras. Lógicamente, el estímulo ha de activar al receptor nervioso para generar un potencial de acción con capacidad para propagarse hasta alcanzar el centro de la tos en el bulbo raquídeo. Para ello, este receptor dispone de múltiples moléculas (receptores en el sentido molecular del término) que, al igual que acontece en la terminación nerviosa nociceptiva (el nociceptor), adopta múltiples individualidades en forma de canales iónicos, receptores asociados a estos canales y receptores asociados a proteínas G (GPCR), que son sensibles a los estímulos mecánicos o a los provocados por diversos autacoides y mediadores de la inflamación. Entre ellos destacan los receptores de la familia TRP y muy especialmente el $TRPV_1$ sensible a capsaicina (v. cap. 3), receptores nicotínicos (acetilcolina), purinérgicos P2X (ATP), 5-HT_3, etc. Entre los GPCR se encuentran los activados por eicosanoides, histamina, neurocininas (NK), bradicinina, etc.

La respuesta refleja requiere un centro integrador que programe la sucesión de mecanismos; este centro se encuentra en el bulbo y guarda estrecha relación con el centro respiratorio, aunque al parecer es independiente de él. Suele iniciarse con una rápida inspiración, de intensidad superior a la del volumen corriente, seguida de un cierre de la glotis de unos 0,2 s y un brusco aumento de la presión pleural y abdominal (50-100 mmHg). De este modo, el flujo espiratorio se acelera extraordinariamente, alcanzado el máximo que supera los 12 L/s. El cierre de la glotis no es indispensable para conseguir estas aceleraciones de flujo; de hecho, hay situaciones en que la glotis permanece abierta durante el acceso de tos y en personas a quienes se ha practicado una traqueotomía se consiguen aceleraciones de flujo tan grandes como en las personas sanas. El primer golpe de tos puede ir seguido de otros de intensidad decreciente. El aumento de presión torácica tiende a colapsar las vías respiratorias, a lo que se suma cierto grado de broncoconstricción activa suficiente, a veces, para estimular por sí misma o mantener el acceso de tos.

El golpe de tos provoca un flujo lineal que interactúa con las secreciones para crear el llamado «flujo de dos fases aire-líquido», en que la energía es transmitida del aire al líquido; de esta forma se consigue desprender y mover el líquido, para producir finalmente la expectoración del esputo. Pero el desgajamiento de la secreción y la expectoración del esputo dependen también de la viscosidad y elasticidad de las secreciones (v. apartado II, A, 2). Finalmente, el grosor de la capa de secreción es también importante, ya que es más fácil la interacción aire-líquido con pérdida de energía *en las zonas que presentan aumentos locales de resistencia*. Es difícil definir y medir la eficacia de la tos; en una secuencia de golpes de tos, el primero suele ser más eficaz porque consigue alcanzar las mayores velocidades de aire, mientras que la tos con flujos bajos es con frecuencia inútil.

Desde un punto de vista terapéutico, la tos productiva debe ser conservada, salvo situaciones excepcionales; si la tos no es productiva, existen dos posibilidades: o se completa con medidas que la hagan productiva, si la secreción es muy viscosa o está muy encajada en la porción más baja del árbol respiratorio, o se suprime. Por ello, la disminución de la viscosidad mediante expectorantes y mucolíticos, el incremento del aclaramiento mucociliar y la broncodilatación son medidas complementarias que facilitan la eficacia de la tos. En cierto modo, la tos es un mecanismo que completa el aclaramiento mucociliar. Cuando la secreción es copiosa o el movimiento mucociliar está alterado, como ocurre en la bronquitis crónica, y no puede ser aclarada con la velocidad adecuada, la tos consigue un aclaramiento instantáneo, pero la eficacia de la tos no es idéntica en todas las vías respiratorias: es máxima en las vías centrales y disminuye conforme se avanza hacia las vías más periféricas; por lo tanto, la tos no basta para acelerar el aclaramiento de las secreciones en las zonas pulmonares periféricas, que exigirá otras medidas complementarias.

2. Características y mecanismos de la acción antitusígena

De lo dicho se desprende que no toda tos debe ser evitada o suprimida. Debe evitarse cuando no es productiva o cuando es tan intensa que interfiere gravemente en el descanso de la persona o cuando llega a producir otras complicaciones (dehiscencias, colapsos vasculares, etc.).

La reducción de la tos puede consistir en: *a)* disminución del número de golpes de tos por acceso; *b)* reducción de la presión máxima intratorácica alcanzada en un golpe de tos, y *c)* supresión total del acceso. Sin embargo, las dos primeras acciones pueden ser suficientes como para aliviar la sensación subjetiva molesta del golpe de tos.

La mayoría de los fármacos antitusígenos reducen la tos por deprimir el centro bulbar de la tos; pero ésta puede ser suprimida también por anestesia local, elevando el umbral de los receptores periféricos. Indirectamente, la tos puede ser reducida por disminución de la secreción de las vías respiratorias que actúa como elemento estimulante, por reducción de fenómenos de broncoconstricción o por facilitación de la expulsión de las secreciones.

3. Clasificación de los antitusígenos

a) Actúan sobre el centro de la tos. Los más utilizados son *derivados opioides,* que poseen, en mayor o menor grado, actividad opioide (codeína, dihidrocodeína, morfina y metadona), o que no la poseen (dextrometorfano, dimemorfano y folcodina). Son también eficaces la noscapina, algunos *antihistamínicos* H_1 antiguos que poseen propiedades anticolinérgica y sedante (cloperastina, difenhidramina y bromofeniramina). En casos de tos muy resistente se ha recurrido a *benzodiazepinas* con actividad anticonvulsivante (clonazepam). Otros fármacos activos son la levodropropizina, el fominobeno y la glaucina.

b) Actúan sobre la rama aferente del reflejo de la tos. Pueden alterar la sensibilidad de los receptores periféricos los *anestésicos locales* administrados por vía tópica (p. ej., para broncoscopias) o intravenosa (lidocaína en postanestesia). En la tos causada por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se ha probado el nifedipino y algunos antiinflamatorios no esteroideos (sulindaco y naproxeno).

c) Modifican los factores mucociliares o actúan sobre la rama eferente del reflejo de la tos. El anticolinérgico bromuro de ipratropio por vía inhalatoria, el glicerol yodado y el guaimesal.

4. Fármacos derivados de opioides

Prácticamente todos ellos tienen capacidad antitusígena, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se administran con fines analgésicos en el postoperatorio, ya que pueden interferir en la expulsión de secreciones respiratorias. En la tos «benigna» propia de procesos respiratorios agudos se recurre a los opiáceos de menor actividad analgésica; pero la tos crónica muy irritativa y peligrosa sólo cede a opioides mayores y plantea graves problemas de mantenimiento.

La codeína (metilmorfina) es el prototipo de los antitusígenos y el más utilizado, porque es el que tiene mayor eficacia. Ejerce su acción sobre los centros bulbares. También tiene acción analgésica central, y se utiliza como analgésico menor (v. cap. 26) y acción antidiarreica (v. cap 43). Puede producir depresión respiratoria, agravando la situación de pacientes enfisematosos; en ocasiones produce cierta broncoconstricción y reducción de la secreción bronquial. A diferencia de la morfina, no ocasiona farmacodependencia ni depresión profunda o coma.

Sus principales reacciones adversas son náuseas, sedación o atontamiento, sobre todo si, como ocurre con frecuencia, acompaña a otros fármacos que también los producen (antihistamínicos, analgésicos, anticolinérgicos, ansiolíticos); es frecuente el estreñimiento, y puede aparecer depresión respiratoria con dosis altas. La dosis de codeína es de 15-30 mg cada 4-6 h, por vía oral. En niños muy pequeños es preferible no utilizar codeína o hacerlo con dosis muy bajas: 3 mg para menores de 1 año y 6 mg en niños de 1 a 5 años.

La dihidrocodeinona y la dihidrocodeína no presentan ventajas sobre la codeína. La dihidrocodeinona se emplea a la dosis de 5-10 mg cada 6-8 h.

La folcodina es el derivado O^3-(2-morfolinoetil) de la morfina. Su actividad antitusígena es comparable a la de la codeína, aunque algo más duradera, y produce un grado algo mayor de depresión respiratoria. No es analgésica, no produce estreñimiento ni provoca farmacodependencia. La dosis es de 10 mg cada 4 h; en niños, 5 mg.

El dextrometorfano es un dextroisómero del éter metilo del opioide levorfanol (v. cap. 26). No posee acción analgésica, a diferencia de su isómero levo. Su acción antitusígena es comparable a la de la codeína y no produce depresión respiratoria. Puede reducir ligeramente la secreción bronquial. Su capacidad adictógena es mínima, aunque algunos abusan con dosis elevadas porque obtienen efectos similares en parte a los producidos por *cannabis*. La dosis es de 15 mg cada 4-6 h, 4-5 mg en niños de 1 a 5 años y 6-8 mg en niños de 6-12 años.

El dextrometorfano se encuentra frecuentemente incorporado dentro de fórmulas anticatarrales y antigripales junto con otros fármacos, habitualmente un antihistamínico, un adrenérgico (efedrina, seudoefedrina) y un expectorante (bromhexina).

En la tos no productiva y dolorosa de pacientes terminales (p. ej., cáncer de pulmón) que no responda a estos fármacos se puede recurrir a la metadona oral: 1-2 mg cada 4 h en adultos, 0,25 mg/6 h en niños de 5-10 años, 0,5 mg/4 h en niños de 11-14 años.

5. Otros antitusígenos

La noscapina es un derivado bencilisoquinolínico (fig. 42-1) que se encuentra en el jugo del opio, pero carece de acciones

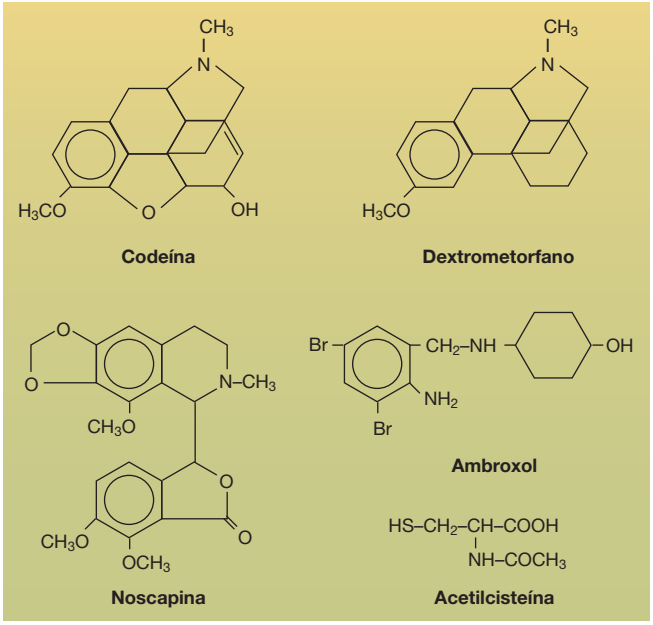


Figura 42-1. Estructura de fármacos antitusígenos y mucolíticos.

opioides a todos los efectos. Su eficacia antitusígena es comparable a la de la codeína, aunque algo menos potente. No deprime la respiración. A dosis elevadas produce náuseas, vómitos y mareo. La dosis es de 15-30 mg cada 6-8 h en adultos, 1 mg cada 6 h en niños de 1 año, 2-5 mg en niños de 2-5 años, y 6-12 mg en niños de 6-12 años.

La **difenhidramina** y la **bromofeniramina** deben sus propiedades antitusígenas, probablemente, a su acción anticolinérgica y sedante. De hecho, los antihistamínicos H_1 más modernos que no poseen estas acciones carecen de actividad antitusígena. El anticolinérgico **bromuro de ipratropio** por vía inhalatoria muestra eficacia antitusígena tanto en las bronquitis crónicas como en las infecciones de las vías respiratorias superiores. El **guaimesal** es una combinación de salicilato y guayacol. Ni la bromhexina ni el ambroxol reducen la actividad tusígena.

6. Tos crónica

Es el gran desafío de la terapia antitusígena al que todavía no se ha dado cumplida respuesta. Muy posiblemente, en la patogenia de este tipo de tos aparecen mecanismos similares a los que aparecen en el dolor crónico neuropático, en forma de hipersensibilización originada por la expresión de un mayor número de receptores moleculares activables por estímulos físicos y químicos, o incluso por la expresión de nuevos receptores. De ahí la importancia de encontrar nuevas moléculas que bloqueen la respuesta en estos receptores (opioides ORL1, TRPV, NK, canales, etc.).

7. Fórmulas anticatarrales y antigripales

Unas contienen un fármaco antitusígeno (dextrometorfano o codeína), un adrenérgico y algún tipo de expectorante. Otras, en cambio, carecen de antitusígeno y poseen un analgésico, habitualmente paracetamol, un fármaco adrenérgico (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, seudoefedrina), un antihistamínico con acción sedante y anticolinérgica, cafeína, etc. Existe una gran variedad de combinaciones. La medicación es estrictamente sintomática y va dirigida a aliviar con mayor o menor eficacia los múltiples síntomas de estos procesos patológicos. La popularidad de su uso puede justificar su eficacia, pero no se debe olvidar que son fármacos de autoprescripción, que el ritmo de administración es idéntico para todos los componentes del producto, que en el intento de controlar mejor el alivio de algunos de los síntomas (p. ej., cefalea, fiebre, mucosidad o tos), se ingieren innecesaria y peligrosamente otros componentes que pueden originar problemas de sedación, o de arritmias cardíacas, etc.

II. FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN TRAQUEOBRONQUIAL

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos fundamentales

El objetivo fundamental del empleo de fármacos modificadores de la secreción bronquial es el de facilitar su expulsión. Este objetivo parece justificado cuando las condiciones del proceso de secreción y transporte están alteradas de manera que resulta difícil «arrancar» el esputo. Éste puede ser el caso en las bronquitis crónicas, la mucoviscidosis, el asma bronquial y las bronquiectasias. Pero no está justificado de ningún modo en el caso de las infecciones agudas bacterianas o víricas o en el de las bronquitis reactivas a sustancias irritantes en que el paciente tiene una buena capacidad de vaciar de forma espontánea su secreción traqueobronquial. En estos casos, los expectorantes no tienen mayor valor que un placebo. Desgraciadamente, éstos son los casos con mayor índice de prescripción, y los expectorantes se administran solos o en intolerables asociaciones con antibióticos, analgésicos, antitusígenos, antihistamínicos, etc., hasta el punto de que, año tras año, ocupan en España uno de los primeros puestos en el número de unidades vendidas, en relación con todos los medicamentos.

El valor práctico de los expectorantes es un concepto firmemente enraizado en el esquema terapéutico del médico, del farmacéutico y del paciente en general. Sin embargo, su utilidad real y su manera de actuar están siendo sometidas a profunda revisión.

Se entiende por *mucolítico* el fármaco que modifica las características fisicoquímicas de la secreción traqueobronquial de manera que la expectoración resulta más eficaz y cómoda. El *expectorante* activa la expulsión del esputo, bien porque aumenta

su volumen hídrico o porque estimula el reflejo de la tos. El *demulcente* intenta «suavizar» la mucosa proporcionando una sensación subjetiva de alivio en caso de tos seca o irritante.

2. Secreción traqueobronquial normal y patológica

La secreción de las vías respiratorias tiene la finalidad de proteger la mucosa frente a la existencia de agentes infecciosos (bacterias o virus), frente a las partículas en suspensión en el aire inspirado (polvo, gases irritantes o alergenos) y frente a las variaciones extremas de humedad y temperatura. La mucosidad atrapa las partículas y las depura mediante un proceso coordinado entre los cilios, que se baten rítmicamente, y la capa de mucosidad, que asciende a la velocidad de 5-20 mm/min. De esta manera, la secreción fluye de modo constante y, en condiciones normales, se deglute con carraspeo o sin él. La secreción se debe, principalmente, a las glándulas mucosas y serosas de la submucosa, y a las células caliciformes de la mucosa. La secreción de las glándulas submucosas está influida por estímulos nerviosos (sistema autónomo), químicos y mecánicos, mientras que la de las células caliciformes no responde a los estímulos nerviosos.

Para que la mucosidad pueda atrapar las partículas y ascender contra la gravedad debe tener ciertas propiedades físicas; las más importantes son las de viscosidad (resistencia al deslizamiento) y elasticidad (deformación con acumulación de energía liberable). La resultante de ambas, o *viscoelasticidad,* condiciona la eficacia del transporte por tracción ciliar. Existen valores óptimos de viscoelasticidad, que naturalmente dependen de su composición química. La desviación de estos valores hacia arriba o abajo, por cambios en la composición, redundará en la alteración del transporte, como ocurre en una serie de enfermedades de las vías respiratorias.

La composición de la mucosidad traqueobronquial normal se expone en la tabla 42-1. La viscoelasticidad de la secreción normal depende principalmente del contenido de agua y de las glucoproteínas o mucinas de alto peso molecular. Estas glucoproteínas son de tres tipos: *a)* las muy ácidas o sulfomucinas, ricas en grupos sulfato (SO_3^-); *b)* las ligeramente ácidas o sialomucinas, ricas en grupos carboxílico (COO^-), y *c)* las neutras o fucomucinas, no ácidas y ricas en grupos metilo (CH_3). Diversas fuerzas hacen que las moléculas se agreguen y entrecrucen *(cross-link)* para formar una matriz estructural tridimensional. En el mantenimiento de este entramado intervienen puentes de hidrógeno, enlaces iónicos y enlaces covalentes. Los débiles puentes de hidrógeno sirven para determinar las propiedades viscosas; los enlaces iónicos y covalentes, que son más fuertes, hacen más rígida la estructura y determinan la elasticidad y la viscosidad. Cuanto más ácida es la secreción, mayor es el número de enlaces iónicos que se forman y mayor es su viscoelasticidad. La secreción se dispone sobre la mucosa en dos capas: *a)* la más superficial es la capa de gel, que contiene la mayor parte de las glucoproteínas, y vibra y es transportada por el movimiento ciliar, y *b)* la más profunda es la capa de sol, más rica en agua, que está en contacto con el polo apical de las células epiteliales.

Tabla 42-1. Composición del moco en las vías respiratorias

	Porcentaje
Agua	95
Glucoproteínas	2
Proteínas	1
Inmunoglobulinas	
Lisozima	
Lactoferrina	
Lípidos	1
Sales inorgánicas	1

En la secreción patológica cambian la cantidad y la composición y, por lo tanto, sus propiedades viscoelásticas. Si la secreción aumenta mucho su viscosidad, puede ofrecer intensa resistencia al desplazamiento. Si la elasticidad disminuye demasiado, se pierde la energía que hace que la mucosidad se retraiga, una vez estirada, y ascienda. Cuando hay infecciones y muerte celular (esputo purulento), aparece en el moco el ácido desoxirribonucleico, que incrementa notablemente la viscosidad de la secreción bronquial. En ausencia de infección (bronquitis crónica, asma y mucoviscidosis), la secreción es abundante y rica en sulfomucinas y en IgA, que incrementan también de forma notable la viscoelasticidad y reducen la velocidad de depuración mucociliar. En las alteraciones patológicas se suma, además, la exudación de proteínas séricas que también contribuye a modificar las propiedades físicas y a reducir el transporte. Finalmente, en muchas de estas condiciones existe una disfunción del movimiento ciliar, por alteración primaria de las células ciliares o por entorpecimiento del batido ciliar.

La tos es un mecanismo que incrementa la depuración. Para que el flujo de aire propio del golpe de tos consiga desprender y expulsar la mucosidad de la secreción es necesario, igualmente, que ésta tenga una consistencia y una elasticidad determinadas. Pero recuérdese que la tos es útil en el vaciamiento de las vías respiratorias centrales, no periféricas (v. apartado I, 1).

B. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA SECRECIÓN

1. Criterios de aplicación y clasificación

Para abordar correctamente la terapia farmacológica de la secreción traqueobronquial deben tenerse en cuenta las siguientes premisas:

a) Los fármacos no son más que uno de los métodos recomendables para el vaciamiento de la secreción.

b) Un fármaco que reduzca la viscosidad *in vitro* puede no ser útil *in vivo si* esta reducción no se acompaña de un aclaramiento más rápido, o más fácil, o no alcanza a los bronquiolos que pueden estar taponados.

c) Si la patología de la secreción es la que altera la función pulmonar, el criterio para valorar la eficacia de la terapéutica mucolítico-expectorante será la mejoría de dicha función, no la cantidad de expectoración eliminada.

d) Si a la acción mucolítico-expectorante del fármaco no acompaña una mejoría en la función ciliar, o ésta resulta insuficiente, la terapia farmacológica sola no basta.

e) La tos es un mecanismo que aclara la expulsión, y la reducción de la viscosidad puede ayudar a que el vaciamiento sea más fácil y el paciente note una mejoría subjetiva, pero la tos no vacía la secreción acumulada en las vías respiratorias más periféricas, que es la que más interfiere en la función pulmonar. Es ahí, por lo tanto, donde la interacción «naturaleza del esputo-función ciliar» resulta crítica.

f) La terapia es innecesaria e inútil en las bronconeumopatías agudas y autolimitantes. Puede ser útil, pero tiene grandes limitaciones y exige su comprobación en cada individuo, en las broncopatías crónicas (bronquitis crónica, asma crónica, mucoviscidosis, bronquiectasias e infecciones de carácter crónico).

El tratamiento farmacológico de los trastornos de la secreción bronquial puede sistematizarse de acuerdo con los siguientes mecanismos:

a) Antibióticos: para suprimir el componente infeccioso. La consiguiente disminución de la producción de ácido desoxirribonucleico (ADN) reducirá una parte del componente viscoso.

b) Broncodilatadores: cuando haya un componente espástico. Además, tanto la teofilina como los β-adrenérgicos estimulan el movimiento ciliar y favorecen el vaciamiento. La dilatación bronquial facilita la vehiculación más profunda de un aerosol.

c) Hidratación adecuada: la deshidratación repercute en una mayor reabsorción de agua por el epitelio bronquial. Además de aportar suficiente agua al organismo, es conveniente la vehiculación de vapor por métodos inhalatorios. A menudo, estas medidas son más eficaces que cualquier medicamento.

d) Fármacos reductores de la viscosidad o mucolíticos:

α) Enzimas: dornasa, tripsina y quimotripsina.

β) Productos azufrados: N-acetilcisteína y S-carboximetilcisteína.

γ) Otros: bromhexina y ambroxol.

e) Estimulantes de la hidratación de la secreción: sueros hipertónicos y yoduros.

2. Enzimas

La **desoxirribonucleasa** o **dornasa alfa** se emplea exclusivamente en el tratamiento de la *fibrosis quística* (v. apartado B, 7).

La **tripsina** hidroliza los enlaces peptídicos de las mucoproteínas; por sus propiedades fibrinolíticas sirve también para fluidificar la secreción fibrinosa o hemorrágica. Se administra en aerosol, 1-3 sesiones de 25.000-125.000 U/sesión, en 5 mL de suero fisiológico.

Inconvenientes. La utilización en aerosol de las enzimas debe reservarse a casos muy particulares y sólo durante pocos días. Pueden producir broncoespasmo, reacciones de hipersensibilidad de gravedad diversa; su eficacia es muy variable y el rendimiento, escaso.

3. Productos azufrados

Son derivados de la cisteína aquellos en los que el grupo tiol puede estar libre, como en la N-acetilcisteína (fig. 42-1), o bloqueado, como en la S-carboximetilcisteína.

La **N-acetilcisteína** reduce los puentes disulfuro, por lo que fragmenta las cadenas de mucinas, IgA y seroalbúmina de la secreción. *In vitro* es muy clara la acción mucolítica y la reducción de la viscosidad del esputo. *In vivo*, la aplicación por aerosol produce mucólisis de las secreciones mucosas muy espesas y adherentes, y su eficacia mucolítica es mayor en medio alcalino (pH entre 7,5 y 9), pero los estudios clínicos son contradictorios, probablemente porque su eficacia no es generalizada: es más útil en los estados de hiperviscosidad, con atelectasia o sin ella, que puede llegar a taponar por completo los pequeños bronquios. Es poco o nada útil en casos de bronquiectasias, mucoviscidosis o cuando hay sobreinfección manifiesta. Por acción directa en la mucosa deprime la actividad ciliar. Administrada por vía oral, ha mostrado su capacidad para reducir las exacerbaciones de la bronquitis crónica; sin embargo, no se ha podido objetivar un efecto estimulador del aclaramiento mucociliar. En aerosol se emplea la solución al 20%, 2-5 mL diluidos en 2 mL de suero bicarbonatado por sesión de 15-20 min que se repite cada 2-6 h según la necesidad. Por vía oral, se administra en dosis de 200 mg tres veces al día. Como inconvenientes del aerosol se señala el mal olor que se desprende, la broncoconstricción controlable con β-adrenérgicos y la broncorrea aguda que puede ocasionar y que exige aspiración inmediata. Por vía oral puede producir molestias gastrointestinales, urticaria, acufenos y cefalea.

La **S-carboximetilcisteína** provoca también las roturas de puentes disulfuro y sustituye la fucomucinas por sialomucinas. Su acción es mayor en las fases iniciales de las bronquitis crónicas que en las tardías. En diversos estudios objetivos no se ha comprobado que aumente el aclaramiento mucociliar o el transporte de mucosidad traqueal. Se administra por vía oral, 2-3 g/día repartidos en tres o cuatro tomas. Puede producir molestias gastrointestinales.

4. Bromhexina y ambroxol

La bromhexina deriva de un alcaloide de la nuez de Malabar *(Adhatoda vasica)*. El ambroxol, uno de sus metabolitos activos, tiene mayor potencia que la bromhexina (fig. 42-1). Pese a su popularidad, su eficacia es muy dudosa.

A dosis altas pueden ejercer cierta acción estimulante de la secreción de las glándulas mucosas bronquiales. *In vitro* ejercen acción mucolítica por despolimerización de las sialomucinas, con reducción de la viscosidad. En animales y a dosis altas se ha observado cierta acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas. Los efectos *in vivo* son muy inconstantes, lo que origina incertidumbre sobre su aplicación y escaso convencimiento sobre su utilidad real. En las bronquitis crónicas, algunos observan descenso de la viscosidad y aumento de la depuración mucociliar, mientras que otros no lo comprueban. Es también muy variable la repercusión de estos posibles efectos sobre la situación ventilatoria en términos subjetivos y objetivos (gases en sangre, facilidad de expectoración y ventilación).

Se absorben bien por vía oral y difunden a los tejidos, incluido el epitelio bronquial, donde alcanzan concentraciones suficientes para actuar localmente, siempre que las dosis sean suficientemente elevadas, hecho que no siempre se cumple. Pueden producir molestias gastrointestinales.

Son innecesarios por inútiles en las broncopatías y neumopatías agudas, precisamente los casos en los que más se prescriben. Es rechazable su asociación con antibióticos o con fórmulas abigarradas de productos múltiples. La acción mucolítica y expectorante puede ser útil en casos moderados de bronquitis crónicas y asma bronquial, pero debe ser claramente comprobada en cada individuo.

Se requieren dosis altas para que actúen, hecho difícil de cumplir con las dosificaciones de muchos preparados: en el caso de la bromhexina 10-15 mg, tres veces al día, y para el ambroxol, 15-30 mg, tres veces al día. Pueden emplearse también en forma de aerosol.

5. Otros expectorantes

5.1. Yoduros

Se utilizan principalmente el **yoduro potásico** y el **yoduro sódico.** Aumentan la secreción acuosa de las glándulas submucosas, al igual que la de las glándulas salivales y de la mucosa nasal. La acción puede ser directa o por estimulación de un reflejo vagal gastropulmonar. Se eliminan en parte por la mucosa de las vías respiratorias, donde también pueden ejercer cierta acción mucolítica.

Tampoco es constante su eficacia en la clínica humana. El mayor beneficio se ha apreciado en el asma bronquial, sobre todo infantil, con secreción hiperviscosa; la fluidificación del tapón bronquial puede mejorar al paciente, al menos de forma subjetiva. La dosis de yoduro potásico por vía oral es de 1-1,5 g, tres veces al día, que debe administrarse con zumos o jugos. Tarda alrededor de 1 semana en mostrar su eficacia, cuando la hay.

Puede producir molestias gastrointestinales, tialismo, rinorrea, reacciones de yodismo y alteraciones tiroideas en la administración crónica.

5.2. Guayacolato de glicerilo (guaifenesina)

Es el éter glicerilo del guayacol. Administrado por vía oral se encuentra a las pocas horas en la secreción bronquial, donde reduce la mucosidad del esputo. Su acción en la bronquitis crónica es muy inconstante y dudosa, con efectos variables sobre el aclaramiento mucociliar. En las broncopatías agudas, su administración es innecesaria aunque, por desgracia, frecuente.

5.3. Otros productos

El suero hipertónico (7% e incluso concentraciones más elevadas) en aplicación tópica provoca tos e hidrata las secreciones, produciendo en conjunto un incremento de la depuración o aclaramiento mucociliar. Puede producir broncoespasmo por irritación y broncorrea que exige su rápida aspiración.

Los abundantes productos que acompañan a fórmulas anticatarrales, como mentol, eucaliptol, etc., no tienen mayor eficacia que la que pueda prestar su olor, un breve incremento de la secreción salival y la estimulación de terminaciones sensitivas, desviando la atención del paciente en la tos de carácter irritativo.

6. Enfoque terapéutico general

Los mucolíticos y expectorantes son inútiles en las afecciones broncopulmonares infecciosas agudas, bacterianas o víricas. En otras perturbaciones de la secreción bronquial, habitualmente crónicas, deben evitarse tanto la confianza ilimitada y permanente en estos productos como su rechazo absoluto.

Es preciso asegurarse, en primer lugar, de utilizar las medidas primarias esenciales: hidratación abundante del enfermo, supresión del tabaco, tratamiento de la infección, ejercicios respiratorios y posturales. En cuanto a la medicación específica, ésta dependerá de cada caso y de las características de su secreción. En las fases iniciales de la *bronquitis crónica,* en las que la mucosa se mantiene conservada, puede estar justificado ensayar curas alternantes de S-carboximetilcisteína y bromhexina o ambroxol durante el período inicial. Sólo la observación correcta y cuidadosa permitirá juzgar su eficacia sin apriorismos. En etapas más avanzadas, en las que la mucosa ha perdido su posibilidad de regeneración y la hipersecreción es principalmente serosa y muy fluida, los mucolíticos son inútiles e incluso contraproducentes.

En *atelectasias* (p. ej., postoperatorias) por tapón mucoso puede ser útil la N-acetilcisteína; si el obstáculo es fibrinohemorrágico (p. ej., embolia pulmonar), suele preferirse la tripsina. En las *broncopatías con abundante supuración* puede estar indicada la dornasa pancreática y, si no se tolera, la N-acetilcisteína, y en el *asma* bronquial con secreción muy compacta y adherente, los yoduros con o sin N-acetilcisteína. Debe tenerse en cuenta que tanto los β-adrenérgicos como la teofilina estimulan la actividad mucociliar.

7. Terapia farmacológica en la fibrosis quística

La fibrosis quística es la enfermedad de causa genética recesiva dominante que más muertes ocasiona en la población de origen caucásico. Sin embargo, la terapia aplicada de forma sistemática ha conseguido elevar la esperanza de vida desde una media de 14 años en 1969 hasta 30 años en 1995, y se piensa que una persona que nazca ahora podrá vivir hasta los 40 años o más, sin tener en cuenta los progresos terapéuticos que puedan ocurrir.

La enfermedad está causada por mutaciones en un gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de la con-

ductancia transmembrana (CFRT) (v. cap. 3, apartado I, 4 y fig. 3-11). Esta proteína está relacionada con la proteína de transporte múltiple de fármacos. Las funciones múltiples de CFRT tienen que ver con el equilibrio de agua a través de la membrana. Actúa, en principio, como un canal de Cl^- activado por AMPc que se expresa en células de diversos epitelios (pulmón, glándulas sudoríparas y páncreas), pero también puede activar otros canales de Cl^- e inhibir la reabsorción de Na^+ y agua. La deficiencia mutante en la expresión del gen originará una reducción en la secreción de Cl^- a nivel epitelial y un aumento de la reabsorción de Na^+ que provocará la absorción pasiva de agua en la luz epitelial. En consecuencia, el epitelio producirá una secreción deshidratada y viscosa, origen de múltiples obstrucciones de los conductos exocrinos que terminan por destruirlos y fibrosarlos. Al mismo tiempo se facilita la colonización de bacterias patógenas de diversos tipos (*S. aureus, H. influenzae* y *P. aeruginosa,* principalmente) que ocasionan brotes de infecciones agudas y estados de infección crónica que complican la enfermedad, que se manifiesta mayoritariamente en las vías respiratorias, pero también lo hace en el aparato digestivo; puede aparecer insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, íleo por meconio en el recién nacido, obstrucción biliar y azoospermia.

La terapia farmacológica de la enfermedad respiratoria tiene los siguientes objetivos:

a) Reducir la viscoelasticidad del esputo.
b) Incrementar la hidratación del epitelio mediante modulación de los canales iónicos.
c) Evitar la broncoconstricción.
d) Suprimir y prevenir los brotes infecciosos.
e) Reducir la actividad inflamatoria.
f) Reemplazar el gen mutado.

7.1. Dornasa alfa

Es la desoxirribonucleasa I humana de carácter recombinante obtenida por ingeniería genética. Al romper el ADN producido por los neutrófilos, reduce en forma dependiente de la dosis la elasticidad y adhesividad del esputo. Para ello es imprescindible administrarla en aerosol. Las modificaciones reológicas que provoca originan una mayor facilidad para aclarar el esputo. Puesto que los antibióticos aminoglucósidos que habitualmente se emplean para tratar las infecciones de la fibrosis quística se fijan a los glucopéptidos de la mucina y a las fracciones del esputo que contienen ADN, la existencia de la dornasa puede facilitar la acción bactericida de estos antibióticos.

La dornasa mejora la función pulmonar de los pacientes con una enfermedad ligera o moderada, con una capacidad vital forzada (CVF) $\geq 40\%$, pero su efecto es escaso o nulo cuando la CVF es $\leq 40\%$.

En general es bien tolerada, aunque puede ocasionar ronquera, laringitis y erupciones. La dosis que se recomienda en la actualidad es de 2,5 mg en inhalación diaria (con nebulizador y compresor), si bien algunos pacientes se benefician con dos inhalaciones por día.

7.2. Modulación farmacológica del transporte iónico

Puesto que existe un defecto fisiológico en la secreción de Cl^- regulada por AMPc y un exceso de actividad de la reabsorción de Na^+ y agua, se intenta activar el canal de Cl^- por otras vías alternativas y bloquear el canal de Na^+ (ENa^+C, v. cap. 3, apartado I, 3.1) que, al igual que el del túbulo contorneado distal del riñón, es sensible a la amilorida (v. cap. 47). Para que el efecto sea claro, es preciso asociar ambas estrategias.

Los canales de Cl^- del epitelio respiratorio en la fibrosis quística responden a nucleótidos trifosfatados administrados en aerosol, el **UTP** y el **ATP,** los cuales activan el receptor purinérgico P_2. La degradación de ATP en adenosina, que es broncoconstrictora, hace de él un fármaco poco apropiado, por lo que las principales pruebas clínicas se realizan con UTP.

La **amilorida** bloquea los canales de Na^+ e impide su reabsorción. Se ha ensayado su aplicación en forma de aerosol junto con UTP, demostrando su eficacia al incrementar el contenido de Na^+ en el esputo, reducir su viscosidad y mejorar el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, los estudios clínicos controlados no han demostrado su eficacia a largo plazo sobre la función pulmonar.

7.3. Terapia antiinfecciosa

El tratamiento de los brotes infecciosos depende del germen y de la edad del paciente a la que aparecen. En las infecciones por *S. aureus* como único germen, se administra cefalotina, nafcilina o ciprofloxacino, y como alternativa la vancomicina. En infecciones por *S. aureus* y *H. influenzae* combinados se utiliza la ticarcilina con ácido clavulánico junto con gentamicina; como alternativa está la nafcilina. En infecciones por *S. aureus* y *P. aeruginosa* combinados se usa la ticarcilina con ácido clavulánico más tobramicina o ciprofloxacino. En infecciones por *P. aeruginosa* sola, la recomendación es ticarcilina más tobramicina o ciprofloxacino, y otras alternativas son la ceftazidina, la piperacilina, el aztreonam, el imipenem y la amikacina.

Burkholderia (antiguamente, *Pseudomonas*) *cepacia* presenta una particular importancia por la virulencia con que puede atacar a los pacientes con fibrosis quística y la resistencia que desarrolla a colistina, aminoglucósidos y ciprofloxacino; en cambio, responde a la ceftazidima.

Se ha extendido el uso de nebulizadores con colistina, tobramicina o gentamicina para el tratamiento de pacientes infectados por *P. aeruginosa;* se recomienda su aplicación después de practicada la fisioterapia y aplicados los broncodilatadores, con el fin de asegurar la penetración del antibiótico y prevenir la broncoconstricción que puede ser ocasionada por la colistina.

7.4. Terapia génica

Los intentos de suministrar el gen *CFTR* han sido eficaces *in vitro* (cultivos de tejido) por cuanto llegan a corregir el defecto de secreción de Cl^-, pero encuentran grandes obstáculos *in vivo* para su aplicación directa, por ejemplo, por vía nasal, fundamentalmente debido a la dificultad de encontrar los vehículos adecuados (v. cap. 73, apartado II, 2.2).

7.5. Terapia broncodilatadora y antiinflamatoria

Como broncodilatadores que pueden controlar la frecuencia de crisis broncoconstrictoras se recurre a los **fármacos β-adrenérgicos** y a los **corticoides** por inhalación, y si es necesario, a la **teofilina** (v. cap. anterior). La terapia antiinflamatoria ha sido aplicada mediante corticoesteroides con escaso resultado. Se ha probado el antiinflamatorio no esteroideo **ibuprofeno** en niños; es conveniente controlar su concentración plasmática máxima que debe estar entre 50 y 100 µg/mL, por ser ese el intervalo en que se consigue la inhibición de la migración de neutrófilos. Está por confirmarse su eficacia real a largo plazo.

III. DISTRÉS RESPIRATORIO

1. Surfactante pulmonar

1.1. Características funcionales y químicas

El surfactante pulmonar es un complejo formado por lípidos y proteínas, sintetizado y almacenado por las células de tipo II del epitelio alveolar en forma de cuerpos lamelares, y es segregado en el líquido que tapiza el epitelio. Tiene como función reducir las fuerzas de la tensión superficial en la interfase aire-alvéolo, especialmente al final de la espiración, gracias a lo cual impide que los alvéolos, especialmente los pequeños, se colapsen durante la espiración y se produzcan graves atelectasias y edema. La carencia del surfactante en el pulmón inmaduro del niño prematuro origina el cuadro clínico grave denominado *distrés respiratorio*, marcado por el edema y el colapso de amplias áreas pulmonares a consecuencia de la intensa elevación de la tensión superficial.

El surfactante natural contiene el 80% de fosfolípidos, el 5% de lípidos neutros (triglicéridos) y el 12-15% de proteínas. De los fosfolípidos, el 60% está formado por compuestos de fosfatidilcolina saturada (en su inmensa mayoría, dipalmitoilfosfatidilcolina: 80%), el 25% por fosfatidilcolina no saturada y el 15% restante por fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol. Entre las proteínas hay tres específicas del surfactante: SP-A, SP-B y SP-C. La SP-A es una proteína glucosilada que está formada por monómeros de 28-36 kD que se agregan; contribuye a mejorar las propiedades biológicas del surfactante. Las proteínas SP-B y SP-C tienen 8 y 4 kD, respectivamente, son muy lipófilas y facilitan la adsorción y difusión del lípido para formar la monocapa de surfactante sobre la membrana alveolar.

Para uso clínico se emplean dos clases de surfactante: los obtenidos y preparados a partir de pulmón bovino o porcino y los sintéticos. Los de origen animal contienen una composición similar a la del natural, pero carecen de SP-A. Al bovino *(Survanta)*, tras su extracción con solventes orgánicos, se añade dipalmitoilfosfatidilcolina, ácido palmítico y triglicéridos; del porcino *(Curosurf)* se sustraen triglicéridos. En los sintéticos, la base es la dipalmitoilfosfatidilcolina, a la que se añade tiloxapol y hexadecanol (colfoscerilo y *Exosurf*) o se combina con fosfatidilglicerol en proporción 7:3 (ALEC).

1.2. Acciones del surfactante en el distrés respiratorio

El objetivo conseguido a largo plazo ha sido reducir tanto la mortalidad del niño prematuro como la aparición de complicaciones debidas al distrés, especialmente el neumotórax y el enfisema, y en menor grado la displasia pulmonar, así como otras no estrictamente pulmonares (hemorragia intraventricular).

El surfactante mejora la oxigenación, reduce la necesidad de ventilación pulmonar y la presión media que se debe aplicar. Iguala las fuerzas tensioactivas retráctiles que operan sobre los pequeños y grandes alvéolos, evitando de este modo que los primeros colapsen y los segundos se expandan en exceso y se rompan. Esta homogeneidad de inflación repercute en una ventilación más igualada y fisiológica, en un mejor intercambio de gases respiratorios y oxigenación del niño.

1.3. Propiedades farmacocinéticas

El surfactante es administrado de forma endotraqueal en forma de bolo introducido por un tubo endotraqueal, o bien por aerosol o en infusión continua. El surfactante exógeno es aclarado en su mayor parte por las células del epitelio alveolar y, en menor grado, por los macrófagos y las células epiteliales de los grandes bronquios. Las células alveolares de tipo II captan, procesan y vuelven a secretar la mayor parte del surfactante, en un proceso que se denomina *reciclado*. La semivida de la dipalmitoilfosfatidilcolina en el pulmón es de unas 45 h, la de la proteína A es de 9 h, y la del fosfatidilglicerol, de 31 h. La cantidad de surfactante disponible es proporcional a la dosis administrada.

Parte de lo administrado quizá no penetre adecuadamente o sea inactivado por fosfolipasas, proteasas o radicales libres de oxígeno. También es posible que una fracción de los componentes exógenos no se introduzcan en las vías metabólicas naturales del reciclado.

1.4. Reacciones adversas

No se han descrito reacciones especiales. Es difícil en una enfermedad tan grave detectar complicaciones que se deban al propio producto. Con el preparado sintético colfoscerilo se han descrito algunas hemorragias pulmonares (1-2%).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

En el distrés respiratorio del recién nacido se aplican de dos formas: como tratamiento, cuando aparecen signos clínicos, o como profiláctico, en toda situación de riesgo. La dosis habitual es de 100-200 mg/kg, suspendida en 3-5 mL de suero salino por kilo y administrada a lo largo de unos pocos segundos por vía endotraqueal en forma de bolo. Si a las 12 h la oxigenación es todavía mala, se pueden añadir otros 100 mg/kg. Como profiláctico se emplean 100-200 mg/kg dentro de los 10 primeros minutos después del nacimiento.

2. Óxido nítrico

Sus funciones fisiológicas y sus características farmacológicas están explicadas en el capítulo 21. Está autorizado su empleo en el distrés respiratorio del recién nacido de ≤ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica e hipertensión pulmonar, con el fin de incrementar la oxigenación. El óxido nítrico (NO) relaja los vasos pulmonares, por lo que reduce la resistencia vascular pulmonar sin afectar a la presión arterial sistémica, y reduce la poscarga del ventrículo derecho. De ese modo mejora la oxigenación al redistribuir el flujo pulmonar hacia las áreas pulmonares mejor ventila-

das y con un índice de ventilación/perfusión más favorable. Al ser inhalado, el óxico nítrico ejerce su acción vasodilatadora de manera selectiva en las áreas pulmonares ventiladas.

A su acción vasodilatadora, es posible que se sume su influencia sobre el desarrollo del edema merced al reclutamiento de vasos pulmonares, o por la reducción de la inflamación, efectos que contribuyen a mantener la integridad de la membrana alvéolo-capilar. Pero su acción sobre la inflamación es compleja y variable, ya que puede reducir la actividad de los neutrófilos y ocasionar acciones citotóxicas. Ejerce también una influencia variable sobre el propio surfactante, apreciándose tanto acciones convergentes como antagónicas sobre él. Posee una acción broncodilatadora directa.

Su administración exige todo el rigor de una unidad especializada, con atención a la dosificación que ha de ser muy individualizada. Hay una relación entre dosis y efecto pero, alcanzado el efecto máximo, dosis superiores emporan la oxigenación. Se crea tolerancia a los efectos beneficiosos, y a veces con rapidez, aumentando en cambio su toxicidad. Ha de administrarse una sola vez en un período máximo de duración de 5 días. La retirada del gas ha de ser paulatina, porque, si es brusca, provoca un fenómeno de rebote con hipertensión pulmonar e hipoxemia.

Si bien la utilización del óxido nítrico en el distrés respiratorio del recién nacido prematuro está autorizada, su eficacia en el del adulto es dudosa, ya que no ha mejorado la mortalidad a largo plazo.

IV. FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA RESPIRACIÓN

1. Concepto y objetivos

La estimulación de la actividad del centro respiratorio resulta necesaria en aquellas circunstancias en que el volumen minuto respiratorio no responda a las exigencias metabólicas del organismo, originándose una situación de hipercapnia, con hipoxia o sin ella. La hipoventilación puede deberse a una reducción primaria de la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial o a la incapacidad del aparato efector torácico para intercambiar adecuadamente oxígeno y anhídrido carbónico.

El fallo primario del centro respiratorio con frecuencia está originado por una causa tóxica; de hecho, muchos fármacos deprimen el centro respiratorio, bien a dosis terapéuticas o ligeramente superiores (opioides, hipnóticos o anestésicos), bien por sobredosificación. Pero existen cuadros clínicos en que el centro respiratorio muestra una perturbación funcional de causa desconocida, en general asociada a estados de sueño: apnea de sueño o síndrome de la apnea del recién nacido, que a veces ocasionan la muerte.

La insuficiencia del aparato torácico (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], obesidad extrema y otros cuadros de insuficiencia pulmonar o torácica) puede provocar un estado de agotamiento de la musculatura respiratoria que podría beneficiarse también del apoyo de una mayor actividad central.

La acción farmacológica estimulante está dirigida a activar el funcionamiento de las neuronas que forman el centro respiratorio, que puede hacerse mediante estimulación de la frecuencia respiratoria o del volumen corriente (amplitud) o de ambos parámetros. El resultado debe consistir en un aumento de la ventilación pulmonar y un descenso de la P_{CO_2}, pero un aumento exagerado de la frecuencia respiratoria podría acompañarse de una reducción del volumen corriente de tal grado que la ventilación disminuyera y la P_{CO_2} aumentara o no se modificara.

2. Estimulantes del centro respiratorio

2.1. Almitrina

La almitrina bismesilato es un derivado piperazínico que posee una alta capacidad para estimular los quimiorreceptores periféricos carotídeos y aórticos que activan selectivamente la función de las neuronas respiratorias.

Se afirma que no ejerce acción directa alguna sobre dichas neuronas, con lo cual no presenta el riesgo de la estimulación generalizada del sistema nervioso central (SNC); aunque este extremo es discutible, ciertamente el índice terapéutico es muy elevado.

En personas sanas, la administración oral o intravenosa estimula la ventilación de forma rápida, pero el aumento de oxígeno y la disminución de CO_2 restablecen la función respiratoria volviendo pronto las presiones de gases a sus valores normales. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la almitrina parece que actúa en una doble dirección: estimulando la ventilación por activación de quimiorreceptores y redistribuyendo la circulación pulmonar de manera que mejora la relación ventilación/perfusión; así se explica que disminuya la P_{CO_2} (consecuencia de la estimulación del centro respiratorio) y que aumente la P_{O_2} en un grado mayor que el que correspondería a la mera estimulación respiratoria. La acción circulatoria consiste en un incremento de la circulación pulmonar en áreas que estaban hipoperfundidas, como consecuencia de incrementos selectivos de la resistencia vascular.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ a las 2-3 h; tras administración prolongada durante 2-3 semanas, se aprecia un alargamiento de la semivida de eliminación.

Su acción se puede prolongar hasta 6 h, ya que la semivida es bastante elevada (unas 30 h en estudios con isótopos). La dosis por vía oral es de 100 mg cada 6 h; por vía intravenosa se puede administrar en infusión de 150-200 mg a lo largo de 24 h.

2.2. Metilxantinas

En el capítulo anterior se ha explicado el perfil farmacológico de este grupo de fármacos, especialmente de la teofilina. Dentro de su acción generalizada sobre el sistema nervioso central (SNC) se destaca en este caso su capacidad de estimular los centros bulbares y, entre ellos, el centro respiratorio. Se ha observado que la **teofilina** y la **cafeína** reducen el número de episodios de apnea en recién nacidos, especialmente los prematuros, y contrarrestan la depresión provocada por dosis moderadas de opioides. Se ha comprobado que la cafeína administrada en las apneas asociadas a la prematuridad reduce la tasa de displasia broncopulmonar a corto plazo; y a largo plazo, incrementa significativamente el número de niños que a los 18-21 meses no muestran signos de discapacidad del desarrollo (parálisis cerebral, retraso cognitivo), si bien no influyó sobre la tasa global de muerte, ceguera bilateral o pérdida grave de la audición, consecuencias todas ellas de la prematuridad. También puede reducir la fatiga muscular del diafragma en pacientes con EPOC, aunque la contribución de este efecto a la acción general de la teofilina en dichos pacientes debe ser pequeña.

En las apneas del recién nacido se emplea la cafeína a la dosis de carga de 20 mg/kg seguida de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día.

La teofilina se usa a la dosis de 5 mg/kg/día de forma que las concentraciones plasmásticas alcancen los 5-15 µg/mL.

2.3. Acetazolamida

Es un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica (v. cap. 47) que, al incrementar la pérdida urinaria de bicarbonato, produce acidosis. La reducción del pH puede explicar su acción estimuladora sobre la respiración; sin embargo, esta acción metabólica sistémica no explica la estimulación respiratoria que produce a los pocos minutos de su inyección. Es posible que se deba a una acción local circunscrita a los sistemas de transporte iónico en las cercanías de las neuronas respiratorias, originando una disminución local del pH con activación respiratoria.

La acetazolamida es útil en la hipoventilación que acompaña a cuadros de alcalosis hipoclorémica, por ejemplo, los producidos por diuréticos inhibidores de asa (v. cap. 47). Se emplea también para prevenir el *mal agudo de montaña,* que se caracteriza por la aparición de debilidad, sensación de falta de aire, vértigos y náuseas, y que si no se controla, puede progresar hacia el edema pulmonar y cerebral. Como profiláctica en estos casos, la acetazolamida se administra a la dosis de 500 mg cada noche, durante 5 noches consecutivas. Puede ser útil en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que, por haber estado sometidos a ventilación mecánica, tienen riesgo de desarrollar alcalosis por hiperventilación, lo que agravaría su hipofunción respiratoria.

3. Fármacos analépticos

Inicialmente fueron considerados fármacos restauradores de las constantes vitales circulatorias y respiratorias. En la actualidad, el concepto tiende a referirse a los fármacos capaces de estimular la función respiratoria por actuar sobre los centros nerviosos, con independencia de que puedan reactivar un estado de conciencia previamente deprimido o no.

Sin embargo, los fármacos analépticos no estimulan de forma exclusiva y selectiva el centro respiratorio, sino que su acción se generaliza a otras estructuras del SNC, por lo que pueden originar manifestaciones de diverso tipo cuyo máximo exponente es la sacudida muscular y la convulsión. La eficacia de un analéptico será tanto mayor cuanto mayor sea su selectividad por el centro respiratorio, es decir, cuanto mayor sea la relación entre la dosis convulsivante y la dosis estimulante de la respiración. No obstante, esta dosis es variable, ya que, en caso de que se trate de restaurar la función de un centro respiratorio previamente deprimido por fármacos, la dosis analéptica dependerá de la intensidad de la intoxicación depresora. Cuando la acción tóxica es intensa, la eficacia analéptica es muy escasa.

La utilización de analépticos se ha acompañado a menudo de fracasos, por insuficiencia en sus logros terapéuticos o por la instauración de manifestaciones tóxicas. Paralelamente, se han perfeccionado las técnicas de respiración artificial, respiración asistida, hemodiálisis para eliminar tóxicos, unidades de vigilancia intensiva, etc. Por ello, el recurso a los analépticos en las intoxicaciones es mínimo o nulo. Sin embargo, la insuficiencia respiratoria crónica y los síndromes apneicos antes mencionados continúan esperando un tratamiento de cómodo empleo y sin dependencia permanente de un equipo de apoyo respiratorio. Tienen interés casi exclusivamente histórico el **doxapram,** la **dimeflina,** la **niquetamida** y el **pentilenetetrazol** o cardiazol.

El pentilenetetrazol se comporta como antagonista de receptores $GABA_A$. De ahí que se esté estudiando su utilidad en situaciones marcadas por un predominio del tono GABA inhibidor cerebral, como pueden ser algunas caracterizadas por disfunción cognitiva.

4. Posibles perspectivas

El descubrimiento de neuropéptidos que regulan la actividad de las neuronas respiratorias invita a utilizar su manipulación para mejorar la función de dichas neuronas. Los péptidos opioides (v. caps. 25 y 26) posiblemente moderan la actividad, mientras que otros pueden ejercer una función estimuladora. Se ha especulado que en los síndromes caracterizados por la hipofunción del centro respiratorio existiría una hiperactividad de los sistemas peptídicos depresores, que, por lo tanto, podría ser contrarrestada con sustancias antagonistas. En este sentido, se ha estudiado con detenimiento la acción respiratoria del antagonista opioide **naloxona** (v. cap. 26, apartado VI), administrada a pacientes con EPOC para activar su respiración, a prematuros con síndrome apneico o a enfermos con hipoactividad respiratoria de otras características. No se ha podido demostrar su eficacia clínica de un modo claro y constante. En esta afirmación no se incluye, lógicamente, la excelente estimulación respiratoria que la naloxona produce en los enfermos con depresión respiratoria provocada por sobredosificación con opioides (v. cap. 26, apartado II, 3), con excepción de la buprenorfina que responde mal a la naloxona, por lo que resulta preciso utilizar, en caso de sobredosificación, fármacos activadores directos de la función respiratoria (p. ej., doxapram).

BIBLIOGRAFÍA

Abelda SM, Viewrodt R, Zuckerman JB. Gene therapy for lung disease: hype or hope? Ann Intern Med. 2000;132:649-60.

Banerjee D, Stableforth D. The treatment of respiratory Pseudomonas infections in cystic fibrosis. What drug and which way? Drugs. 2000;60: 1053-64.

Barnes PJ. The problem of cough and development of new antitussives. Pulmon Pharmacol Ther. 2007;20:416-22.

Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. Drugs. 1994;48:894-906.

Coote JH. Pharmacological control of altitude sickness. Trends Pharmacol Sci. 1991;12:450-5.

Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. Ginebra: WHO; 1970.

Galko BM, Rebuck AS. Therapeutic use of respiratory stimulants: an overview of newer developments. Drugs. 1985;30:475-81.

García S, Adriá M, Barranco M, Agustí-Vidal A, Picado C, Marín A. Variaciones en la viscosidad del esputo en pacientes de EPOC. Farmacoterapia. 1986;3:52-6.

Griffiths MJD, Evan TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Eng J Med. 2005;353:2683-95.

Hallman M, Merritt TA, Bry K. The fate of exogenous surfactant in neonates with respiratory distress syndrome. Clin Pharmacokinet. 1994;26:215-32.

Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med. 1993;328:861-8.

Lee MG, Undem BJ. Basic mechanisms of cough: current understanding and remaining questions. Lung. 2008;186(Suppl.1):10-6.

McLeod RL, Correll CC, Jia Y, Anthes JC. TRPV1 antagonists as potential antitussive drugs. Lung. 2008;186(Suppl.1):59-65.

Pavia D. Effects of pharmacologic agents on the clearance of airway secretions. Sem Resp Med. 1984;5:345-53.

Phipps RJ. Production of airway secretions. Sem Resp Med. 1984;5:314-8.

Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1996;335:179-88.

Richardson PS, Phipps RJ. The anatomy, physiology and pathology of tracheobronchial mucus secretion and the use of expectorant drugs in human disease. Pharmacol Ther B. 1978;3:441-79.
Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. N Eng J Med. 2007;357:1893-902.
Tonelli MR, Aitken ML. New and emerging therapies for pulmonary complications of cystic fibrosis. Drugs. 2001;61:1379-85.
Wagner JA, Chao AC, Gardner P. Molecular strategies for therapy of cystic fibrosis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995;35:257-76.
Wiseman L, Bryson HM. Porcine-derived lung surfactant: a review of the therapeutic efficacy and clinical tolerability of a natural surfactant preparation in neonatal respiratory distress syndrome. Drugs. 1994;48:386-403.
Wong SC, Ward JW. Analeptics. Pharmacol Ther B. 1977;3:123-65.

SECCIÓN VII

Aparato digestivo

43 Farmacología de la motilidad gastrointestinal

44 Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva

43 Farmacología de la motilidad gastrointestinal

J. Flórez y J.V. Esplugues

I. NEUROTRANSMISIÓN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

La regulación nerviosa de la función gastrointestinal se caracteriza por un elevado grado de autonomía. Aunque recibe la influencia del sistema nervioso autónomo, presenta características muy especiales que la separan claramente de la regulación en otros órganos. Estas características son: *a)* la existencia de un sistema nervioso entérico (SNE) virtualmente independiente del control nervioso central; *b)* la existencia de gran número de neuronas intrínsecas (10^7 a 10^8); *c)* la enorme diversidad de tipos neuronales y de neurotransmisores, especialmente neuropéptidos, y *d)* la frecuencia con que una misma neurona contiene dos o más cotransmisores (v. cap. 13). De esta manera, este sistema controla la motilidad, las secreciones exocrina y endocrina, y la microcirculación del tubo digestivo, e interviene en la regulación de sus procesos inmunológicos e inflamatorios.

El SNE mantiene una clara relación y comunicación con el sistema nervioso central (SNC) a través de las neuronas aferentes y eferentes del sistema simpático y parasimpático, por lo que el SNC puede regular y controlar la actividad del SNE; pero buena parte de la actividad ordinaria del aparato digestivo es realizada bajo el control casi exclusivo del SNE.

1. Organización funcional del sistema nervioso entérico

Las neuronas del SNE se agrupan en pequeños ganglios conectados entre sí por haces de fibras nerviosas que forman el plexo mientérico de Auerbach y el submucoso de Meissner (fig. 43-1). El plexo mientérico se extiende a todo lo largo del intestino, proporcionando inervación motora a las capas musculares longitudinal y circular, e inervación secretomotora a las células de la mucosa, pero también emite sus proyecciones a los ganglios de la submucosa, a los ganglios entéricos de la vesícula biliar y al páncreas, y a los ganglios simpáticos que se encuentran en el tracto gastrointestinal. Este plexo mientérico se encuentra también en la porción de músculo estriado del esófago donde inerva la placa motriz, valiéndose del óxido nítrico (NO) como transmisor inhibidor.

El plexo submucoso presenta su máximo desarrollo en el intestino delgado, donde desempeña un papel importante en el control de la secreción. Además de inervar el epitelio glandular, las neuronas inervan la *muscularis mucosae,* las células endocrinas intestinales y los vasos de la submucosa. En la vesícula, los conductos cístico y colédoco, y el páncreas existe también un plexo ganglionar similar al submucoso.

En los ganglios se encuentran las células fuertemente adheridas unas a otras, los nervios y las terminaciones nerviosas aferentes, y abundantes células gliales que se asemejan a los astrocitos del SNC. Las neuronas se han clasificado de diversas maneras, pero básicamente se distinguen dos: las de tipo I, que poseen muchos procesos en forma de bastón y una única prolongación larga y fina, y las de tipo II, que son multipolares y presentan muchas y largas prolongaciones.

Se han descrito numerosísimos neurotransmisores en el SNE: aminas, aminoácidos, purinas, gases (NO) y péptidos. Con frecuencia, dos o más se encuentran colocalizados en una misma neurona, pero sólo se conoce con certeza la función de unos pocos; de la misma manera, neuronas que realizan funciones distintas pueden utilizar el mismo transmisor.

Al igual que en el sistema nervioso somático periférico, se distinguen las neuronas aferentes intrínsecas, las interneuronas y las motoneuronas. Las aferentes forman el brazo sensorial de todo reflejo motor y secretor; son de tipo II y se encuentran tanto en el plexo submucoso como en el mioentérico. Presentan de manera característica una fase muy visible de posthiperpolarización que inhibe toda posible ulterior excitación. Todas ellas son de naturaleza colinérgica, con o sin sustancia P. Las interneuronas se encuentran entre la aferente primaria y la eferente motora o secretora; sus proyecciones se dirigen hacia arriba (proyección ascendente u oral) o hacia abajo (proyección descendente o anal). Forman redes polisinápticas a lo largo del intestino, constituyendo la base de la propagación de las ondas peristálticas. Son diversos los neurotransmisores que pueden poseer, pero no siempre se conoce su función fisiológica. Las neuronas motoras son de tipo I, de carácter excitador o inhibidor. Las de carácter excitador proyectan localmente u oralmente al músculo circular, siendo sus principales neurotransmisores la acetilcolina y la sustancia P. Las inhibidoras del músculo circular proyectan en sentido caudal y contienen polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y NO. Por último, el SNE contiene neuronas que generan integradamente patrones motóricos que condicionan toda una amplia variedad de actividades motoras.

El reflejo peristáltico básico es el resultado de una serie de reflejos locales, cada uno de los cuales consiste en una primera contracción del músculo intestinal por encima de un estímulo intraluminal, seguida de la relajación del músculo por debajo del estímulo. El estímulo de la mucosa o la distensión mecánica de la luz intestinal hace liberar 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual dispara la actividad de neuronas aferentes intrínsecas. Por encima del sitio donde está el estímulo, estas neuronas activan a interneuronas colinérgicas, las cuales, a su vez, estimulan a neuronas motoras excitadoras que poseen acetilcolina o sustancia P, provocando así la contracción de la capa de músculo circular que está por encima del estímulo. Simultáneamente, por debajo del sitio del estímulo, las interneuronas colinérgicas descendentes activan neuronas motoras inhibidoras que contienen NO, VIP o trifosfato de adenosina (ATP) y producen relajación. El resultado de estas fuerzas es la propulsión del contenido intestinal en dirección anterógrada; conforme el bolo avanza, desencadena sucesivos reflejos.

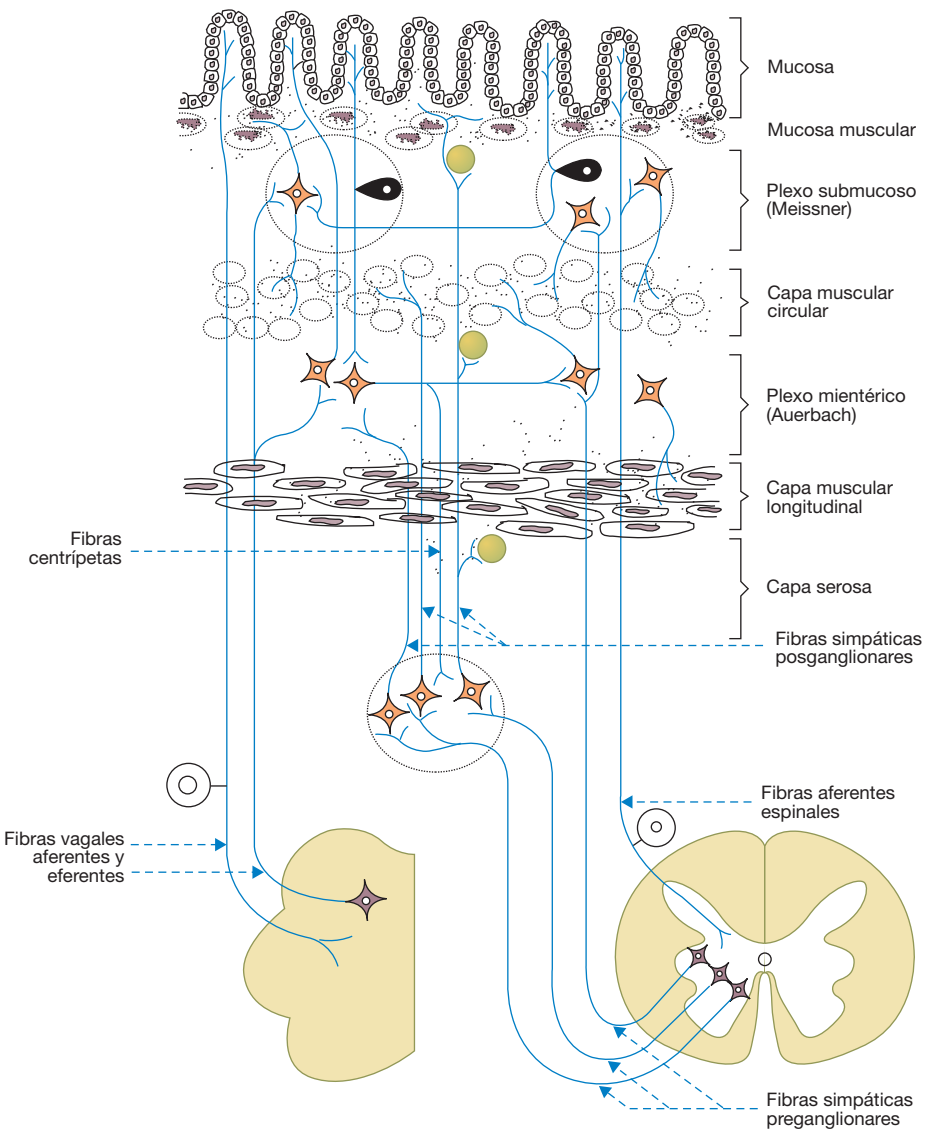


Figura 43-1. Inervación intrínseca y extrínseca de la pared del tubo digestivo. (Según Schofield, con autorización.)

2. Relación con el sistema nervioso central

A pesar de su autonomía, el SNE está conectado con el SNC tanto en sentido aferente como eferente. Existen neuronas aferentes primarias que proyectan a lo largo de los nervios vago (parasimpático) y esplácnicos (simpático). Los somas de las fibras vagales se encuentran en el ganglio nudoso. Las terminaciones vagales que se encuentran en las capas de músculo liso responden a estímulos de distensión mecánica y tienen umbral bajo; otras son sensibles a las concentraciones intraluminales de nutrientes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos de cadena larga) o a una gran variedad de estímulos químicos y mecánicos. Algunos de estos estímulos actúan sobre las terminaciones sensoriales vagales valiéndose de células endocrinas de la mucosa que liberan sus neurotransmisores; es el caso, por ejemplo, de las células enterocromafines que contienen 5-HT y que, bajo la influencia de estímulos químicos, liberan la 5-HT y ésta, activando un receptor 5-HT_3 situado en las terminaciones de las aferentes primarias vagales, emitirá los estímulos que terminarán en los centros del vómito situados en el tronco cerebral.

Las neuronas aferentes primarias del esplácnico tienen sus terminaciones en la pared intestinal y sus somas celulares en los ganglios raquídeos. Estas neuronas son de carácter nociceptivo, por lo que intervienen para transmitir los estímulos dolorosos del tracto gastrointestinal. Son de naturaleza multimodal y responden a los estímulos de gran intensidad, tanto mecánicos como térmicos o químicos, con capacidad de lesionar el tejido. Muchas de estas neuronas contienen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), otras contienen sustancia P u otros péptidos que participan en la nocicepción visceral. Pero las neuronas aferentes primarias esplácnicas no sólo transfieren la sensación visceral sino que, en ocasiones, también actúan directamente sobre sistemas efectores gastrointestinales próximos, mediante reflejos axónicos que utilizan vías nerviosas bifurcantes, de forma que la activación de una rama sensorial aferente del reflejo, en lugar de proyectarse hacia el soma ganglionar, se bifurca

hacia la colateral y progresa ahora en sentido eferente liberando neurotransmisores que ejercerán localmente su acción. Estos reflejos axónicos son responsables, por ejemplo, de la vasodilatación submucosa, secreción duodenal de bicarbonato y desgranulación de mastocitos.

Las vías eferentes parasimpáticas son fibras del vago, que controlan las funciones motora y secretora del tracto gastrointestinal alto, y las del nervio sacro que regulan las funciones del colon distal y del recto. Las neuronas preganglionares son, evidentemente, colinérgicas y la acetilcolina liberada actúa sobre receptores nicotínicos y muscarínicos. Estas neuronas conectan abundantemente con las del plexo mientérico en el tracto gastrointestinal superior, colon distal y ano/recto, mientras que lo hacen sólo sobre pequeños grupos neuronales en el intestino delgado y el colon proximal. Las fibras simpáticas son posganglionares y sus somas se localizan en los ganglios prevertebrales; inervan neuronas que contienen VIP, cuya función es estimular células secretoras, terminaciones colinérgicas presinápticas, vasos sanguíneos de la submucosa y esfínteres gastrointestinales. No existen neuronas adrenérgicas en los plexos entéricos.

3. Sistemas de neurotransmisión

Aceptada la existencia de un esquema organizativo homogéneo, las redes ganglionares de los plexos difieren en cada localización segmentaria por su riqueza neuronal y sináptica y por la distribución proporcional de los diversos neuromoduladores.

La transmisión neuroquímica en los cuerpos celulares de las neuronas entéricas se realiza por mecanismos sinápticos rápidos y lentos. Los potenciales sinápticos rápidos duran menos de 50 ms, mientras que los lentos duran varios segundos. Estos sucesos sinápticos pueden ser *potenciales excitadores postsinápticos* (EPSP) rápidos y lentos, y *potenciales inhibidores postsinápticos* (IPSP) rápidos y lentos. Además, existe la *inhibición presináptica,* otra forma de transmisión neuroquímica que tiene lugar en las sinapsis tanto rápidas como lentas.

3.1. Neuroaminas

La inervación colinérgica es abundante. Además de las aferencias extrínsecas vagales, el 50% de las neuronas del plexo submucoso y el 20% de las del mientérico contienen *acetilcolina,* a menudo en asociación con otros cotransmisores (v. cap. 13). La transmisión intraganglionar mediante EPSP rápidos es, en su mayor parte, de carácter nicotínico; a nivel efector es muscarínico. La transmisión colinérgica es modulada ampliamente, bien por influencias que llegan al soma de la neurona colinérgica, bien por aferencias que contactan presinápticamente en la terminación colinérgica, donde al parecer existen, por lo menos, dos tipos de receptores: muscarínicos y adrenérgicos (principalmente α_2).

La *5-HT* es uno de los mediadores más abundantes de la pared gastrointestinal, en donde ejerce acciones decisivas sobre la motilidad y la secreción gastrointestinal. Por una parte, se encuentra en una población de neuronas mientéricas unipolares (Dogiel de tipo 1), cuyo largo cilindroeje proyecta aboralmente hacia otras neuronas del plexo mientérico y penetra también en el plexo submucoso. Las fibras muestran varicosidades y pueden liberar 5-HT en varios elementos ganglionares a lo largo de su recorrido. Por otra parte, la 5-HT se encuentra en las células enterocromafines que tapizan la mucosa intestinal, las cuales la secretan en respuesta a muy diversos estímulos mecánicos y químicos: el bolo alimenticio, agonistas de diversos neurotransmisores, agentes químicos (p. ej., toxinas bacterianas, fármacos citostáticos). Esta 5-HT desencadena el reflejo peristáltico al estimular neuronas sensoriales intrínsecas en el plexo mientérico (a través de receptores 5-HT_4) así como terminaciones sensoriales del vago y de neuronas sensoriales espinales (por receptores 5-HT_3). Además, la estimulación de las neuronas aferentes intrínsecas de la submucosa activa reflejos secretomotores que favorecen la secreción.

Por último, se aprecian receptores 5-HT en otras neuronas del SNE con capacidad, excitadora (5-HT_3 y 5-HT_4) o inhibidora (5-HT_{1A}). Algunos de ellos se encuentran como heterorreceptores presinápticos en las terminaciones nerviosas de otros neurotransmisores en donde facilitan su liberación: el 5-HT_1 está presente en el *fundus* gástrico, en donde provoca liberación de NO y reduce el tono del músculo liso. La estimulación de 5-HT_4 de neuronas excitadoras motoras favorece la liberación de acetilcolina y facilitará el peristaltismo; y tanto la activación de 5-HT_2 como de 5-HT_4 facilita la transmisión de señales intercelulares. Todo este conjunto de acciones de la 5-HT la convierten en un neurotransmisor clave; y aunque ello ha dado pie a la elaboración de grupos farmacológicos de gran valor terapéutico, no siempre se acierta dada la acción compleja y multiforme.

La *noradrenalina* es fundamentalmente de origen extrínseco, se encuentra en fibras que proceden de neuronas de los ganglios simpáticos paravertebrales y terminan en la periferia de los plexos. Allí ejercen un control inhibidor que se localiza preferentemente a nivel presináptico mediante sinapsis axoaxónicas y se ejecuta tanto sobre sinapsis rápidas como lentas. Por lo tanto, debe actuar sobre neuronas colinérgicas y serotonérgicas. Esta acción inhibidora se realiza preferentemente mediante activación de α_2-adrenoceptores. Sin embargo, la acción adrenérgica es más compleja, dependiendo del segmento gastrointestinal que se estudie. Basándose en técnicas de aplicación exógena de diversos agonistas y antagonistas adrenérgicos, se admite que se puede producir relajación por estímulo de receptores α_2 presinápticos y β_1 postsinápticos, pero a determinadas concentraciones también se consigue contracción por estimulación de receptores α_1 y α_2 postsinápticos. La diversa densidad y localización de estos receptores a lo largo de los distintos tramos, desde el esófago hasta el colon, influye en la variabilidad de la respuesta.

La acción de la *dopamina* en el tracto gastrointestinal suscitó interés porque se pensó inicialmente que la acción procinética de algunos fármacos se debía al bloqueo de receptores dopaminérgicos; esta visión está superada. La dopamina exógena produce con frecuencia inhibición de la motilidad en diversos segmentos del tracto gastrointestinal, pero no existen neuronas dopaminérgicas en los plexos entéricos.

3.2. Neuropéptidos y otros neurotransmisores

La *sustancia P* y otros péptidos del mismo grupo de las taquicininas tienen carácter excitador. Se encuentran en células multipolares (Dogiel de los tipos 2 y 3) de los ganglios mientéricos y submucosos, con proyecciones muy cortas y circunscritas prácticamente a su propio ganglio o al más próximo. Al parecer son responsables de EPSP lentos tanto en el plexo mientérico como en el submucoso. Pero, además, la sustancia P se encuentra en las terminaciones aferentes sensoriales del vago que, desde la pared intestinal, alcanzan el núcleo del tracto solitario y el área postrema en el bulbo raquídeo, en donde activan receptores NK_1.

Los *péptidos opioides* dinorfina, met-encefalina y leu-encefalina ejercen tres acciones neuromusculares distintas en el intestino. La primera consiste en la contracción directa de células musculares gástricas e intestinales de la capa circular. *In vivo* se traduce en un aumento inicial, breve, de la presión intraluminal. Las otras dos son de carácter neurógeno y consisten en una acción inhibidora del tono general inhibidor mediado por otras neuronas peptídicas, y en una acción inhi-

bidora sobre la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas del músculo longitudinal. Pueden ser responsables de la aparición de IPSP lentos.

El *péptido intestinal vasoactivo* y su péptido homólogo ejercen una actividad relajadora generalizada sobre el músculo liso circular del intestino. Relajan también el estómago, la vesícula biliar y todos los esfínteres. Esta acción relajadora al parecer depende de la activación de la adenilil ciclasa y de hecho es potenciada por inhibidores de la fosfodiesterasa.

La *colecistocinina* (CCK-8) provoca contracción muscular. En el músculo liso circular de la vesícula biliar y en el *fundus* gástrico ejerce una acción tanto directa como indirecta, por estimulación del sistema colinérgico; de hecho, su aplicación en las neuronas mientéricas produce EPSP lentos.

La *bombesina,* que sólo proyecta a la capa muscular circular, produce contracción directa e indirecta. La *somatostatina,* en cambio, ejerce su acción inhibidora sobre otras neuronas, en especial las colinérgicas. La *motilina* es un péptido sintetizado en células de carácter endocrino en la mucosa del intestino delgado alto; es liberada y ejerce acción endocrina al pasar a la sangre y actuar sobre receptores específicos, estimulando la motilidad del esófago, el estómago, la vesícula biliar, el intestino delgado, el íleon y el colon.

El *óxido nítrico* se encuentra representado ampliamente en neuronas eferentes con función motora de carácter inhibidor, que participan en la relajación refleja del esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. De hecho, en la especie humana su ausencia se relaciona con diversas enfermedades: acalasia, estenosis hipertrófica del píloro y enfermedad de Hirschsprung.

II. FÁRMACOS PROCINÉTICOS

Son fármacos capaces de mejorar el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora. Además, el objetivo fundamental de estos fármacos es aliviar los síntomas digestivos supuestamente debidos a las alteraciones de la actividad motora. Estos fármacos no han demostrado un beneficio selectivo para una alteración concreta de la motilidad o un síntoma determinado. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos de la motilidad. Estas alteraciones incluyen desde la enfermedad por reflujo gastroesofágico hasta la gastroparesia, el estreñimiento asociado al síndrome del intestino irritable, procesos de seudoobstrucción intestinal y todo el amplio espectro de las alteraciones de la motilidad digestiva.

A. BENZAMIDAS SUSTITUIDAS

Las benzamidas son fármacos derivados de la O-metoxibenzamida y la procainamida, cuya utilización en la terapéutica procinética y anticinética se inició con la aparición de la metoclopramida. La explicación de sus efectos fundamentales ha ido variando conforme se ha progresado en el conocimiento de las bases neuroquímicas de la motilidad gastrointestinal; de este modo se ha evolucionado desde la hipótesis antidopaminérgica hasta la hipótesis proserotonérgica. Pero cada benzamida posee su propia singularidad de acción, que exige su explicación diferenciada. Pueden dividirse en dos grupos: *a)* con actividad antidopaminérgica: metoclopramida y cleboprida, y *b)* sin actividad antidopaminérgica: cisaprida y cinitaprida (fig. 43-2 y tabla 43-1).

1. Metoclopramida

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La metoclopramida favorece la transmisión colinérgica en el músculo liso de la pared gastrointestinal al facilitar la li-

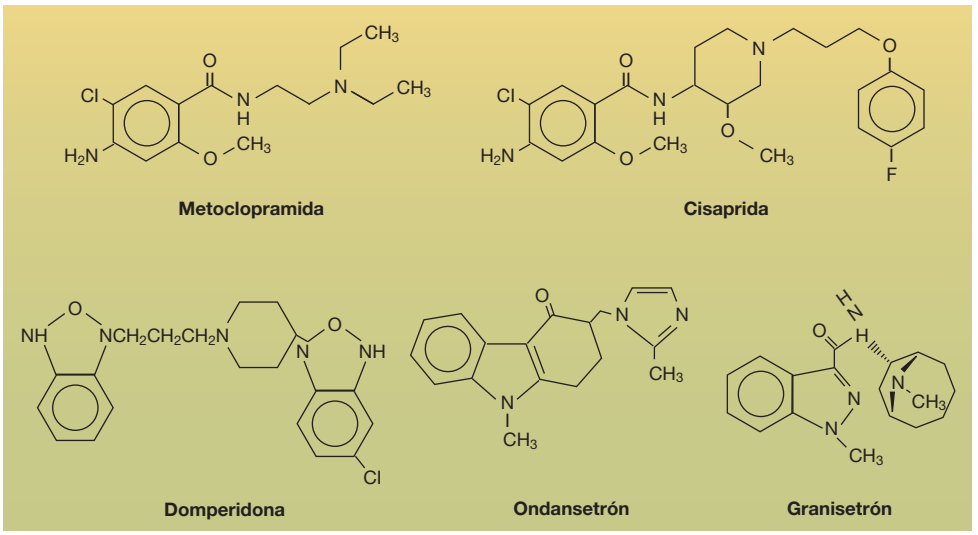


Figura 43-2. Fármacos procinéticos y antieméticos.

Tabla 43-1. Perfil farmacológico de fármacos procinéticos y antieméticos

Fármaco	Antagonismo 5-HT_3	Agonismo 5-HT_4	Antagonismo D_2
Cinitaprida	–	+ + +	+
Cisaprida	+	+ + +	–
Cleboprida	+ (a dosis altas)	+ +	+ + +
Granisetrón	+ + +	–	–
Metoclopramida	+ (a dosis altas)	+	+ + +
Ondansetrón	+ +	–	–
Tropisetrón	+ +	Antagonista	–

beración de acetilcolina en el plexo mientérico. Como consecuencia, aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, así como el tono y la amplitud de las contracciones del estómago, relaja el esfínter pilórico y aumenta la peristalsis; reduce el tono muscular basal del duodeno y de ese modo facilita el vaciado gástrico de sólidos y líquidos. Estos efectos son observados tanto en condiciones normales como en situaciones de gastroparesia. La actividad procinética de la metoclopramida es antagonizada por la atropina, pero no por la vagotomía, lo que demuestra que su acción tiene lugar a la altura del propio plexo mientérico y no a un nivel superior en el SNC.

El mecanismo de acción de la metoclopramida ha sido muy debatido. Demostrada su capacidad de antagonizar los receptores D_2 en el SNC y en sistemas periféricos, y a la vista de la acción inhibidora de la dopamina sobre la motilidad gastrointestinal, se propuso que la acción procinética sería consecuencia de la actividad antidopaminérgica, pero el papel fisiológico de la dopamina en el SNE es muy dudoso y no existe correlación alguna entre la intensidad de la actividad anti-D_2 y la de la actividad procinética. En cambio, la identificación de receptores 5-HT y el esclarecimiento de su papel a nivel gastrointestinal arroja nueva luz. Los receptores 5-HT_4 están situados preferentemente en terminaciones presinápticas y su activación está seguida de liberación de acetilcolina. Las benzamidas se caracterizan por comportarse como agonistas 5-HT_4, existiendo una buena relación entre actividad procinética y agonismo 5-HT_4. En este grupo encaja la acción de la metoclopramida, si bien su potencia como agonista 5-HT_4 es inferior a la de otras benzamidas como la cisaprida (tabla 43-1).

En relación con los receptores 5-HT_3, están también presentes en el plexo mientérico, especialmente en: *a)* terminaciones aferentes del vago y de los plexos, de forma que su activación provoca fenómenos sensoriales de diverso carácter, incluida la sensación dolorosa, reflejos motóricos locales y respuestas reflejas complejas, incluido el vómito; *b)* el soma de neuronas inhibidoras de neuronas colinérgicas, por lo que el antagonismo de estos receptores facilitará también la actividad colinérgica. La metoclopramida posee también actividad antagonista 5-HT_3 (tabla 43-1), aunque su potencia es inferior a la del ondansetrón y congéneres (v. más adelante); esta acción anti-5-HT_3 contribuye tanto a la acción procinética derivada de la activación 5-HT_4, como a la acción antiemética en la que también interviene la acción central anti-D_2, objetivable frente a vómitos de diversas etiologías (v. apartado IV).

La acción anti-D_2 en el SNC es limitada, por ello carece de acción neuroléptica y antipsicótica (v. cap. 31), si bien es capaz de provocar aumento de la secreción de prolactina en la hipófisis, facilitar la producción de movimientos anormales por bloqueo dopaminérgico en el neostriado y restringir la activación del centro del vómito por bloqueo en la zona quimiorreceptora del centro del vómito (en el área postrema).

1.2. Características farmacocinéticas

La metoclopramida se absorbe casi por completo por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-2 h, pero su biodisponibilidad es muy variable, del 32-98% debido a su metabolismo presistémico. Se distribuye ampliamente con un V_D de 2,2 a 3,4 l/kg, se une a proteínas pobremente (40%) y se metaboliza extensamente, siendo excretada por orina de forma activa en el 20%. El aclaramiento total plasmático es de 4-7 l/kg. La semivida es de 2,5 a 5 h (media de 4,5 h), similar en niños y adultos, pero si existe insuficiencia renal, aumenta hasta 14 h. Pasa a la leche materna, pero las concentraciones alcanzadas en el niño al parecer son muy pequeñas.

1.3. Reacciones adversas

Los efectos secundarios que limitan el uso de la metoclopramida se deben a sus efectos en el SNC. Estos efectos se presentan en el 10-20% de los pacientes, su gravedad varía desde la leve ansiedad, depresión, nerviosismo e insomnio hasta síntomas más incapacitantes con marcada ansiedad, confusión, desorientación y alucinaciones. La acción antidopaminérgica ocasiona manifestaciones extrapiramidales. Las agudas pueden manifestarse en forma de acatisia, que aparece poco después de haber iniciado el tratamiento y cede al suspender la medicación, pero en niños son más frecuentes las distonías con trismo, tortícolis, espasmo facial, opistótonos o crisis oculógiras, que ceden con anticolinérgicos centrales o con diazepam. El parkinsonismo es más frecuente en los ancianos sometidos a tratamientos prolongados: se ha descrito también la aparición de discinesia tardía. Puede producir hiperprolactinemia, con galactorrea, ginecomastia y amenorrea. En pacientes con feocromocitoma puede desencadenar crisis hipertensoras. Ocasionalmente puede ocasionar diarrea. No parece que sea teratógena.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis por vía oral en el adulto es de 10-20 mg cada 8 h, administrada antes de las comidas. Por vía parenteral es preferible no rebasar los 10 mg en cada dosis, que puede repetir-

se cada 6-8 h. En los vómitos por citotóxicos muy emetizantes, las dosis serán mayores. En los niños, la dosis máxima diaria no debe superar a los 0,5 µg/kg/día; las dosis recomendadas son las siguientes: hasta 1 año de edad, 1 mg dos veces al día; 1-3 años, 1 mg 2-3 veces al día; 3-5 años, 2 mg 2-3 veces al día, y 5-9 años, 2,5 mg tres veces al día.

Por su actividad procinética, la metoclopramida se emplea en trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal alto. Facilita el vaciado gástrico en la gastroparesia diabética cuando se emplea de forma crónica por vía oral a dosis de 30-60 mg/día (divididas en tres tomas), así como en la paresia posvagotomía; la que acompaña al ataque agudo de migraña puede tratarse con una dosis de 10 mg por vía intravenosa, pues la vía oral suele ser muy poco útil, y lo mismo sucede en la gastroparesia posquirúrgica. Su acción aguda es útil también cuando hay que practicar una intervención quirúrgica con urgencia y se sospecha que hay contenido gástrico, o en el parto cuando la mujer ha estado sometida a tratamiento con opioides. Por vía intravenosa a dosis de 10 mg (de 1 a 5 mg en niños entre 2-3 y 12 años) facilita el diagnóstico radiológico al acelerar el tránsito del contraste opaco y relajar la pared duodenal.

El aumento del tono del esfínter esofágico inferior no siempre es apreciable, especialmente si hay enfermedad previa, pero la facilitación del vaciado gástrico puede contribuir a reducir el reflujo gastroesofágico.

Diversos síntomas inespecíficos relacionados con trastornos funcionales digestivos (dispepsias) suelen tratarse con metoclopramida de manera convencional; sin embargo, los estudios suelen ser poco o mal controlados, sin que se tenga una opinión convencida de su eficacia. En cuanto a la utilización en náuseas y vómitos de diversa etiología, véase la sección correspondiente de este capítulo.

2. Cleboprida

La cleboprida comparte muchas de las acciones de la metoclopramida, incluida la acción antidopaminérgica central, si bien es más potente que la metoclopramida. Su semivida es de unas 5 h. Las aplicaciones terapéuticas y las reacciones adversas son también similares. Por vía oral, la dosis es de 0,5 mg, 3-4 veces al día en adultos; en niños, 0,2 mg/kg/día para lactantes y 0,2 mg, tres veces al día en niños de 6-12 años.

3. Cinitaprida

La cinitaprida es una 5-nitrobenzamida que posee débil actividad anti-D_2 e intensa acción agonista 5-HT_4. Su potencia como procinético es superior a la de la metoclopramida. Como carece de actividad antagonista 5-HT_3, no es antiemética.

Su biodisponibilidad por vía oral es del 50-60%; es metabolizada por CYP3A4 y en menor grado por CYP2C8, pero su eliminación principal es por vía renal (cerca del 70%), en dos fases: en la primera la semivida de eliminación es de 3-5 h, en la segunda de 17 h. Puede acumularse en la insuficiencia renal, incluida la del anciano. La dosis oral en adultos es de 1 mg tres veces al día, administrado 15 min antes de las comidas. Puede producir ligera sedación y somnolencia, y sólo a dosis altas o si hay acumulación puede provocar reacciones extrapiramidales.

4. Cisaprida

Es una piperidinilbenzamida (fig. 43-2) que carece de actividad de bloqueo D_2 y tiene una fuerte acción agonista en los receptores 5-HT_4 ubicados en el plexo mientérico, tanto en el tracto gastrointestinal alto (esófago, estómago y duodeno) como bajo (intestino delgado y grueso). En consecuencia, muestra una acción procinética generalizada más potente y más prolongada que la de la metoclopramida, con la ventaja de no ejercer efectos centrales derivados del bloqueo D_2. Como su actividad anti-5-HT_3 es muy débil, carece de acción antiemética (tabla 43-1). La cisaprida acelera el vaciado gástrico de sólidos y líquidos en pacientes con gastroparesia idiopática. Este efecto, unido al aumento de la presión en el esfínter esofágico inferior y de la peristalsis esofágica, consigue reducir el reflujo gastroesofágico. La mejoría de la motilidad antroduodenal y de su coordinación mejora algunos de los síntomas dispépticos posprandiales en pacientes con gastroparesia o con seudoobstrucción intestinal crónica. Reduce igualmente el tiempo de tránsito en el intestino delgado y grueso en pacientes con trastornos de la actividad propulsiva, incluidos los que presentan neuropatía diabética, tetraplejía y estreñimiento de diverso carácter. Al no afectar al sistema dopaminérgico central, no produce reacciones distónicas ni aumenta la liberación de prolactina. Pese a sus buenas cualidades terapéuticas, la gravedad de algunos efectos secundarios en determinados pacientes (v. más adelante) obligó a las agencias nacionales del medicamento a retirar su adquisición y restringirla a casos muy especiales bajo el título de «diagnóstico hospitalario».

Se absorbe por vía oral casi por completo, pero su biodisponibilidad es del 40-50% debido al metabolismo presistémico y la rectal es del 20-25%; el $t_{máx}$ es de 1-2 h. El volumen de distribución es de 2,4 L/kg, se une a proteínas plasmáticas en el 98% y su semivida es de 7 a 10 h en adultos sanos, de 13 h en ancianos y de 18 h en cirróticos. Pasa muy poco a la leche y no se dispone de datos sobre su paso a través de la placenta. Es metabolizada en el 90% en el hígado, fundamentalmente por el sistema P450 (isoenzima CYP3A4). El metabolismo de la cisaprida puede ser inhibido por la cimetidina, el omeprazol, los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina), los antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol), la fluoxetina, la quinidina y el diltiazem; por lo tanto, estos fármacos pueden incrementar la toxicidad del fármaco (v. más adelante). El metabolismo es inducido por la rifampicina, carbamazepina, corticoides, fenobarbital y fenitoína. Es excretada por la orina de forma intacta sólo en el 0,2%. No es extraída por el proceso de hemodiálisis.

Las reacciones adversas más frecuentes se deben al aumento de la motilidad intestinal: borborigmos, dolor abdominal, heces blandas y diarrea (4%) que a veces obliga a suspender el tratamiento. Ocasionalmente se han descrito cefalea y mareo. Más infrecuente, pero más preocupante, es la aparición de arritmias cardíacas graves e incluso mortales por presentación de QT prolongado o de *torsades de pointes*. Esto ocurre en casos de sobredosificación o por aumento de concentración plasmática provocada por fármacos inhibidores de su metabolismo, o en pacientes con arritmias previas o que toman antiarrítmicos (amiodarona).

Cobran particular interés las posibles graves interacciones con los fármacos que inhiben su metabolismo, señalados en el apartado anterior. A su vez, la cisaprida puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes orales acenocumarol y warfarina, reduciendo la coagulabilidad sanguínea. Por su capacidad de acelerar el tránsito gástrico, la cisaprida puede aumentar la velocidad de absorción de los antihistamínicos H_2, anticoagulantes orales, morfina, ciclosporina y diazepam, reduciendo el tiempo de latencia o aumentando su acción.

Las indicaciones aprobadas en los adultos son: los trastornos graves de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, seudoobstrucción intestinal) en pacientes que no toleren o no respondan a otras medidas terapéuticas. En los niños: cuadros graves de reflujo gastroesofágico en los que hayan fracasado otras intervenciones terapéuticas. La dosis es de 10 mg, administrados tres veces al día unos 30 min antes de cada comida. Si hay reflujo nocturno, puede administrarse una cuarta dosis al acostarse. Si es necesario, se pueden asociar antisecretores. Cuando el tratamiento se prolonga durante meses, a veces aparecen recaídas. También puede ser útil en pacientes con trastornos de la motilidad del colon y con estreñimiento crónico (5-10 mg tres veces al día o 20 mg dos veces al día), idiopático o provocado por fármacos. En niños con reflujo gastroesofágico, la dosis es de 0,2-0,3 mg/kg, 3-4 veces al día. En casos de insuficiencia renal o hepática, se deben reducir las dosis en el 50%.

La cisaprida está contraindicada cuando existen antecedentes de prolongación del intervalo Q-T o arritmia ventricular, insuficiencia renal, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas no corregidas, insuficiencia respiratoria y tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo Q-T (algunos antiarrítmicos, neurolépticos fenotiazínicos, antidepresivos imipramínicos, ciertos antihistamínicos).

5. Otros fármacos serotonérgicos

El **tegaserod** es un agonista parcial 5-HT_4 que posee ciertas peculiaridades. Es un derivado amino-guanidina indol cuya acción procinética se expresa sobre todo en el colon, y que posee cierta actividad inhibidora de la sensibilidad visceral. Estas propiedades apuntan a su posible utilidad para el tratamiento del *síndrome de intestino irritable* en la variante que cursa con estreñimiento, pero su eficacia, realmente débil, sólo se ha demostrado en mujeres. Se absorbe con rapidez pero tiene una biodisponibilidad sólo del 10%; parte es metabolizada por el ácido del estómago, seguida de oxidación y glucuronidación; dos tercios de la dosis oral se eliminan sin modificar por las heces. La $t_{1/2}$ es de unas 11 h. La dosis es de 6 mg, dos veces al día. Puede producir diarrea leve.

B. FÁRMACOS ANTIDOPAMINÉRGICOS

En este grupo se incluyen las ortopramidas metoclopramida y cleboprida, ya descritas, y la domperidona.

1. Domperidona

Es un derivado benzoimidazólico relacionado con las butirofenonas (fig. 43-2), que son fármacos neurolépticos (v. cap. 31). Su acción fundamental es el bloqueo de receptores D_2, pero, al no atravesar la barrera hematoencefálica, esta acción se limita a los tejidos periféricos y a estructuras del SNC que, como el área postrema y la eminencia media, se encuentran al margen de la barrera hematoencefálica. Por este motivo destaca su actividad antiemética y su capacidad de aumentar la secreción de prolactina en la hipófisis. Carece de actividad agonista 5-HT_4, por lo que su acción procinética, aunque demostrable, es moderada e inconstante, lo cual se comprende a la vista de la pobre relación que existe entre bloqueo D_2 y actividad procinética. De hecho, la domperidona no facilita la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico, acción que al parecer depende de la actividad agonista 5-HT_4. Sus efectos en el tratamiento del reflujo gastroesofágico o de las gastroparesias son moderados.

Aunque la absorción por vía oral es buena, su biodisponibilidad es del 15-20%, debido al intenso metabolismo presistémico. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina y lipoproteínas) en el 90-92% y tiene una semivida de unas 8 h. No se excreta por el riñón.

La dosis oral en adultos es de 10-20 mg cada 8 h, tomada 15-20 min antes de las comidas. En los niños, 2,5 mg (1-3 años) o 5 mg (5-7 años) tres veces al día. Por vía rectal, 60 mg 2-4 veces al día en adultos; en niños, 30 mg tres veces al día (4-7 años), dos veces al día (1-3 años) y 10 mg tres veces al día en menores de 1 año.

Las reacciones adversas, cuando se administra por vía oral, son escasas; de forma ocasional puede aparecer sequedad de boca, sed, cefalea, nerviosismo, diarrea y picor. El aumento de prolactina puede ocasionar galactorrea en las mujeres y, de forma excepcional, ginecomastia. Nunca se debe administrar por vía intravenosa porque puede originar graves disritmias y convulsiones. No suele producir síntomas distónicos ni extrapiramidales.

En cuanto a su utilización como fármaco antiemético, véase la correspondiente sección de este capítulo.

C. AGONISTAS COLINÉRGICOS

Los fármacos colinérgicos remedan los efectos de la acetilcolina, y se dividen en dos categorías: *a)* agentes de acción directa, que son análogos estructurales de la acetilcolina capaces de interactuar con sus receptores, y *b)* agentes de acción indirecta. Estos últimos pueden actuar inhibiendo la colinesterasa, con lo que impiden la metabolización de la acetilcolina liberada endógenamente, o aumentando la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas. Tanto los colinomiméticos como los inhibidores de la colinesterasa producen importantes efectos sistémicos indeseables y, en ocasiones, deben administrarse por vía parenteral. Ello les hace poco apropiados para tratamientos crónicos de pacientes ambulatorios.

1. Betanecol

Es un éster de colina con acción directa sobre los receptores muscarínicos y, al contrario que otros análogos de la acetilcolina, con escaso o ningún efecto sobre los receptores nicotínicos (v. cap. 13). Su acción es totalmente antagonizada por la atropina y no es degradado por la colinesterasa. Sus efectos se producen fundamentalmente so-

bre los tractos gastrointestinal y urinario, mientras que su acción sobre el sistema cardiovascular es poco importante. En consecuencia, en el tracto gastrointestinal el betanecol aumenta la peristalsis esofágica, la presión en reposo del esfínter esofágico inferior y la secreción pancreática y gastrointestinal; de hecho aumenta la secreción tanto ácida como alcalina, por lo que, aunque aumente la secreción de jugo gástrico, el pH gástrico no disminuye de forma significativa. En el tracto urinario, el betanecol contrae el detrusor vesical, reduce la capacidad de la vejiga y aumenta la peristalsis ureteral.

La absorción por vía oral es escasa, pero no existen datos directos sobre sus propiedades farmacocinéticas. Tras administración oral, su efecto aparece hacia los 30 min y alcanza el máximo entre los 60 y los 90 min.

El betanecol es útil en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico al aumentar la presión de reposo del esfínter esofágico inferior e incrementar la amplitud y velocidad de las contracciones esofágicas, dando lugar a una mejoría del aclaramiento esofágico. Además, al aumentar la salivación, mejora la capacidad tamponante del ácido. Puede ser útil también en pacientes con atonía y retención gástrica posvagotomía y en pacientes diabéticos con gastroparesia. La dosis recomendada es de 25 mg, 3-4 veces al día, administrándola con las comidas.

Sus reacciones adversas lo hacen poco útil para la práctica clínica diaria. Los más frecuentes derivan de su efecto parasimpático: sialorrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sensación de tensión en la vejiga urinaria, sofocación, bradicardia y visión borrosa por dificultad para la acomodación. El fármaco está contraindicado en el embarazo.

2. Neostigmina

Es una amina cuaternaria que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas del plexo mientérico. De esta forma, la neostigmina y otros inhibidores de la colinesterasa, como el edrofonio, aumentan la actividad motora entérica, acelerando tanto el vaciado gástrico como el tránsito gastrointestinal. A veces llegan a producir cólicos abdominales.

La inhibición generalizada de la acetil colinesterasa provoca facilitación de la contracción del músculo esquelético, aumento del tono de la fibra muscular lisa en la pupila y vejiga urinaria, aumento de la secreción de las glándulas inervadas por fibras colinérgicas posganglionares (glándulas lagrimales, intestinales y bronquiales), y reducción de la frecuencia cardíaca (v. cap. 13). De ahí derivan sus principales efectos secundarios que pueden limitar el uso de la neostigmina. Los más frecuentemente citados son náuseas, vómitos, cólicos abdominales, salivación, lagrimeo, diarrea, sudación, hipotensión y micción espontánea. Dosis muy altas llegan a producir parálisis de la musculatura esquelética.

La neostigmina se absorbe pobremente por vía oral, con una biodisponibilidad del 1-2%; se alcanzan las concentraciones máximas entre 1 y 2 h después de la administración, o más tarde si se ingiere con comida. La semivida plasmática es de alrededor de 1 h. Los efectos aparecen unos 10-30 min tras inyección subcutánea, y 30-60 min tras administración oral; duran 2-4 h. Es hidrolizada abundantemente por esterasas, pero también es excretada por el riñón en su forma original, de modo que en caso de insuficiencia renal, la semivida aumenta. No pasa a la leche ni atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica.

En el íleo paralítico postoperatorio se emplea a la dosis de 0,5 mg por vía subcutánea, previo sondaje rectal para facilitar la expulsión de gases. No se debe administrar si hay obstrucción intestinal o vesical, peritonitis y si la disfunción intestinal es consecuencia de un proceso inflamatorio.

D. OTROS PROCINÉTICOS

1. Agonistas de la motilina

La motilina es un péptido intestinal involucrado en la regulación de la actividad motora interdigestiva (v. apartado I, 3.2). Sus niveles en sangre aumentan cíclicamente en relación con el inicio de la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo. Como procinético, la motilina se ha utilizado de forma experimental. Existen sustancias capaces de provocar la liberación de motilina o de actuar sobre sus receptores, provocando un importante estímulo de la actividad motora intestinal.

Desde su inicial utilización como agente antimicrobiano, la **eritromicina** se ha asociado con efectos secundarios a nivel digestivo del tipo de náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. Inicialmente, estos efectos se atribuyeron a una actividad irritativa local y a la capacidad antibiótica para producir cambios en la flora intestinal. Sin embargo, se ha demostrado que la eritromicina tiene un efecto directo sobre la motilidad intestinal. En efecto, la eritromicina y otros macrólidos (azitromicina, claritromicina, etc.) provocan la aparición temprana de la fase III del complejo motor migratorio, a dosis insuficientes para producir efecto antibiótico. Hay datos que indican que la eritromicina actúa como agonista directo de los receptores de la motilina y no como liberador de motilina, tal y como se había especulado en un principio. Este efecto es específico de la especie y dependiente de la dosis.

La eritromicina, administrada durante el período posprandial inmediato a dosis de 200 mg por vía intravenosa, provoca fuertes contracciones que comienzan en el antro y progresan hasta el íleon terminal, y se acompañan de una mejor coordinación antroduodenal. Esto se traduce en la aceleración del vaciado gástrico. Estos efectos se han utilizado con éxito en el tratamiento de alteraciones de la motilidad antroduodenal, como la gastroparesia diabética o posquirúrgica. La eritromicina incrementa también la presión del esfínter esofágico inferior en pacientes con reflujo gastroesofágico; este efecto puede deberse a un incremento de la actividad colinérgica. La utilización oral de la eritromicina produce taquifilaxis, lo que al parecer no ocurre con la administración por vía intravenosa.

2. Antagonistas de la colecistocinina

La CCK, un octapéptido intestinal con funciones neurotransmisoras y hormonales, actúa como potente estimulador de la contracción vesicular y relajador del esfínter de Oddi (v. apartado I, 3.2). La administración exógena de CCK estimula las contracciones fásicas y tónicas del píloro y suprime las ondas antrales y duodenales, produciendo enlentecimiento del vaciado gástrico en la especie humana. Estos hallazgos se han utilizado como base para el estudio de la acción de antagonistas de la CCK sobre el vaciado gástrico. La **devazepida** y la **loxiglumida** son antagonistas específicos de la CCK, actúan sobre los receptores de la CCK del SNE y de las células musculares lisas del tubo digestivo. Su efecto en el vaciado gástrico es controvertido; este hecho, junto con la predisposición a desarrollar litiasis biliar, los hacen poco útiles en la práctica clínica.

3. Antagonistas opioides

En los plexos mioentéricos existen numerosas neuronas de naturaleza opioide. La morfina aumenta la frecuencia y amplitud de las con-

tracciones segmentarias ocasionales. Estas contracciones, no propulsivas, son similares a las que se producen durante la fase III del complejo motor migratorio. Esto da lugar a una inhibición del vaciado gástrico y un enlentecimiento del tránsito intestinal que da lugar al estreñimiento.

La **naloxona,** un antagonista opioide específico con variable afinidad por los distintos receptores opioides (v. cap. 26), mejora el estreñimiento, tanto cuando está provocado por sustancias opioides como cuando es idiopático. Aunque la naloxona es pobremente absorbida por vía oral, la respuesta motora tras administración oral es tan buena como tras administración parenteral. Esto sugiere que el efecto de la naloxona depende de su efecto local sobre los receptores opioides específicos del plexo mientérico y otras células neuronales y endocrinas de la pared intestinal. Asimismo, hay datos que indican que la naloxona puede acelerar el vaciado gástrico en pacientes con gastroparesia idiopática.

Se necesitan más estudios clínicos para determinar la utilidad que la naloxona y otros antagonistas específicos de los receptores opioides, como la naltrexona, pueden tener en el tratamiento del estreñimiento y otras alteraciones específicas de la motilidad intestinal.

4. Trimebutina y fedotozina

Al igual que la motilina y la eritromicina, la trimebutina es capaz de inducir complejos motores migratorios y se ha mostrado eficaz para mejorar los síntomas dispépticos relacionados con la estasis gástrica; de hecho, se ha empleado como coadyuvante en radiología para acelerar el tránsito píloro-duodenal. Por su acción anticolinérgica puede aliviar espasmos intestinales. La fedotozina, químicamente relacionada con la trimebutina, ha demostrado mayor poder estimulante de la actividad motora gastrointestinal. En animales produce un potente efecto estimulante a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, con fuertes contracciones en el antro y fases III de larga duración que se inician en el duodeno y emigran hacia el yeyuno. Estas acciones, al parecer, están mediadas por los receptores opioides κ localizados en los nervios entéricos.

5. Análogos de la somatostatina

La somatostatina es un polipéptido de 14 aminoácidos ampliamente distribuido por todo el organismo y especialmente en el tubo digestivo, donde es segregada por las células δ del sistema APUD. Su aplicación con finalidad terapéutica se ha visto dificultada por su corta semivida (90 s), que obliga a utilizar perfusión continua. Sus análogos conservan su misma actividad pero presentan mayor supervivencia: **octreótida, vapreótida** (v. cap. 49). El efecto de estos fármacos sobre la motilidad gastrointestinal permanece oscuro. Algunos autores encuentran que la somatostatina retarda el vaciado gástrico. Sin embargo, recientes trabajos realizados con octreótida indican un efecto estimulante de la motilidad intestinal, tanto en personas sanas en las que es capaz de aumentar la frecuencia de los complejos motores migratorios, como en pacientes con gastroparesia idiopática o seudoobstrucción intestinal, de origen neurógeno, que es capaz de provocar los complejos migratorios sin aumentar la concentración de motilina en plasma. La octeótida puede reducir los síntomas de disfunción motora intestinal al inhibir vías aferentes que median la percepción intestinal. El papel que esta familia de fármacos puede desempeñar en el control de la enfermedad motora digestiva se deberá determinar en los próximos años.

III. FÁRMACOS ANTICINÉTICOS

Dentro de la abigarrada sintomatología digestiva, aparecen cuadros espásticos, alternantes a veces con episodios diarreicos, que forman parte de síndromes cuya patogenia no está bien establecida. Destaca entre ellos *el síndrome de colon irritable*. Se recurre con frecuencia a fármacos de eficacia como mínimo dudosa, en un intento de controlar los síntomas: la frecuencia de deposiciones, el dolor.

1. Antagonistas colinérgicos y espasmolíticos

Los anticolinérgicos son de carácter antimuscarínico. Conforman dos grupos:

a) Con estructura terciaria: los alcaloides naturales **atropina** y **escopolamina,** y los sintéticos **trimebutina** y **diciclo verina** (diciclomina). Puesto que atraviesan la barrera hematoencefálica, la sobredosificación origina el característico cuadro neurológico (v. cap. 15).

b) Con estructura cuaternaria: los derivados de los alcaloides naturales **bromuro de butilescopolamina, metilbromuro de homatropina, bromuro de metilescopolamina, metilbromuro de octatropina,** y los sintéticos **otilonio** y **pinaverio** que pueden, además, reducir el movimiento de calcio y antagonizar receptores NK_2. No atraviesan la barrera hematoencefálica, pero poseen mayor actividad de bloqueo ganglionar cuyas consecuencias se aprecian sobre todo en caso de intoxicación.

Con frecuencia se emplean estos fármacos en combinación con otros, principalmente los analgésicos metamizol y propifenazona, en dosis muy variables según la vía de administración, o el antidiarreico opiáceo loperamida (v. apartado V, D, 1.2). Provocan los efectos secundarios característicos de los anticolinérgicos que pueden hacerlos intolerables.

Como espasmolíticos no anticolinérgicos, de acción directa sobre fibra muscular lisa, se encuentran la **papaverina** y la **mebeverina.** Son fármacos que relajan la fibra muscular lisa de la pared gastrointestinal por un mecanismo directo, es decir, no mediado por receptores de transmisores actualmente conocidos. Es posible que actúen intracelularmente, interfiriendo alguno de los procesos moleculares relacionados con calcio, necesarios para producir la contracción muscular. Por ello, su actividad inhibidora es amplia, sea cual fuere el estímulo desencadenante de la contracción o el espasmo, y por consiguiente más intensa que la de los fármacos estrictamente anticolinérgicos.

El fármaco prototipo es la **papaverina,** cuya acción miorrelajante descrita en el capítulo 41 no se limita al tubo digestivo, sino que aparece en otros zonas: vías urinarias y vasos sanguíneos. Los principales compuestos espasmolíticos, relacionados o no estructuralmente con la papaverina, se indican en la tabla 43-2. Lo más frecuente, sin embargo, es que se encuentren en fórmulas asociadas a anticolinérgicos y analgésicos para utilización en dolores de tipo cólico, tanto digestivos como de otra localización.

Las aplicaciones más frecuentes son los dolores de tipo espástico y cólico: gástrico, intestinal, biliar, renal y uterino. Pero su utilidad real en muchos casos es cuestionable. Dada la diversidad de asociaciones medicamentosas (tabla 43-2) y la variedad de dosis de cada fármaco en cada preparado según la vía de administración, es preciso consi-

Tabla 43-2. Fármacos anticolinérgicos y espasmolíticos presentes en los principales productos farmacéuticos españoles con fines espasmolíticos y antidiarreicos

Fármaco	Presente
Anticolinérgicos	
Atropina	Abdominol (+ propifenazona + cafeína)
	Atropina
	Protector (+ loperamida)
Butilescopolamina, bromuro	Buscapina
	Buscapina *compositum* (+ metamizol)
	Nolotil *compositum* (+ metamizol)
Diciclovérina (diciclomina)	Colchimax (+ colchicina)
Metilescopolamina, bromuro	Psico Blocán (+ clordiazepóxido)
Otilonio, bromuro	Spasmoctyl
Pinaverio, bromuro	Eldicet
Espasmolíticos	
Mebeverina	Duspatalín
Papaverina	Analgilasa (+ cafeína, codeína, paracetamol)
Trimebutina	Sulmetín-papaverina (rectal: atropina, Mg, propifenazona IM: + Mg, procainamida)
	Polibutín
	Proctolog (+ ruscogeninas)

derar cuidadosamente la dosis y el ritmo de administración. El riesgo de hipotensión será tanto mayor cuanto más elevada sea la dosis y más rápido el modo de administración.

2. Antagonistas 5-HT$_3$

Como se verá más adelante, los antagonistas 5-HT$_3$ destacan por su acción antiemética. Sin embargo, puede ir acompañada de una reducción generalizada de la contractilidad gastrointestinal y del tránsito en el colon. El **alosetrón** es un potente antagonista capaz de reducir ligeramente el dolor abdominal, el número de defecaciones, la consistencia de las heces y la urgencia defecatoria. Su indicación, pues, será el colon irritable que cursa con diarrea. Retirado del mercado en Estados Unidos por provocar colitis isquémica, fue readmitido con restricción de uso. Se absorbe bien por vía oral y su acción se prolonga hasta 10 h a pesar de que su semivida de eliminación es de 1,5 h. Es metabolizado por CYP. La administración se inicia con 1 mg al día durante 4 semanas y se prosigue con 1 mg dos veces al día. En modelos experimentales se están analizando otros antagonistas más potentes, como son el **cilansetrón** y el **ramosetrón.**

3. Inhibidores de la discinesia esofágica

Existe un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por alteraciones primarias de la motilidad esofágica. En la *acalasia* coincide la ausencia de actividad peristáltica del cuerpo del esófago con un incremento del tono del esfínter esofágico que impide su apertura plena al paso del bolo alimenticio; en el *espasmo esofágico* difuso hay aumento en el número de contracciones no peristálticas, y en otros cuadros resumidos en el denominado «síndrome del esófago irritable». Un síntoma que puede producir preocupación es el dolor torácico, que exige un diagnóstico diferencial con los de origen cardíaco; se aprecia un incremento en la intensidad o en la duración de las contracciones esofágicas; todos estos cuadros hipercinéticos o discinéticos representan una perturbación, a veces grave, en el paso del alimento hacia el estómago. La terapia puede ser mecánica, quirúrgica o farmacológica, según los casos. Dentro de la terapia farmacológica, de muy limitada eficacia, se utilizan los inhibidores que se comentan a continuación.

El **dinitrato de isosorbida,** 5 mg por vía sublingual, reduce la presión del esfínter esofágico inferior, por lo que puede ser útil en la acalasia. La **nitroglicerina** sublingual y los **nitratos** de acción mantenida son parcialmente útiles en el espasmo esofágico difuso que no cursa con reflejo.

Los antagonistas del calcio **nifedipino** y el **diltiazem:** el nifedipino sublingual reduce la presión basal del esfínter esofágico inferior y la amplitud de la onda esofágica tanto en la acalasia como en otros trastornos distónicos del segmento muscular liso del esófago. Los efectos son de duración breve, por lo que el nifedipino ha de administrarse 30 min antes de las comidas, 10-30 mg. El diltiazem reduce también la peristalsis esofágica, es de acción más prolongada que el nifedipino y produce nuevos efectos secundarios, pero en conjunto parece menos eficaz.

IV. FARMACOLOGÍA DEL VÓMITO

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Naturaleza y mecanismo del vómito

El vómito es un complejo proceso de naturaleza preferentemente refleja, en el que intervienen los siguientes componentes: *a)* la actividad de los músculos respiratorios que, al contraerse de manera peculiar, originan cambios de presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal; *b)* la actividad del tracto gastrointestinal, cuya función motora (tono y peristalsis) se modifica radicalmente, y *c)* la actividad vegetativa, que con frecuencia acompaña en forma de sudoración, salivación, vasoconstricción cutánea, dilatación pupilar, hiposecreción y cambios en la frecuencia cardíaca.

El vómito surge como respuesta a estímulos de localización y naturaleza muy variadas (v. más adelante). Para coordinar esta respuesta tan compleja se precisa la actuación de un núcleo integrador: *el centro del vómito.* Éste se sitúa bilateralmente en la formación reticular del bulbo raquídeo (fig. 43-3), en posición ventral y lateral con respecto al tracto solitario y próximo a otros núcleos que han de participar en algún momento de la respuesta emética: centro respiratorio, vasomotor, salivatorio, etc. Más que un centro propiamente dicho, es proba-

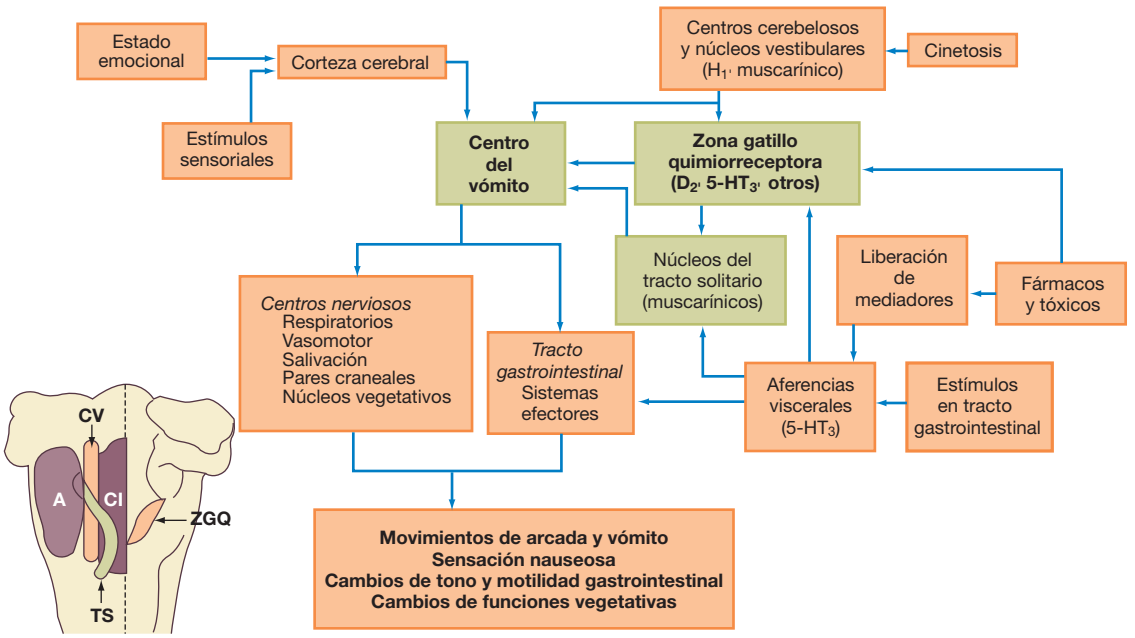


Figura 43-3. Esquema de los mecanismos inductores del vómito y del proceso emetizante. En el *recuadro,* esquema del centro del vómito (CV) y sus relaciones con la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), conjunto de neuronas inspiratorias (CI), centro cuya excitación provoca movimientos de arcada (A) y tracto solitario (TS).

ble que se trate de un sistema que regule las complejas interacciones existentes entre la formación reticular parvicelular, el núcleo del tracto solitario y los núcleos somáticos y vegetativos que coordinan la respuesta emética.

En el proceso del vómito es preciso distinguir la náusea, la arcada y el vómito propiamente dicho. La *náusea* es una sensación subjetiva intensamente desagradable, a menudo acompañada de hipersalivación, sudor, palidez, cambios cardiovasculares, mareo y otros signos de alteración vegetativa. Las *arcadas* son movimientos no expulsivos en los que predomina la contracción más o menos rítmica de músculos inspiratorios, tanto los intercostales externos como el diafragma, por lo general con la glotis cerrada. En consecuencia, se crea una presión negativa intratorácica que opera como bomba succionante del contenido intragástrico hacia el compartimento esofágico; el propio *fundus* gástrico es desplazado hacia arriba, llegando a sobrepasar a veces el hiato diafragmático. El *vómito* propiamente dicho constituye la etapa expulsiva en que predomina la contracción intensa y sinérgica de los músculos abdominales, responsables del intenso aumento de la presión intraabdominal; el diafragma permanece contraído, aunque es empujado hacia arriba. En consecuencia, se ejerce una intensa presión sobre el contenido gastroesofágico que provoca su expulsión al exterior.

No es imprescindible que las arcadas precedan al vómito, porque existen vómitos «en escopeta» en los que la expulsión sobreviene sin aviso previo. Igualmente, hay náuseas y arcadas que no están seguidas de vómito.

En la actividad motórica del tubo digestivo hay que destacar, por una parte, la relajación intensa de la porción fúndica del estómago, bien visible incluso en la fase de náuseas, y la profunda perturbación de la secuencia normal de potenciales de acción y contracciones de la pared, tanto en el antro gástrico como en el duodeno y el yeyuno. Esta perturbación se manifiesta en la inversión de la dirección de propagación de las ondas de despolarización y contracción, que en lugar de ir en dirección anal lo hacen en dirección oral. Diversas sustancias emetizantes provocan estos cambios que coinciden con los de la fase de arcadas y de vómito expulsivo. Así pues, parece apropiado que sea el propio centro del vómito el que provoque las modificaciones del control motórico del tubo digestivo, de forma simultánea a la inducción de cambios en la musculatura voluntaria, si bien no se descarta que algunos agentes emetizantes puedan alterar directamente la actividad de los plexos mientéricos.

2. Influencias emetizantes

Estímulos muy variados desencadenan el vómito (fig. 43-3). Unos, de carácter químico o mecánico, activan terminaciones sensoriales localizadas en diversos órganos, tanto intraabdominales como extraabdominales: distensión de vísceras, infecciones e inflamaciones, cuadros tóxicos o irritativos, etc. Los impulsos son conducidos por fibras aferentes parasimpáticas (vago) y simpáticas (p. ej., esplácnicos) y alcanzan en su mayoría el núcleo del tracto solitario; las neuronas de este núcleo proyectan al bulbo ventrolateral donde se encuentran los circuitos premotores y motores que son críticos para provocar la respuesta integrada del vómito, y al núcleo motor dorsal del vago. Otras fibras llegan al área postrema y de ésta al sistema del vómito, bien directamente o por las proyecciones de esta área al núcleo del tracto solitario. También los estímulos dolorosos de gran intensidad pueden provocar vómito.

Dentro del SNC, diversos núcleos y áreas pueden ser estimulados e influir posteriormente sobre el centro del vómito. Los núcleos vestibulares son activados por movimientos circulares y longitudinales originando la *cinetosis* o el mareo por movimiento (o del espacio). La enfermedad vestibular que cursa con *vértigos* también puede provo-

car vómitos por mecanismos explicados en el apartado B, 2. Son también origen de impulsos emetizantes los núcleos cerebelosos, las estructuras subcorticales, las áreas corticales relacionadas con órganos de los sentidos (olfato, gusto y visión) o las de otra naturaleza que contribuyen a condicionar los factores psicológicos del vómito. La sensibilidad varía según los individuos e, incluso, en un mismo individuo según múltiples factores (hormonales, psicológicos, etc.). Existen asimismo factores de condicionamiento en relación con experiencias pasadas que pueden facilitar la producción de náuseas y vómitos; esto se aprecia cada vez con mayor frecuencia en las tandas de medicación antineoplásica, en las que aparecen episodios de vómito horas antes de iniciarse la administración del antineoplásico.

Numerosas sustancias químicas, incluidos ciertos neurotransmisores y fármacos, producen también vómito. Esta acción emetizante puede deberse a la estimulación a diversos niveles: *a)* sobre el propio centro del vómito; *b)* por acción directa sobre terminaciones nerviosas vegetativas ubicadas mayoritariamente en la mucosa del tubo digestivo; *c)* por liberación de neurotransmisores que activan después a dichas terminaciones, y *d)* por activación de una región quimiosensible situada en el tronco cerebral que, a su vez, activa el centro del vómito. La importancia de esta última región es muy alta para explicar la actividad emetizante y antiemética de muchos fármacos, por lo que su actividad se analiza a continuación.

3. Zona «gatillo» quimiorreceptora del área postrema

En la porción lateral de cada *área postrema* del suelo del IV ventrículo se encuentra una zona quimiorreceptora cuya activación inducida por sustancias de naturaleza química muy diversa provoca vómito (fig. 43-3): por esta razón se le ha denominado zona «gatillo» quimiorreceptora (ZGQ) *(chemoreceptor trigger zone)*.

El área postrema carece de barrera hematoencefálica (v. cap. 4), por lo que sus estructuras nerviosas (terminaciones, neuronas y glía) son fácilmente accesibles a muchos compuestos químicos que no difundirían a través de barreras lipídicas. En las neuronas del área postrema se han identificado numerosos neurotransmisores situados en terminaciones y en somas (noradrenalina, acetilcolina, 5-HT, sustancia P, péptidos opioides). Recibe abundantes aferencias vagales y proyecta en gran parte al núcleo del tracto solitario que está subyacente a ella, concretamente al subnúcleo gelatinoso, y a los núcleos parabraquiales. Se ha afirmado que la zona quimiorreceptora es también un elemento integrante de la vía que provoca el cuadro de las cinetosis; incluso se ha propuesto la existencia de un factor endógeno que, liberado en estructuras nerviosas activadas durante el movimiento, pasaría al líquido cefalorraquídeo y activaría la zona quimiorreceptora, pero no se ha identificado dicha sustancia y se ha comprobado que animales con lesión completa del área postrema continúan respondiendo con vómitos a estímulos cinetósicos.

La identificación de una parte del área postrema como estructura quimiorreceptora ligada específicamente al centro del vómito deriva de un doble hecho: *a)* la aplicación selectiva de ciertas sustancias a dicha zona provoca el vómito, y *b)* la lesión de la zona suprime el vómito provocado por estímulos químicos, pero no los causados por otro tipo de estímulos.

Ocasionan vómito por estimulación de la ZGQ los activadores de receptores dopaminérgicos: apomorfina, levodopa (al convertirse en dopamina), bromocriptina y demás derivados ergóticos. Otros fármacos activadores del área postrema son los fármacos opioides, los glucósidos digitálicos, la teofilina, los salicilatos, numerosas toxinas, diversos neuropéptidos (angiotensina II, vasopresina, VIP, sustancia P, TRH, neurotensina, gastrina y péptidos opioides) y la inmensa mayoría de los fármacos antineoplásicos. Finalmente, hay sustancias como los alcaloides del *Veratrum* que activan el centro del vómito por estimulación del ganglio nodoso.

Muchos otros fármacos pueden producir molestias digestivas, entre las que predominan los cuadros nauseosos e incluso los vómitos; se trata entonces de fenómenos locales por irritación de la mucosa digestiva. Destacan entre éstos los antiinflamatorios no esteroideos.

4. Neurotransmisores implicados en el vómito

Dada la gran variedad de núcleos y vías cuya activación provoca vómito, es lógico pensar que sean muchos los neurotransmisores implicados en esta actividad. Algunos lo son con mayor certeza porque: *a)* fármacos que activan o bloquean con selectividad determinados receptores, provocan o impiden, respectivamente, la respuesta emética; *b)* sustancias que liberan un determinado neurotransmisor, provocan vómitos, bloqueables con un antagonista de ese neurotransmisor, y *c)* un neurotransmisor aplicado directamente a áreas o vías relacionadas con el vómito, lo genera.

Los *receptores dopaminérgicos* D_2 están implicados, ya que numerosos fármacos dopaminérgicos que activan receptores D_2 provocan el vómito cuando se administran por vía sistémica o cuando se aplican directamente a la ZGQ; asimismo existen receptores D_2 en el área postrema cuya activación ocasiona un incremento de la actividad bioeléctrica de las neuronas en aquel área y los bloqueantes D_2 son buenos antieméticos para vómitos en los que participa la ZGQ.

Los fármacos opioides provocan con facilidad náuseas y vómitos (v. cap. 26), principalmente por activar la ZGQ, ya que la lesión de esta zona anula la respuesta emética. En el área postrema existen neuronas opioides y *receptores opioides*, por lo que cabe pensar que su activación participa o contribuye a la respuesta emética. En los opioides, sin embargo, se distingue una acción proemética, a la que se crea tolerancia con relativa facilidad, y una acción antiemética claramente demostrable cuando se suprime la anterior.

Los *receptores 5-HT*$_3$ participan en el proceso del vómito a varios niveles, tanto en el SNC como en el periférico: en el área postrema (ZGQ), núcleo del tracto solitario, corteza cerebral, terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes del vago y de otras terminaciones sensoriales (p. ej., esplácnicos) localizadas en la mucosa gastrointestinal, y en las terminaciones aferentes del vago en el bulbo. Numerosos fármacos, entre los que destacan los más emetizantes, como son los fármacos antineoplásicos (v. cap. 59) y otras sustancias químicas, como el sulfato de cobre, activan los receptores 5-HT$_3$: *a)* directamente, estimulándolos en las terminaciones sensoriales de la mucosa gastrointestinal y en la ZGQ, y *b)* indirectamente, liberando 5-HT por un mecanismo Ca^{2+}-dependiente en las células enterocromafines del tubo digestivo o de las neuronas serotonérgicas de la mucosa que la contienen, la cual activará sus receptores.

Algunas de las fibras vagales que inervan el núcleo del tracto solitario contienen *sustancia P;* de hecho, la aplicación de sustancia P a las neuronas del tracto solitario provocan vómito. Esta acción se debe a la activación de los receptores de neurocinina-1 (NK-1) activados por la sustancia P, que se encuentran ampliamente representados en dicho núcleo y en área postrema. Se ha propuesto que estas neuronas puedan participar en los procesos responsables de los *vómitos diferidos* provocados por algunos fármacos antineoplásicos, como el cisplatino. Tanto en el área postrema como en el núcleo del tracto solitario se han identificado varias decenas de otros neurotransmisores, pero se desconocen todavía sus implicaciones reales en el proceso de la información emetizante y sus posibles consecuencias terapéuticas.

B. FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

1. Principales grupos farmacológicos

Pertenecen a los siguientes grupos:

a) Bloqueantes de los receptores D_2: benzamidas (**metoclopramida** y **cleboprida**), fenotiazinas (**tietilperazina, clorpromazina, perfenazina** y **trifluopromazina**) y butirofenonas (**haloperidol, droperidol** y **domperidona**).

b) Bloqueantes de los receptores 5-HT_3: no benzamidas **(ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, palonosetrón)** y benzamidas (a dosis altas, metoclopramida y cleboprida).

c) Bloqueantes de los receptores NK_1 de la sustancia P: **aprepitant.**

d) Otros: esteroides corticales (**metilprednisolona** y **dexametasona**), benzodiazepinas **(lorazepam),** cannabinoides sintéticos (**nabilona** y **levonantrodol**).

2. Antagonistas dopaminérgicos

2.1. Metoclopramida

Sus propiedades se han descrito anteriormente (tabla 43-1). Su actividad antiemética se debe a la acción procinética y a su capacidad de bloquear el procesamiento de estímulos emetizantes mediante el bloqueo de receptores D_2 (dosis convencionales) y receptores 5-HT_3 (dosis elevadas). Por ello, vómitos provocados por la activación de receptores 5-HT_3, como es el caso de los provocados por fármacos citotóxicos o por la radioterapia, requieren dosis muy elevadas de metoclopramida: 2 mg/kg por vía intravenosa cada 2 h, o bien una dosis de carga de 3 mg/kg seguida de infusión intravenosa hasta un total de 10 mg/kg en 24 h. Con esta dosis es posible que aparezcan reacciones adversas en forma de sedación, diarrea y movimientos extrapiramidales. Para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad, resulta útil asociar otros antieméticos, como los corticoides o las benzodiazepinas.

A dosis más convencionales, la metoclopramida suele controlar los vómitos del embarazo, los postoperatorios, los relacionados con diversos procesos digestivos agudos, los que acompañan a los ataques de migraña, donde pueden ser de elección por facilitar el tránsito gástrico, y los causados por fármacos no citotóxicos (opioides, digitálicos, teofilina, etc.), siempre y cuando no sean agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, etc.) porque en este caso antagonizarían su efecto.

2.2. Domperidona

Posee exclusivamente actividad anti-D_2 y limitada al área postrema, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por este motivo tiene la ventaja de no producir sedación ni movimientos involuntarios; además, puede administrarse a pacientes en los que no convenga bloquear los receptores D_2 centrales, bien porque están siendo sometidos a medicación dopaminérgica (p. ej., antiparkinsonianos, v. cap. 30) o porque están recibiendo tratamiento con neurolépticos y no conviene aumentar el bloqueo D_2 o en personas con mayor riesgo de desencadenar movimientos discinéticos (niños, jóvenes y ancianos).

Sus principales indicaciones son los vómitos debidos a uremia, migraña, pancreatitis, dismenorrea, síndrome posgastrectomía o dispepsias. En los vómitos por citotóxicos su eficacia es similar a la de la metoclopramida. Su farmacocinética y la dosificación convencional se exponen en las tablas 43-3 y 43-4.

2.3. Neurolépticos

La actividad antiemética de las *fenotiazinas* (v. cap. 31) se debe a su capacidad de bloquear, en grado variable, los receptores D_2, H_1 (de ahí su eficacia en los procesos que cursan con vértigo, v. más adelante) y colinérgicos muscarínicos. Su eficacia e indicaciones son similares a las de la metoclopramida en los diversos tipos de vómitos, si bien es mayor el riesgo de producir sedación y movimientos anormales del tipo de las distonías y acatisia, e hipotensión. La **tietilperazina** se utiliza especialmente en vómitos de origen vertiginoso y citotóxico, a la dosis de 5-10 mg por vía parenteral y de 10 mg cada 8 h por vía oral y rectal.

El **haloperidol** es una *butirofenona* (v. cap. 31), neuroléptico potente que bloquea receptores D_2, pero no los H_1 ni los muscarínicos. Su semivida es de 15-25 h. A dosis elevadas (3 mg por vía intravenosa cada 2 días por un total de cinco dosis) es tan eficaz como la metoclopramida a dosis altas en los vómitos por el citotóxico cisplatino.

3. Antagonistas 5-HT_3

Se han presentado en el capítulo 20, con una estructura indólica relacionada con la de la 5-HT (fig. 43-2). En España se utilizan el ondansetrón, el granisetrón, el palonosetrón y el tropisetrón.

Tabla 43-3. Propiedades farmacocinéticas de los antieméticos

Fármaco	F (%)	V_D (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Elimina	Observaciones
Antagonistas dopaminérgicos						
Domperidona	15	6	7,5		H	CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1
Haloperidol	60	10-20	15-25	33-40	H	
Metoclopramida	32-98	2,2-3,4	2,5-5	30-42	R (85%)	$t_{1/2}$ aumenta en insuficiencia renal
Antagonistas 5-HT_3						
Granisetrón	?	2-3	3-12	15-34	H	$t_{1/2}$ aumenta en pacientes con cáncer
Ondansetrón	60	2,3	3	42	H	CYP1A2, CYP2D6, CYP3D4
Palonosetrón	60	7	40-100 lentos	11	H/R (50%)	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2
Tropisetrón	50-65	7,9	7-8 rápidos 30-40 lentos	57	H	CYP2D6
Antagonistas NK_1						
Aprepitant	59-67	1	9-13		H/R	CYP3A4, CYP1A2, CYPSC19
Corticoides						
Dexametasona	70-80	0,75-1	3	15	H	
Metilprednisolona	90	1,5	2	29	H	
Benzodiazepinas						
Diazepam	60	2	40	1,6	H	$t_{1/2}$ aumenta en insuficiencia hepática
Lorazepam	50	1,5	20	3,5	H, R?	$t_{1/2}$ aumenta en niños
Cannabinoides						
Nabilona	80		23	2,9	0H	

F: biodisponibilidad oral; V_D: volumen aparente de distribución; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; CL: aclaramiento total; H: hígado; R: riñón.
Modificado de Campbell y Bateman (1992).

Tabla 43-4. Dosificación de fármacos antieméticos

	Parenteral (mg)	Oral o rectal (mg)
Cleboprida	0,5-1	
Domperidona	10-20	20/8 h
Granisetrón	Véase texto	
Haloperidol	2,5-5	
Metoclopramida	10-20[a]	5-30/6-8 h
Ondansetrón	Véase texto	
Perfenazina	5-10	
Polonosetrón	Véase texto	
Prometazina	25-50	25-50/8 h
Tietilperazina	5-10	10/8 h
Tropisetrón	Véase texto	

[a] En los vómitos producidos por antineoplásicos intensamente emetizantes véase el texto.

3.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Destaca su actividad antiemética. Se comportan como bloqueantes selectivos de receptores 5-HT_3 (v. cap. 20), sin afectar para nada los D_2, ni los muscarínicos ni los histamínicos, de ahí que su eficacia antiemética se muestre en situaciones en que el mecanismo responsable del vómito implica a la transmisión mediada por 5-HT. Recordemos la presencia de receptores 5-HT_3 en múltiples niveles: células y terminaciones que participan en la transmisión del SNE, núcleo del tracto solitario, zona quimiorreceptora del área postrema (fig. 43-3). Destacan los vómitos provocados por fármacos citotóxicos y otros muchos fármacos, pero también los vómitos graves del embarazo (hiperemesis gravídica), los vómitos postoperatorios, los causados por radioterapia, la uremia y ciertos traumatismos neurológicos.

Dada la abundancia de receptores 5-HT_3 en el tubo digestivo y su posible participación en reflejos locales, los antagonistas pueden causar otros efectos gastrointestinales, si bien no se ha constatado su utilidad práctica de una manera constante. Pueden mejorar diversos síntomas del síndrome carcinoide (náuseas, vómitos, diarrea y episodios de calor sofocante), del síndrome de intestino irritable que cursa con diarrea, de la gastroparesia y diarrea asociada a la diabetes que resisten a otros fármacos.

También pueden mejorar el prurito generalizado, por ejemplo, el de origen colestásico (que resiste a la colestiramina, v. cap. 55) o urémico, o el provocado por opioides cuando se aplican por vía espinal. Mucho más incierto es su posible efecto en el tratamiento del abuso del alcohol, el vértigo, la psicosis o la ansiedad. Su actividad antiemética se ve incrementada con la asociación de otros fármacos, en especial los corticoides (dexametasona).

3.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad es de alrededor del 60% (tabla 43-3); la mayoría se elimina principalmente por metabolización hepática, pero el palonosetrón lo hace también por riñón

en casi el 50%. En la tabla 43-3 se indican los citocromos que actúan en los procesos de metabolización. Las semividas de eliminación del ondansetrón y el granisetrón son de 3-4 y 5-9 h, respectivamente; en el caso del tropisetrón se distinguen los metabolizadores rápidos, cuya semivida es de 7-8 h, y los lentos con semivida de 30-40 h; el palonosetrón destaca por tener una semivida de 40 h que en un 10% de pacientes se puede prolongar hasta las 100 h. En cualquier caso, las diferencias en la semivida de estos compuestos no influyen de manera significativa en la duración de su actividad antiemética, que se prolonga mucho más de lo que dura su presencia en el plasma. Pero en el caso de palonostrón, su elevada semivida contribuye a que la eficacia antiemética pueda ser mayor e incluso, si la actividad emetógena no es muy alta, pueda servir para controlar los vómitos diferidos.

No parece que sea necesario ajustar la dosis en niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, pero es necesario hacerlo en caso de insuficiencia hepática.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las cefaleas (hasta el 15%), el mareo y vértigo, el estreñimiento y la sensación de fatiga o el aturdimiento; aunque, dadas las situaciones en que se emplean, es difícil relacionar algunos de estos síntomas con los fármacos. En cambio, no producen distonías. De forma ocasional se ha descrito algún caso de convulsiones, alguna reacción extrapiramidal y reacciones anafilácticas.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

La utilización fundamental es en la prevención de vómitos y náuseas causados por la medicación citotóxica, dentro de la cual el cisplatino constituye el fármaco de referencia por su violenta capacidad emetizante. Tanto el ondansetrón como el tropisetrón y el granisetrón controlan eficazmente la fase aguda de la respuesta emética. Para fármacos muy emetizantes, se utilizan por vía intravenosa el ondansetrón (8-32 mg), el granisetrón (3 mg), el tropisetrón (5-40 mg) y el palonosetrón (250 µg) en dosis única administrada en forma de corta infusión, unos 15 min antes de aplicar la medicación antineoplásica. Si la actividad emetizante es más moderada, las dosis intravenosas pueden estar en la parte más baja del intervalo; si se utiliza la vía oral, las dosis son: para el ondansetrón, 8 mg 1-2 h antes del inicio de administración del fármaco, seguidos de 8 mg cada 12 h; para el tropisetrón, 5 mg/día, para el granisetrón 1 mg cada 12 h.

La administración de estos antieméticos en el mismo día en que se administra la quimioterapia antineoplásica no previene la aparición de la fase de *vómitos diferidos,* particularmente resistentes a la terapia antiemética y cuyo mecanismo permanece oscuro todavía, si bien la elevada semivida del palonosetrón consigue reducirlos si no son de gran intensidad. Los anti 5-HT_3 se administran por vía oral durante 5-6 días, solos o combinados con corticoides.

En los vómitos postoperatorios son tan eficaces como el droperidol. Se administra ondansetrón de forma preventiva 4 mg por vía intravenosa, y después de la operación 4 mg por vía oral cada 12 h. Dosis algo mayores pueden servir para tratar las náuseas y vómitos provocados por dosis tóxicas de fármacos (teofilina, colquicina, paracetamol y baclofeno) o en la uremia. Para el prurito de origen colestásico se recomienda la dosis de 4-8 mg por vía oral cada 12 h.

4. Antagonistas de receptores NK_1

El **aprepitant** es un antagonista de los receptores NK_1 que son activados por la sustancia P. Esta activación contribuye a la presencia de náuseas y *vómitos diferidos* que se aprecian cuando determinados fármacos citotóxicos provocan intensa actividad emetógena. Por este motivo, el fármaco es recomendado para el tratamiento de los vómitos diferidos producidos por la quimioterapia. Su acción antiemética, sin embargo, se extiende también a la prevención de otro tipo de vómitos, como son los postoperatorios. Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas en más del 95%, es metabolizado abundantemente por CYP3A4 y tiene una semivida de eliminación de 9-13 h. Puede interactuar con otros fármacos que sean sustratos de CYP3A4. Se administra a la dosis de 125 mg, 1 h antes de iniciar la quimioterapia en el primer día, seguido de 80 mg una vez al día en el segundo y tercer días. Las reacciones adversas son similares a las producidas por otros antieméticos; puede aparecer astenia, estreñimiento o diarrea, cefalea. Pueden aparecer con más frecuencia cuando se asocia a antienoplásicos que también son metabolizados por CYP3A4 (etopósido, alcaloides de la vinca, taxanos). Está en estudio una forma de administración intravenosa (**fosaprepitant**).

5. Otros antieméticos

Los **glucocorticoides** a dosis altas se emplean como coadyuvantes de los neurolépticos y las benzamidas en los vómitos provocados por antineoplásicos, aunque su acción no es conocida.

Los cannabinoides Δ-9-tetrahidrocannabinol o **dronabinol, nabilona** y **levonantrodol** son eficaces en vómitos producidos por fármacos antineoplásicos, en los que muestran una eficacia superior a la de la proclorperazina, pero no mayor o incluso inferior a la de las benzamidas, si se emplean éstas con el ritmo adecuado. Su mayor inconveniente reside en las reacciones adversas, que se aprecian más en ancianos: somnolencia, hipotensión ortostática y sequedad de boca; algunos pacientes notan vértigo, dificultad para andar y desorientación. Dosis altas pueden producir ansiedad, nerviosismo, taquicardia, paranoia o alucinaciones visuales.

La dosis de dronabinol más recomendada es de 10 a 15 mg/m^2 cada 3 h por vía oral; la de nabilona, 1-2 mg cada 8 h por vía oral y la de levonantrodol, 1-1,5 mg cada 4 h por vía oral o parenteral.

El **lorazepam,** una benzodiazepina, se ha mostrado como eficaz coadyuvante en vómitos provocados por agentes antineoplásicos, a la dosis de 3 mg.

C. FÁRMACOS ANTIVERTIGINOSOS Y ANTICINETÓSICOS

1. Terapia del vértigo

El vértigo es un síntoma que ha sido definido, en esencia, como la sensación alucinatoria del movimiento. Con frecuencia la sensación fundamental es de giro o de rotación («todo me da vueltas»), pero otras veces puede ser una sensación de caída en el vacío, volteo, oscilación o de que se mueve el suelo. Aunque, por lo general, el síntoma no es grave, puede llegar a ser muy incapacitante y, en ocasiones, anuncia alguna enfermedad más grave, como puede ser la esclerosis múltiple, un tumor intracraneal o una forma focal de epilepsia. A veces es un síntoma de otras enfermedades (p. ej., diabetes, mastoiditis, migraña) cuyo buen tratamiento de base elimina el síntoma. Su presencia se asocia a un trastorno funcional u orgánico que implica al sistema vestibular.

Normalmente, en el procesamiento del movimiento se utiliza un sistema que es en parte redundante, en el que intervienen tres vías aferentes de información: la visual, la vestibular del oído interno y la somatosensorial. Las tres se combinan en la corteza cerebral asociativa para ofrecer una estimación tanto de la orientación de la cabeza y del cuerpo como del movimiento. Se percibe el vértigo cuando existe un desajuste o desacuerdo en la información que llega por dos o más de estas vías. El origen del vértigo suele estar o en las estructuras del oído interno que son el origen de la vía vestibular, o en alguna parte a lo largo de esta vía dentro del SNC.

Son varios los neurotransmisores que intervienen en la transmisión vestibular y que, por lo tanto, van a poder ser afectados o manipulados por fármacos. Existe un arco de tres neuronas entre las células ciliadas vestibulares y los núcleos oculomotores, arco que dirige el reflejo vestibulocular. Participan sinapsis de carácter colinérgico, monoaminérgico y glutamatérgico, tanto en los circuitos periféricos como centrales. El *glutamato,* a través de receptores NMDA, es el principal neurotransmisor de carácter excitador de las fibras nerviosas vestibulares. Los receptores *colinérgicos* de tipo muscarínico se encuentran abundantemente en los núcleos vestibulares del bulbo y protuberancia. El *GABA* se comporta como neurotransmisor inhibidor en las conexiones entre las neuronas vestibulares y las neuronas oculomotoras. La *histamina* y sus receptores H_1 y H_2 están ampliamente representados en las células vestibulares. Por último, existen también sistemas *catecolaminérgicos* de noradrenalina y dopamina que modulan la actividad vestibular.

2. Fármacos antivertiginosos

Los fármacos antivertiginosos poseen la capacidad de amortiguar la actividad vestibular descompensada y, por lo tanto, de ser útiles en el tratamiento del vértigo y de otras reacciones vestibulares. Su eficacia es sintomática, ya que no son capaces de suprimir la causa originaria del vértigo, sino que se limitan a atemperar el desequilibrio originado por la disfunción vestibular; por eso algunos los denominan «supresores» vestibulares (tabla 43-5). Se distinguen dos grupos:

Tabla 43-5. Fármacos utilizados en el tratamiento del vértigo y de la cinetosis

Acción y fármacos	Dosis inicial oral (mg)	Dosis parenteral (mg)
Supresores laberínticos		
Antihistamínicos		
Ciclizina	50, cada 4-6 h	
Cinarizina	15, cada 4-6 h	
Difenhidramina	25-50, cada 4-6 h	25-50, IM
Dimenhidrinato	50-100, cada 4-6 h	25-50, IM
Flunarizina	10-60, cada 24 h	
Meclozina	25-50, cada 12 h	
Fenotiazinas		
Proclorperazina	10, cada 4 h	
Prometazina	25-50, cada 24 h	25, cada 12 h
Tietilperazina	10, cada 8 h	
Anticolinérgicos		
Atropina		0,4, IM
Escopolamina	0,6, cada 3 h	0,6, IM
Vasodilatadores		
Betahistina	32-48 mg/día en 3-4 dosis	
Diuréticos		
Hidroclorotiazida	25/día	
Ansiolíticos		
Diazepam	6-15/día	
Corticoides		
Metilprednisolona	40-80 mg/día durante 4-5 días, después 20 mg durante 4 días	

IM: intramuscular.

a) Fármacos que modifican la transmisión nerviosa en algún punto de la vía vestibular, por bloquear receptores de neurotransmisores implicados en dicha transmisión. En su mayoría poseen actividad antihistamínica, o antimuscarínica, o ambas simultáneamente.

b) Fármacos que actúan por mecanismos complementarios o etiológicos. Son vasodilatadores, diuréticos para reducir la presión del líquido intralaberíntico, antibacterianos para erradicar la infección del oído, corticoides para reducir la inflamación laberíntica en caso de infección virásica, sedantes.

2.1. Antihistamínicos

Los antihistamínicos H_1 son de estructura diversa y añaden, en general, una acción anticolinérgica y sedante (v. cap. 20). Es posible que la suma de las tres acciones contribuya a su eficacia antivertiginosa. Algunos de ellos se emplean también para prevenir el mareo provocado por movimiento o cinetosis (v. más adelante). Se supone que, al interactuar como an-

tagonistas en los correspondientes receptores, alteran la transmisión en algún punto del sistema vestibular.

En el caso de la *cinarizina* y *flunarizina,* ampliamente utilizadas en los síndromes de mareo y vértigos del anciano, se unen su acción antihistamínica y su acción antagonista del calcio, sin que se sepa en qué grado participan una y otra; es más probable que influyan en mayor grado las modificaciones generadas por el bloqueo del canal de calcio en las células sensoriales del laberinto. En la enfermedad de Ménière su eficacia es variable según la etapa y la evolución de la enfermedad, como se verá más adelante. En el vértigo debido a insuficiencia vertebrobasilar pueden ocasionar alguna mejoría objetiva y subjetiva, pero los resultados no son constantes ni permanentes. Ambas se emplean por vía oral. La flunarizina tiene una semivida mucho más larga que la de la cinarizina, de forma que puede tardar hasta 2 meses en alcanzar el nivel estable. Ambas producen sedación y aumento de peso, y a la larga pueden ocasionar en el anciano un cuadro parkinsoniano por su débil actividad antidopaminérgica.

La *ciclizina,* el *dimenhidrinato* (que es el cloroteofilinato de la *difenhidramina*) y demás antihistamínicos se emplean a las dosis señaladas en la tabla 43-5. Sus efectos secundarios son los típicos de los antihistamínicos y antimuscarínicos, a lo que hay que añadir la sedación. Esta sedación, sin embargo, puede ser beneficiosa para aplacar el cuadro de vértigo.

2.2. Fármacos anticolinérgicos

Se utilizan principalmente la escopolamina y la homatropina. Bloquean todos los subtipos de receptores muscarínicos, tanto periféricos como centrales, dado que atraviesan la barrera hematoencefálica. De esta manera, alteran la transmisión dentro de los núcleos vestibulares, así como en las aferencias que provienen de la formación reticular.

Los efectos anticolinérgicos tras la ingestión oral de escopolamina duran unas 4 h, pero en la formulación transdérmica mediante parche que se aplica detrás del pabellón auricular produce una liberación lenta que origina niveles estables que se mantienen unos 3-4 días. Las principales reacciones adversas son la confusión mental y los síntomas delirantes que se originan sobre todo en el anciano; junto a ello, sequedad de boca, dificultad de acomodación ocular, estreñimiento, dificultades de la micción, cuadros de hipertensión ocular (en glaucomas).

2.3. Fármacos antidopaminérgicos

Su eficacia es particularmente clara en el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos que pueden acompañar al vértigo y a la cinetosis, pero algunos de ellos tienen, además, actividad anti-H_1, como es el caso de las fenotiazinas tietilperazina y prometazina, por lo que muestran actividad antivértigo propia. Las dosis se señalan en la tabla 43-5. En cuanto a las reacciones adversas, véase lo expuesto en el primer apartado de este capítulo.

2.4. Fármacos vasodilatadores

Es tradicional en Europa el uso de fármacos con actividad histamínica en algunos síndromes que cursan con vértigo (enfermedad de Ménière). El fármaco más conocido es la **betahistina,** que muestra una actividad compleja sobre los receptores histamínicos: es agonista parcial de receptores H_1 postsinápticos y antagonista de receptores H_3 presinápticos; se ha propuesto que ejerce acción vasodilatadora con mejoría del flujo local vestibular, pero es posible también que la facilitación de la transmisión histamínica signifique una «compensación» que restablezca la perturbación ocasionada por algún agente en el circuito de transmisión vestibular.

La betahistina se absorbe por vía oral y se convierte en un metabolito activo que tarda unas 4 h en producir el efecto. Puede provocar cefaleas y náuseas.

La **trimetazidina** es un vasodilatador periférico que mejora algunos síntomas vestibulares. Se emplea a la dosis de 20 mg cada 8-12 h.

2.5. Otros fármacos

En algunos países es frecuente utilizar *benzodiazepinas*. No poseen una real propiedad antivertiginosa, pero la sedación y la liberación de la ansiedad que el ataque de vértigo produce pueden contribuir a aliviar la situación. Las dosis que se emplean de benzodiazepinas de duración intermedia suelen ser pequeñas (tabla 43-5).

Los diuréticos *tiazídicos* tienen como objetivo reducir la tensión del líquido endolinfático, razón por la que se emplea en la enfermedad de Ménière. Deberá vigilarse especialmente la pérdida de potasio que a la larga puedan ocasionar. Ésta es la base también para la dieta de restricción de sal.

Los *corticoides* se emplean con el objetivo de reducir el componente inflamatorio de las neuritis de origen infeccioso, especialmente las virásicas (tabla 43-5).

3. Terapia de las cinetosis

El síntoma que mejor define a las cinetosis es el de malestar generalizado, a veces intolerable, con abundantes síntomas vegetativos, que con frecuencia termina por provocar náuseas y vómitos. No suele haber vértigo propiamente dicho. Es característica la rápida finalización del episodio cuando el movimiento desaparece. Está ocasionado tanto por movimientos rítmicos y pendulares como por giros o por cambios bruscos de velocidad en forma de aceleraciones y deceleraciones, sea en sentido horizontal, vertical o giratorio. Destaca la enorme variabilidad en la sensibilidad individual. Está demostrado que en la patogenia no interviene la zona quimiorreceptora del área postrema ni el núcleo del tracto solitario.

Los fármacos que se emplean habitualmente para prevenir las reacciones cinetósicas de tipo moderado son los antihistamínicos: dimenhidrinato (50-100 mg cada 4-6 h), meclozina (25-50 mg cada 8 h), cinarizina (15 a 30 mg cada 8 h). En las cinetosis más intensas se recurre a la escopolamina (0,6 mg) sola o asociada a fármacos adrenérgicos psicoestimulantes, como son la anfetamina (10-20 mg) o la dexanfetamina (10 mg), cuya actividad anticinetósica ha sido bien contrastada, por lo que la asociación origina una auténtica sinergia. Otra combinación útil es la prometazina (25 mg) y de-

xanfetamina (10 mg). La escopolamina puede ser administrada en forma de parche para mantener su acción durante varios días.

Para yugular rápidamente las reacciones cinetósicas intensas, una vez iniciadas, se recurre a la escopolamina por vía intramuscular a la dosis de 0,2 mg; tarda 15-30 min en actuar y su efecto permanece durante unas 4 h.

D. FÁRMACOS EMETIZANTES

Son fármacos cuya acción fundamental es provocar el vómito y cuya utilización principal es la expulsión de sustancias tóxicas ingeridas de manera casual o voluntaria.

1. Apomorfina

Es un derivado de la morfina con menores propiedades analgésicas. Por ser un activador específico de receptores dopaminérgicos, estimula la zona quimiorreceptora del área postrema y provoca el vómito en pocos minutos. Produce otros efectos depresores centrales antagonizables con naloxona. La dosis habitual es de 0,15 mg/kg por vía subcutánea. Se produce fácilmente tolerancia a la acción emetizante.

2. Ipecacuana (jarabe)

Se obtiene de la raíz y rizoma desecados de *Cephaelis ipecacuanha* o *Cephaelis acuminata,* y sus principios activos son los alcaloides cefaelina y emetina. Actúan tanto por irritación local como por estimulación de la zona gatillo del área postrema. A dosis altas, los alcaloides son cardiotóxicos. El jarabe debe contener 0,12-0,16 g de alcaloides totales por 100 mL. Tras la administración de una dosis, el vómito suele aparecer al cabo de unos 20 min; la administración conjunta de 200-300 mL de líquido favorece el vómito al distender la pared gástrica.

Se administra preferentemente en niños; las dosis son de 10 mL en niños menores de 12 meses, 15 mL para los de 1-12 años, y 30 mL en mayores de 12 años. La toxicidad es escasa y sólo aparece en caso de sobredosificación (arritmias cardíacas, dolor cólico, diarrea y colapso). No se debe administrar si el paciente está inconsciente, embriagado, en *shock,* sin reflejo deglutorio o en embarazadas.

V. FARMACOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES DIARREICOS

A. PRINCIPIOS GENERALES

Durante décadas, la terapia farmacológica de la diarrea ha estado dirigida primariamente a inhibir lo que se pensaba que era su elemento esencial: la hipermotilidad intestinal; pero, en la actualidad, el síndrome diarreico se considera el resultado de una alteración que concierne sobre todo a los procesos de secreción y absorción intestinales y sólo secundariamente a la motilidad refleja del intestino. En consecuencia, el objetivo prioritario del tratamiento de la diarrea es restablecer la secreción y absorción, y aliviar o tratar con dieta adecuada las consecuencias hidroelectrolíticas y nutritivas que se derivan de la diarrea, sea aguda o crónica. Sólo en segundo lugar, y si la situación particular del paciente lo aconseja, se recurrirá a deprimir farmacológicamente la motilidad intestinal.

Ha sido también una conducta muy extendida aplicar un agente quimioterápico o antibiótico a toda diarrea de origen supuestamente infeccioso. Sin embargo, se sabe que determinados episodios diarreicos agudos, aun siendo de etiología infecciosa, son autolimitantes y no requieren fármacos antiinfecciosos sino una terapia dietética y sintomática. Como se especificará más adelante, sólo en algunos cuadros etiológicos estarán indicados los fármacos antiinfecciosos específicos.

1. Procesos de secreción y absorción, y sistemas reguladores

En términos comunes, *diarrea* significa un tránsito de heces demasiado frecuente o demasiado rápido, que origina defecaciones con heces poco formadas. En términos fisiopatológicos, la diarrea se debe a heces que contienen demasiada agua. Diariamente ingresan al duodeno 7-8 L de líquido desde el estómago; en el intestino delgado se absorben 6-6,5 L y en el colon, el resto, hasta que quedan 100-200 mL. El yeyuno, pues, es el segmento donde se realiza el mayor grado de absorción de agua, la cual acompaña pasivamente la absorción de solutos, principalmente electrólitos, azúcares, aminoácidos y ácidos grasos.

Pero la gravedad de un accidente diarreico se debe en gran medida a la capacidad secretora del tracto intestinal, la cual supera la de cualquier otro sistema. Todos los segmentos, desde el duodeno hasta el recto, secretan agua y electrólitos. El resultado final será la diferencia entre la cantidad secretada y la cantidad absorbida. Es evidente que, en condiciones patológicas, los procesos de secreción superan con mucho a los de absorción; estos últimos pueden ser normales, pero no llegan a equilibrar el exceso de secreción, o a su vez pueden estar inhibidos como consecuencia de la acción patológica.

En el tracto intestinal, la secreción ocurre sobre todo en las células de las criptas de las vellosidades, mientras que la absorción es realizada en las células más superficiales. Ambos procesos son el resultado de las permeabilidades selectivas de los iones a la altura de las membranas luminal y basolateral de las células que recubren el intestino, de forma que el agua es transferida en razón de los gradientes osmóticos generados localmente. En las denominadas diarreas secretoras, la secreción neta se ve a menudo ampliada por la estimulación de la secreción en las células de las criptas y por la inhibición de la reabsorción del líquido secretado en las células más superficiales. Ambos procesos de absorción y secreción están influidos por mediadores muy diversos: hormonas, neurotransmisores, enterotoxinas; en la diarrea, el resultado final es un aumento neto de la secreción.

La secreción intestinal se debe a la secreción activa final de dos aniones, Cl^- y HCO_3^-. Cada uno de estos procesos tiene, a su vez, varios componentes. La secreción activa neta de Cl^- es el resultado de varios sistemas de transporte en ambos lados de la membrana (luminal y basolateral) en los que intervienen la bomba de intercambio activo Na^+/K^+, un sistema de cotransporte de Na^+, K^+ y Cl^-, canales selectivos de Cl^- y K^+ y una vía paracelular de Na^+. Los canales de Cl^- se abren bajo la influencia del AMPc y el Ca^{2+}. En la secreción de HCO_3^-

intervienen procesos de intercambio Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- en el yeyuno y el íleon.

La absorción de Na^+ se produce en la membrana luminal de los enterocitos de todo el intestino, merced a la bomba de Na^+ que se encuentra en la membrana basolateral, mientras que el Cl^- es absorbido sólo en el íleon y el colon, no en el yeyuno. Esta entrada de Na^+ se encuentra asociada a un intercambio con H^+, principalmente en el yeyuno, el íleon y el colon proximal. Además, el Na^+ es cotransportado en el intestino delgado con varios nutrientes: glucosa, galactosa y aminoácidos, habiéndose clonado un transportador de azúcar y Na^+. Existe un acoplamiento entre la absorción de Cl^- y la secreción de HCO_3^-, aunque ambos iones se encuentran también asociados a otros sistemas de transporte.

El estado funcional de los canales iónicos y la activación de enzimas asociadas a sistemas de transporte dependen de los mediadores intracelulares: AMPc, GMPc, Ca^{2+}, calmodulina, diversas proteínas G y metabolitos del fosfatidilinositol. Su formación depende de la activación de receptores correspondientes a muy diversos neurotransmisores; los mediadores, a través de los mecanismos descritos en otros capítulos, influyen sobre el estado de los canales iónicos y sistemas enzimáticos asociados a mecanismos de transporte. Así, por ejemplo, sistemas dependientes de AMPc, GMPc y Ca^{2+} inhiben la reabsorción de Na^+ por interferencia en el intercambio Na^+/H^+ en el intestino delgado. La adenilil ciclasa se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos. La enterotoxina de *Escherichia coli* es capaz de activar la guanilil ciclasa.

La regulación de estos sistemas depende de la influencia de un gran número de hormonas circulantes y de neurotransmisores y mediadores liberados y producidos localmente en la mucosa (v. apartado I, 3). Son antisecretoras la aldosterona, que incrementa la absorción de Na^+ en el colon aumentando su conductancia en la membrana luminal, y los glucocorticoides, que favorecen también la absorción de Na^+ y la del Cl^- asociada al N^+, y facilitan la bomba de Na^+/K^+. Son secretoras o antiabsortivas las cininas, mediante la liberación de eicosanoides cuya síntesis estimulan, la vasopresina y el factor natriurético auricular (este último activa la guanilil ciclasa).

La actividad diarreica de numerosos microorganismos se debe a: *a)* la secreción de toxinas de diversa naturaleza, capaces de fijarse a las células epiteliales del intestino y favorecer la producción de mediadores con capacidad secretora (AMPc, GMPc, eicosanoides, etc.); *b)* la invasión y destrucción selectiva de células absortivas; *c)* mecanismos mixtos (enteroinvasivos y toxicógenos), y *d)* inducción de respuesta inflamatoria de la mucosa con la implicación de células mesenquimatosas de la lámina propia.

En las diarreas asociadas a procesos inflamatorios y alérgicos intestinales intervienen numerosos mediadores, dependiendo del origen y la patogenia de la afección: eicosanoides diversos (prostaglandinas, leucotrienos, etc.), histamina, interleucinas, PAF, bradicinina, etc. Algunas diarreas se deben a la existencia de tumores que secretan hormonas con capacidad de estimular la secreción intestinal: el VIP (en neoplasias de islotes pancreáticos, ganglioneuromas, feocromocitomas y carcinomas bronquiales), la calcitonina (carcinoma tiroideo medular y feocromocitomas), la 5-HT, la bradicinina, la sustancia P y prostaglandinas de los carcinoides malignos.

2. Objetivos de la terapia antidiarreica

Desde el punto de vista fisiopatológico, las diarreas se pueden clasificar en osmótica, secretora o motora, dependiendo de cuál sea el mecanismo que más contribuye a su producción, si bien pueden coincidir varios mecanismos en un mismo paciente. Desde un punto de vista terapéutico resulta útil diferenciar las diarreas en agudas y crónicas, pues aunque los mecanismos puedan ser similares, la etiología y la gravedad clínica pueden ser distintas.

En la *diarrea aguda* puede haber una causa infecciosa; en sus formas más graves, las alteraciones hidroelectrolíticas adquieren particular protagonismo que deberá ser tratado. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y a corregir las complicaciones. Reposición de líquidos y electrólitos, tratamiento antiinfeccioso cuando esté indicado y alivio sintomático con reposo intestinal y antidiarreicos son los objetivos fundamentales de la terapia.

En la *diarrea crónica* existen causas muy diversas, con frecuencia de naturaleza motórica, de etiología con frecuencia mal definida. Al desconocerse la causa, es imposible el tratamiento etiológico. El objetivo consiste en administrar fármacos que corrijan los mecanismos fisiopatológicos y alivien así los síntomas. Dentro de la diarrea crónica se encuadra la denominada enfermedad inflamatoria crónica intestinal idiopática, cuyas entidades clínicas más representativas son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La farmacología de esta entidad será expuesta de forma especial en el capítulo siguiente.

Como fármacos antidiarreicos propiamente dichos, y en función de sus mecanismos fundamentales, se clasifican los siguientes:

a) Modificadores del transporte electrolítico inhibidores de la síntesis de eicosanoides (ácido 5-aminosalicílico y derivados), glucocorticoides y α_2-adrenérgicos.
b) Inhibidores de la motilidad gastrointestinal: opioides y anticolinérgicos.
c) Antibacterianos específicos.
d) Inhibidores de liberación de hormonas prosecretoras: octreótida y somatostatina.
e) Adsorbentes y astringentes.

B. REHIDRATACIÓN ORAL

Es evidente que la rehidratación oral no suprime o interrumpe la diarrea, pero constituye el elemento terapéutico más importante en el tratamiento de las diarreas agudas, incluidas aquellas en que existen lesiones de la pared intestinal. Se basa en el principio de que el Na^+ es absorbido en buena parte en cotransporte con la glucosa u otras moléculas orgánicas pequeñas. El mayor grado de captación de electrólitos y agua se produce cuando la relación hidrato de carbono/sodio es de alrededor de 1 (1,4-2); con el fin de que la reposición sea más completa, se añaden potasio, cloro y base (bicarbonato sódico y citrato sódico). La mezcla recomendada por la OMS/UNICEF contiene, por litro, 20 g de glucosa, 3,5 g de ClNa, 1,5 g de ClK y 2,9 g de citrato trisódico (o 2,5 g de bicarbonato sódico). Como preparación casera, puede disolverse media cucharadita de sal (3,5 g) y 8 cucharaditas de azúcar (40 g) en 1 L de agua. Convendría añadir zumo de naranja y plátanos.

Recientemente se han preparado soluciones isotónicas e hipotónicas que contienen polisacáridos y polipéptidos, las cuales reducen la

pérdida de líquidos; de forma sencilla, pueden prepararse extractos de arroz, trigo o maíz. Estas soluciones poliméricas permiten suministrar glucosa y aminoácidos con bajo coste osmótico.

C. MODIFICADORES DEL TRANSPORTE ELECTROLÍTICO

La **sulfasalazina,** el **ácido 5-aminosalicílico** y sus derivados, y los **glucocorticoides** son fármacos de elección en la terapéutica de la enfermedad inflamatoria crónica idiopática (v. cap. 44).

Los **opioides** son considerados principalmente por su acción anticinética; sin embargo, parece que son capaces de estimular directamente la absorción o de reducir la secreción de agua y electrólitos en el tracto gastrointestinal, con independencia de que, al enlentecer la propulsión, aumenten el tiempo de contacto del contenido intestinal con la superficie de la mucosa. En su efecto final, sin embargo, predomina la acción sobre la motilidad.

El **subsalicilato de bismuto** tiene una eficacia antidiarreica inferior a la de los opioides, pero es útil en el tratamiento y la prevención de la diarrea del viajero. Reduce el número de deposiciones y alivia sintomáticamente las náuseas y el dolor abdominal. Es posible que actúe el salicilato como antiinflamatorio y el bismuto como ligeramente bactericida. La dosis es de 0,5 g que se puede repetir hasta ocho veces al día. Deben vigilarse sus posibles efectos secundarios: reacciones alérgicas y hemorragias gastrointestinales del subsalicilato y neurotoxicidad del bismuto. Es preferible no utilizarlo en niños.

D. INHIBIDORES DE LA MOTILIDAD

Si se considera la diarrea un factor fisiológico protector para limpiar el intestino de los agentes patógenos, los fármacos inhibidores de la motilidad deberían estar contraindicados en el tratamiento de la diarrea. De hecho, no se deben utilizar en las diarreas autolimitantes agudas (que son la mayoría), en particular en los niños pequeños, no sólo porque impiden la limpieza de la flora patógena, sino porque pueden empeorar el cuadro deshidratante y tóxico, con lo cual llegan a agravar el cuadro diarreico. Hay situaciones, sin embargo, en que su empleo juicioso puede resultar beneficioso.

1. Opioides

1.1. Mecanismo y sitio de acción

La acción inhibidora se manifiesta a todo lo largo del tubo digestivo. A nivel gastroduodenal, aumentan el tono y reducen la motilidad en la porción antral y pilórica del estómago, y aumentan el tono de la primera porción del duodeno; en consecuencia, provocan un retraso en el vaciado gástrico. En el intestino delgado y el colon, aumentan el tono y las contracciones *no* propulsivas y disminuyen la peristalsis propulsiva. Al dificultar el avance de la masa fecal, aumenta el tiempo de contacto con la mucosa y la reabsorción de agua, lo que endurece el contenido y dificulta su avance. En las vías biliares, algunos opioides aumentan el tono y la presión y producen un espasmo del esfínter de Oddi.

La acción gastrointestinal de los opioides se ejerce a varios niveles. De manera preferente actúan sobre la propia pared digestiva, de acuerdo con los mecanismos expuestos en el apartado I, 3.2 sobre la acción de los péptidos opioides en los plexos intrínsecos, pero además actúan sobre el SNC, tanto a nivel supraespinal (p. ej., en la sustancia gris periacueductal) como a nivel espinal. La intensidad con que cada opioide actúa sobre uno u otro sitio dependerá de su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y del tipo de receptores opioides a los que active. La acción gastrointestinal es consecuencia de la activación preferente de receptores opioides μ y δ; los activadores κ, en cambio, producen escasa acción inhibidora del tránsito intestinal y no elevan la presión en las vías biliares, lo que debe tenerse en cuenta en la terapia analgésica de pacientes con enfermedad biliar.

La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia y es más intensa cuando se administran por vía oral. La acción opioide es completamente antagonizada por naloxona.

No se debe olvidar que, al parecer, los opioides también facilitan la absorción de agua y electrólitos en el intestino, impiden la liberación de prostaglandinas e inhiben la secreción provocada por toxina colérica; todos estos hechos pueden contribuir a su acción antidiarreica.

1.2. Principales opioides antidiarreicos

a) **Codeína.** Aunque su aplicación más frecuente es como antitusígeno (v. cap. 42) y como analgésico menor (v. cap. 26), tiene una potente acción antidiarreica que es utilizable en la clínica. Su presencia explica el estreñimiento producido por muchos preparados anticatarrales y analgésicos. La dosis puede llegar hasta 60 mg, tres veces al día. No se debe administrar en casos de diverticulosis o de síndrome de colon irritable por su tendencia a aumentar la presión intraluminal y las contracciones musculares. Como efectos secundarios pueden aparecer náuseas, mareos y otros síntomas centrales. Debe usarse con precaución en los niños.

b) **Loperamida.** Es un derivado estructural de la petidina (fig. 43-4), que atraviesa mal la barrera hematoencefálica; por ello es capaz de actuar intensamente a nivel gastrointestinal sin producir efectos en el SNC. En niños pequeños, sin embargo, dosis terapéuticas pueden provocar efectos centrales, por lo que es preferible no utilizarla.

Junto a la acción antipropulsora, muestra un efecto *antisecretor* muy intenso, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y la respuesta a la toxina colérica. Alguno de estos efectos no es antagonizable por naloxona, por lo que puede deberse a acciones extraopiáceas; en este sentido, se ha destacado su relación estructural con el verapamilo, fármaco que con frecuencia ocasiona también estreñimiento. Incrementa, además, el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal en pacientes con diarrea. La loperamida se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 4 h, y se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado. Su semivida es de

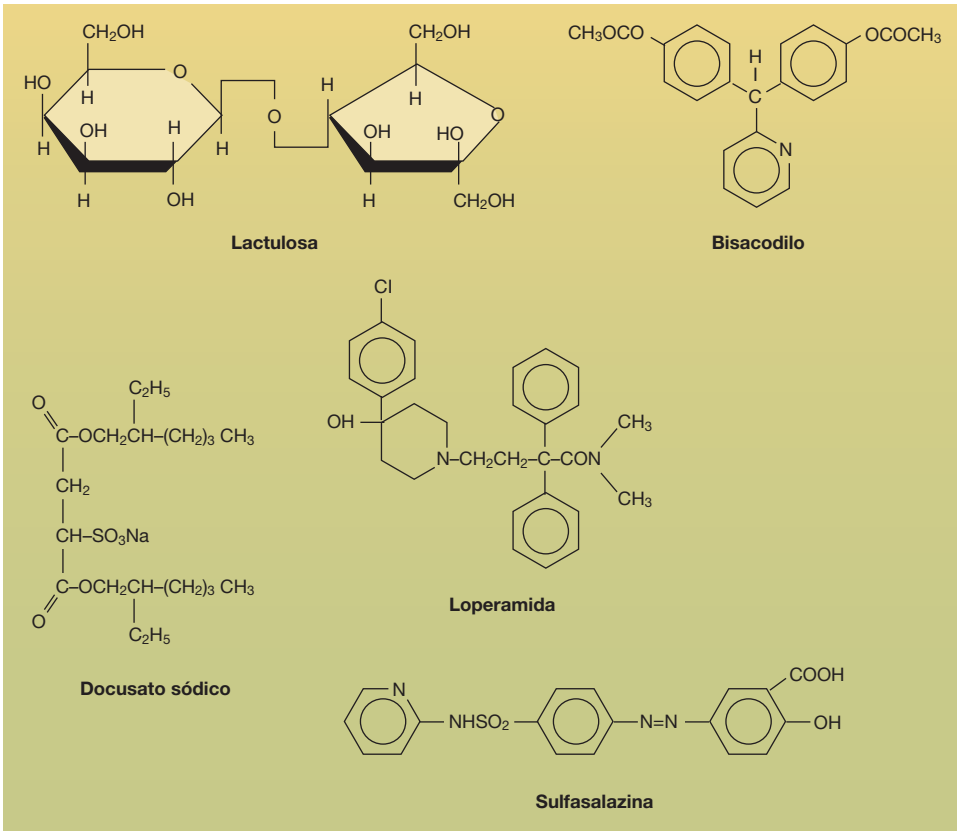


Figura 43-4. Fármacos laxantes y antidiarreicos.

7-15 h, por lo que su acción es bastante prolongada. La eliminación por la orina es escasa.

En la diarrea aguda, la dosis inicial es de 4 mg, seguida de 2 mg cada vez que ha habido defecación hasta un máximo de 16 mg/día. En la crónica, la dosis es de 2 mg, tres veces al día; puede aumentarse hasta reducir la frecuencia a una o dos defecaciones diarias. En los niños mayores de 8 años, la dosis es la mitad de la del adulto; en los menores de 8 años, 0,08 mg/kg/día. En niños muy pequeños no se debe usar.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal de origen difuso y estreñimiento marcado. En adultos, sus efectos centrales son mínimos, pero en niños pequeños ha provocado frecuentes cuadros de intoxicación central con reacciones distónicas, desorientación, estereotipias, etc.

c) **Racedacotrilo.** Es un profármaco que se convierte rápidamente en tiorfano, un inhibidor de encefalinasas que promueve el incremento endógeno de péptidos opioides en la mucosa intestinal. Su semivida es de unas 3 h. La dosis es de 100 mg cada 8 h durante no más de 7 días. Sus reacciones adversas son escasas; puede producir vómitos en el 5% de los pacientes.

d) **Difenoxilato.** Es otro opioide derivado de la meperidina, que a dosis bajas (2,5-5 mg) sólo presenta acción periférica antidiarreica, mientras que a dosis altas (40-60 mg) produce efectos centrales (euforia, dependencia física, etc.). La dosis inicial es de 10 mg, seguida de 5 mg cada 6 h. Como efectos secundarios pueden aparecer signos atropínicos (en particular en niños) y de depresión central. No se usa en España.

1.3. Indicaciones principales

Los opioides constituyen una forma de tratamiento exclusivamente sintomático de la diarrea; son, por lo tanto, meros coadyuvantes que no deben suplantar al tratamiento de fondo de la enfermedad causal: infecciosa, inflamatoria, neoplásica, malabsortiva, etc. Como ya se ha explicado, en los casos de diarrea aguda de origen tóxico-infeccioso el tratamiento debe ir dirigido preferentemente a reponer las pérdidas hidroelectrolíticas. En principio, los opioides no están indicados porque, al inhibir la peristalsis, favorecen la persistencia del agente patógeno y prolongan la situación de portador. Sólo en casos extremos, si las circunstancias personales lo aconsejan, está indicado su uso moderado.

1.4. Contraindicaciones

Están contraindicados en las diarreas producidas por gérmenes invasivos con heces sanguinolentas, propias de cepas enteroinvasivas (*Shigella,* salmonelosis, *E. coli,* megacolon

tóxico en infecciones por *C. difficile*, síndrome hemolítico-urémico de los niños producido por *E. coli* productora de toxina *Shiga*).

En la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, su uso ha de quedar restringido a la fase de diarrea crónica. Están contraindicados en las exacerbaciones agudas de estas afecciones, porque pueden precipitar la instauración de un íleo y una dilatación aguda intestinal provocando una crisis tóxica.

2. Inhibidores de la liberación de hormonas prosecretoras: octreótida

Es un análogo de la somatostatina (v. cap. 49) que inhibe poderosamente la liberación de la GH y la TSH hipofisarias, así como la de péptidos del sistema endocrino gastroenteropancreático. A diferencia de la somatostatina, puede administrarse por vía parenteral, su acción se prolonga durante varias horas y no provoca hipersecreción de rebote.

Controla muchos de los síntomas hipersecretores que ocurren en el síndrome carcinoide, en tumores con VIP, glucagonomas e insulinomas, gastrinomas y en fístulas gastrointestinales y pancreáticas que cursan con diarrea de carácter secretor. La dosis comienza con 50 µg, dos veces al día entre comidas, que se aumenta paulatinamente hasta alcanzar los 100-450 µg/día repartidos en 2-3 dosis; a veces se alcanzan los 1.500 µg/día.

Puede producir dolor en el sitio de inyección, calambres abdominales, náuseas, flatulencia, diarrea y esteatorrea; estos síntomas ceden con el tiempo; en cuanto a los de carácter gastrointestinal, pueden mejorar si se evita su administración con las comidas. Puesto que suprime la secreción de insulina y glucagón, puede aparecer hiperglucemia o hipoglucemia, según los casos.

E. AGENTES ANTIINFECCIOSOS

La terapia antibiótica resulta eficaz en el tratamiento de las shigelosis, la diarrea del viajero, la diarrea asociada a *C. difficile* y, si se da de forma temprana, en la campilobacteriosis, pero puede prolongar la eliminación de *Salmonella*, *C. difficile* y puede incrementar el riesgo de complicaciones graves en la infección por *E. coli* productor de toxina *Shiga*. En la tabla 43-6 se señalan los principales productos. Debe recordarse que muchas infecciones diarreicas son víricas y que no son controladas por fármacos antiinfecciosos.

F. AGENTES ADSORBENTES

Los *adsorbentes* son sustancias con una pretendida capacidad de adsorber sustancias tóxicas e impedir que actúen sobre la mucosa. Entre ellas se encuentran el **caolín** (silicato de aluminio hidratado), el **yeso,** la **pectina,** pero su eficacia es nula. El **carbón activado** se utiliza principalmente para evitar la absorción de productos tóxicos, incluidos algunos fármacos; se debe instilar en el estómago, 5-10 g en 100 mL de agua, o administrar hasta un máximo de 50 g por vía oral.

Las **resinas de intercambio iónico** del tipo de la colestiramina sirven para fijar sales biliares y evitar su acción irritante en el colon; por

Tabla 43-6. Utilización de agentes antiinfecciosos en las diarreas bacterianas

Organismo	Recomendaciones en adultos
Shigella	Fluoroquinolonas (durante 1-3 días: ciprofloxacino, 500 mg/oral /12 h; norfloxacino, 400 mg oral/12 h; levofloxacino, 500 mg oral/24 h). Si es susceptible, cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) 2 veces al día durante 3 días
Salmonella (no *typhi)*	No se recomienda en sujetos sanos o con síntomas moderados; pero si la enfermedad es grave o en niños menores de un año o adultos mayores de 50 años, o con enfermedades concurrentes, dar cotrimoxazol (v. dosis anteriores) durante 5-7 días, o ceftriaxona 100 mg/kg/día en 1-2 dosis
E. coli (enterotóxico, enteropatógeno, enteroinvasivo)	Fluoroquinolonas (durante 1-3 días: ciprofloxacino, 500 mg oral/12 h; norfloxacino, 400 mg oral/12 h; levofloxacino, 500 mg oral/24 h). Si es susceptible, cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 3 días
E. coli productos de toxina Shiga (O157:H7)	Evitar antidiarreicos y antibióticos, en especial el cotrimoxazol y las fluoroquinolonas
Yersinia	No se suele requerir antibióticos. En infecciones graves, doxiciclina + aminoglucósido, o cotrimoxazol o fluoroquinolonas
Vibrio cholerae O1, O139	Una dosis única de doxiciclina 300 mg; tetraciclina 500 mg/6 h durante 3 días; una dosis única de fluoroquinolona
C. difficile tóxico	Si es posible, suspender el antibiótico responsable; metronidazol 250 mg/6 h o 500 mg/8 h, durante 10 días
Giardia	Metronidazol, 250-750 mg/8 h durante 7-10 días
Gryptosporidium	En casos graves o pacientes inmunodeprimidos: paromomicina + azitromicina + nitazoxamida. En niños inmunocompetentes, nitazoxamida
Isospora	Cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 7-10 días
Cyclospora	Cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 7-10 días
Microsporidia	Albendazol 400 mg (12 h durante 3 semanas). En pacientes con sida basta con reforzar la medicación antirretroviral)
E. histolytica	Metronidazol, 750 mg/8 h durante 5-10 días, más yodoquinol 650 mg/8 h durante 20 días o paromomicina 500 mg/8 h durante 7 días

Según Thielman y Guerrant, 2004.

ejemplo, en el síndrome posvagotomía o tras la resección del íleon. Sus propiedades se explican en el capítulo 55.

Los *adsorbentes de agua* son sustancias que actúan en la diarrea reteniendo el agua; son los laxantes que forman masa (v. apartado VI, 2) y que se utilizan en el síndrome del *colon irritable,* en el que puede alternar la diarrea con el estreñimiento. Se emplean también para controlar la consistencia de las heces en pacientes con ileostomía.

VI. FARMACOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO

1. Objetivos fundamentales

El término *estreñimiento* puede ser difícil de definir o de cuantificar, ya que depende en buena parte de los hábitos dietético y cultural de una persona. Suele aceptarse como estreñimiento la situación en que hay menos de 3-5 defecaciones por semana con una dieta rica en residuos, siendo el peso de la defecación inferior a 35 g por término medio. La terapia del estreñimiento debe dirigirse a regular y facilitar la defecación. Su objetivo inmediato debe ser determinar la causa originaria, si la hay.

El tratamiento farmacológico es sólo un complemento que actúa, por lo general, de manera sintomática. Los fármacos utilizados en el tratamiento del estreñimiento se denominan laxantes o catárticos; al estimular la peristalsis de grandes segmentos del intestino delgado y/o grueso, favorecen la defecación. La diferencia entre laxante y catártico es simplemente de grado. Pero cuando en el estreñimiento existe un fondo hipertónico, como ocurre, por ejemplo, en el colon irritable, puede ser necesario conjuntar la acción suavemente laxante con los fármacos antiespásticos o relajantes, que se exponen en el apartado II, D.

En razón de su mecanismo de acción, los compuestos laxantes se pueden clasificar en:

a) Sustancias incrementadoras de la masa intestinal.
b) Agentes suavizantes o lubrificantes del contenido fecal.
c) Agentes osmóticos.
d) Sustancias estimulantes de la mucosa intestinal.
e) Fármacos que contrarrestan la acción de otros fármacos responsables de un estreñimiento iatrógeno.

2. Formadores de masa

Son sustancias que incrementan, en razón de su propia masa, el volumen del contenido intestinal, lo que estimula la actividad motora. Muchas de ellas son compuestos hidrófilos que actúan absorbiendo agua; al hincharse, incrementan su masa y estimulan los reflejos fecales. Las principales sustancias son: el salvado, los productos ricos en **celulosa,** la **metilcelulosa,** las cutículas y el mucílago de *Plantago ovata* **(ispágula)** y los preparados de *Psyllium.*

Se administran por vía oral, pero no actúan de modo inmediato; pueden hacerlo a las 12-24 h, si bien su efecto completo se observa después de varios días. Para actuar de manera suave, se emplean para conseguir la normalización del hábito intestinal en pacientes con estreñimiento crónico; son especialmente útiles en pacientes con estreñimiento simple (p. ej., sin que exista enfermedad asociada del colon) o con estreñimiento asociado a enfermedad diverticular, al síndrome del colon irritable o al embarazo y en pacientes que necesitan que sus heces sean blandas para evitar esfuerzos. Están también indicadas en algunas formas de diarrea (v. apartado V, F).

Como inconvenientes pueden producir obstrucción intestinal en caso de que existan enfermedades intestinales (adherencias, estenosis, ulceraciones, esclerodermia y neuropatía autónoma). A veces producen flatulencia.

3. Suavizantes o lubrificantes

Son aceites vegetales y minerales que lubrifican y ablandan la masa fecal, favoreciendo su humidificación y cambio de consistencia. Las principales sustancias son: **glicerol,** que se da en forma de supositorio y actúa como lubrificante; **dioctilsulfosuccinato** o **docusato sódico** (fig. 43-4), agente tensioactivo aniónico que sirve para humedecer y emulsionar las heces, cuya latencia es de 24-48 h. Se administra a la dosis de 30-100 mg, pero como inhibe la secreción de bilis y puede lesionar la mucosa gástrica produciendo náuseas, anorexia y vómitos, es mejor administrarlo por vía rectal. El **aceite de parafina,** que se empleó mucho en el pasado, es mejor no hacerlo para evitar sus complicaciones: mala absorción de vitaminas liposolubles A, D y K, neumonía lípida por aspiración e incontinencia con salida del aceite por el ano.

Estas sustancias se emplean en casos en que estarían indicados los formadores de masa si no fuera por la enfermedad intestinal asociada, antes señalada y también en pacientes con fisura anal o con hemorroides, en los que el miedo al dolor de la defecación les provoca estreñimiento.

4. Laxantes osmóticos

Son compuestos que se absorben pobremente en el intestino y actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal. El aumento del volumen facilita la estimulación intestinal y el alto contenido en agua favorece su avance y rápida eliminación.

4.1. Sales de magnesio y de sodio

Fosfatos, citratos, carbonatos, sulfatos, hidróxidos; algunas de estas sales son efervescentes. Por vía oral actúan en el intestino delgado; su acción es rápida e intensa a todo lo largo del intestino, provocando una rápida peristalsis; por ello suelen reservarse algunos de estos productos para uso exclusivamente rectal.

4.2. Derivados de azúcares

La **lactulosa,** disacárido de galactosa y fructosa (fig. 43-4), el **lactitol,** disacárido de galactosa y sorbitol, y el **sorbitol,** polialcohol de sorbosa, son productos que no se absorben en el intestino delgado y llegan al colon donde son metabolizados por las bacterias, originando los ácidos grasos de cadena corta, CO_2 e hidrógeno. La acumulación de estos metabolitos produce una reducción del pH que estimula la pared intestinal y la existencia de ácidos incrementa el poder osmótico, actuando como laxantes osmóticos.

En contraste con los purgantes salinos, tardan varios días en actuar. La dosis laxante por vía oral de lactulosa es de 10-20 g/día (15-30 mL), y del lactitiol 35 g en 250 mL de agua. Pasados 2-3 días, se puede reducir la dosis. La lactulosa también puede ser utilizada en forma de enemas para pacientes con impactación fecal o encefalopatía hepática. Pueden producir flatulencia, dolor cólico, molestias abdominales y, además elevadas, náuseas, vómitos y diarrea.

4.3. Productos mixtos

Los **polietilén glicoles** de cadena larga no son bien absorbidos por el intestino, por lo que, debido a su presión osmótica, retienen abundante agua. Se administran junto con diversas sales en solución isotónica (bicarbonato sódico, cloruro sódico y cloruro potásico). Existen preparados para ser administrados en soluciones de varios litros o para disolver en unos 125 mL.

5. Estimulantes por contacto

Reciben esta denominación por creer que su acción laxante se debía a la irritación directa de la mucosa o a la estimulación de plexos nerviosos. Actúan fundamentalmente por inhibición de la absorción de electrólitos y agua desde la luz intestinal; de esta manera, aumentan el contenido de líquido intestinal y estimulan intensamente la peristalsis.

a) Derivados antraquinónicos: **ruibarbo, sen, cáscara sagrada, dantrona;** actúan en el colon y tardan 6-8 h en ejercer su efecto.

b) Derivados del difenilmetano: los más conocidos son el bisacodilo, el picosulfato sódico y la fenolftaleína (fig. 43-4). El **bisacodilo** por vía oral se absorbe en escasa cantidad que se elimina por orina y bilis, pero la mayor parte actúa localmente en el intestino grueso provocando acumulación de agua; a la dosis oral de 5-10 mg tarda unas 10-12 h en actuar. Por vía rectal muestra actividad en 1 h. El **picosulfato sódico,** un derivado del bisacodilo, es hidrolizado en el colon por hidrolasas bacterianas. Por vía oral (5-15 mg) tarda 10-14 h en actuar. La **fenolftaleína** se encuentra incorporada a muchos preparados farmacéuticos que contienen otros varios productos. Se absorbe en el 15% y entra en la circulación enterohepática, por lo que su acción se puede prolongar varios días. Además de su actividad purgante, provoca algunas reacciones alérgicas de localización dérmica; en ocasiones provoca albuminuria y hemoglobinuria.

c) Aceite de ricino (ácido ricinoleico): actúa en el intestino delgado con una latencia de 1-3 h.

Son los más activos de todos los grupos, y su efecto es proporcional a la dosis; la sensibilidad individual es muy variable, y puede producir fuertes molestias de carácter cólico y otras alteraciones (v. apartado 7).

Se utilizan cuando es necesaria una evacuación intestinal rápida: preparación quirúrgica o exploratoria y fases iniciales después del tratamiento del impacto fecal producido por un estreñimiento crónico intenso.

6. Otros fármacos

Cuando el estreñimiento está producido por la administración de fármacos con actividad anticolinérgica o existe un íleo paralítico (p. ej., postoperatorio), puede ser necesaria la administración de fármacos colinérgicos, como los **inhibidores de la colinesterasa** (v. apartado II, C); la **neostigmina** puede ser útil a la dosis de 1-2 mg. Si se debe a una acción intensa de opioides, el antagonista **naloxona** puede corregir el estreñimiento de forma inmediata, pero en estos casos es mejor prevenir el estreñimiento mediante la administración reglada de laxantes suaves.

7. Reacciones adversas generales de los laxantes

La principal es la formación de un hábito que conduce al abuso. Ciertas personas desarrollan manía por la acción laxante y crean una injustificada preocupación por la evacuación diaria. Para ello recurren a la ingestión indiscriminada de laxantes que termina por constituir un hábito. El desarrollo de este hábito se ve favorecido por la atonía del colon que sobreviene después de haber sido estimulado por el catártico, lo que obliga a utilizar nuevamente el laxante para conseguir la evacuación.

Otros peligros son las molestias gastrointestinales, en forma de colitis espásticas, y las alteraciones hidroelectrolíticas, como pérdida de potasio, depleción sódica, deshidratación, aldosteronismo secundario y cuadros de mala absorción.

8. Principales indicaciones y formas de utilización

Los laxantes están indicados en las siguientes situaciones:

a) En pacientes encamados o que hacen poco ejercicio.

b) En pacientes que deben evitar la realización de fuertes esfuerzos defecatorios (coronarios y cerebrovasculares), o

en los que la defecación aumenta un dolor que, con frecuencia, se convierte en causante del estreñimiento (síndromes radiculares, fisuras anales, etc.) o en personas con hemorroides.

c) Como preparación de intervenciones quirúrgicas y de exploraciones digestivas, que requieren que el tubo digestivo esté limpio de contenido.

d) En personas ancianas o con alteraciones mentales, que descuidan su hábito defecatorio y pueden desarrollar impactos fecales de muy difícil eliminación.

e) En pacientes sometidos a tratamientos con fármacos reductores de la peristalsis o incrementadores del tono: opioides utilizados en el dolor crónico, anticolinérgicos pertenecientes a familias farmacológicas diversas (antihistamínicos, neurolépticos y antidepresivos tricíclicos).

Cuando el estreñimiento es de origen *alto,* es decir, que predominan causas del tracto gastrointestinal superior relacionadas con una pobre ingesta, por causas orgánicas o funcionales, debe recurrirse a modificar el hábito alimentario, con alimentos ricos en fibra y en contenido líquido. En ocasiones, esto puede ser difícil porque existen restricciones orgánicas que impiden una correcta alimentación.

En las formas que cursan con *hipertonía* de la pared intestinal, especialmente del intestino grueso (p. ej., colon irritable), tiene particular indicación la dieta rica en fibra: pan integral, frutas (peras, uvas pasas, ciruelas, higos, manzanas, moras, etc.), verduras (ensaladas, berza, repollo, borraja, acelga, etc.); la adición de salvado a alimentos como leche, yogur, ensaladas de verduras o frutas, etc., es una medida muy útil, empezando con 6 a 10 cucharaditas al día y aumentando de forma gradual. No es infrecuente la necesidad de añadir un anticolinérgico o espasmolítico. Si estas medidas no bastan, será preciso ablandar las heces recurriendo, por ejemplo, a la lactulosa.

En el estreñimiento *hipotónico,* las causas son numerosas, a menudo debidas a otras enfermedades: trastornos neuromusculares primarios y secundarios, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, diabetes, hipotiroidismo, amiloidosis, etc. También se aprecia en el embarazo. Es importante asegurar inicialmente la ingestión de alimentos adecuados; si no basta, será preciso recurrir a la lactulosa y, por último, a otros agentes osmóticos o a estimuladores del tipo de bisacodilo o picosulfato sódico.

9. Síndrome de intestino irritable

A pesar de lo impreciso de su patogenia y de su sintomatología, esta entidad va cobrando creciente carta de naturaleza en la patología intestinal conforme se van agrupando mejor sus síntomas. La presencia de dolores abdominales difusos, sensación de distensión e hinchazón del abdomen, así como alteraciones en el hábito defecatorio —tanto en forma de estreñimiento como de diarrea— sin causa orgánica que las justifique, apuntan al diagnóstico del síndrome de intestino irritable. A su iniciación y mantenimiento convergen diversos factores: la predisposición genética (estudios en gemelos), el sexo (predominio en mujeres), un estado de hipersensibilidad visceral que se va cronificando y creando mecanismos centrales de hiperexcitabilidad (una especie de hiperalgesia visceral), mayor reaccionabilidad psicógena a factores ambientales (estrés), alteraciones en la motilidad del colon, intolerancia parcial a ciertas dietas (gluten, lactosa).

La acción terapéutica exige, en primer lugar, que el paciente sea bien diagnosticado y que sus síntomas y su estado sean bien atendidos y no simplemente considerados como subproductos «psicógenos». Por la propia imprecisión diagnóstica y variedad en la cualidad e intensidad de los síntomas, la evaluación de la eficacia de las diversas medidas terapéuticas se presta a controversia. Es importante que exista un buen entendimiento entre médico y paciente, de forma que éste se sienta comprendido. Pueden ser útiles ciertas formas de tratamiento psicológico (terapia conductual cognitiva, hipnosis, *biofeedback*), pero la acupuntura resulta ineficaz.

Junto a ello se aplican otras medidas terapéuticas: *a) antidepresivos tricíclicos* a dosis bajas: son por el momento los fármacos más eficaces, superiores a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; *b) antiespasmódicos y anticolinérgicos:* su eficacia es modesta para aliviar el dolor abdominal; *c) laxantes:* cuando hay estreñimiento pertinaz; los osmóticos pueden incrementar la sensación de hinchazón y dolor. Parece mejor tolerado el polietilén glicol; *d) antidiarreicos:* se recomienda el opiáceo loperamida y los secuestradores de sales biliares. Puede ser útil la octreótida, un análogo de somatostatina; *e)* la *dieta:* con frecuencia se ha recurrido a dietas ricas en fibra, pero su eficacia es más que discutible, ya que incluso puede agravar la sintomatología; puede ser una ayuda en casos de estreñimiento. Si hay algún grado de intolerancia, se aplicarán medidas de restricción; *f) reguladores de la 5-HT:* El **tegaserod** como agonista parcial 5-HT_4 (v. apartado II, A, 5) se ha empezado a utilizar en los cuadros que cursan con estreñimiento. Puede favorecer el peristaltismo del colon y reducir la hipersensibilidad dolorosa visceral. El **alosetrón** es un antagonista 5-HT_3 que bloquea estos receptores situados en terminaciones vagales y reduce respuestas vasomotoras reflejas en la pared colónica. Ha mejorado moderadamente la sintomatología que cursa con diarrea y dolor; se describe en el apartado III.2 de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine 2-receptor antagonist. Ann Pharmacother. 1999;33:429-40.

Briejer MR, Akkerman LM, Schuurkes JA. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. Pharmacol Rev. 1995;47:631-51.

Dando TM, Perry CM Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Drugs. 2004;64:777-94.

De Ponti F, Tonini M. Irritable bowel syndrome: New agents targeting serotonine receptor subtypes. Drugs. 2001;61:317-32.

Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, editores. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: EUNSA; 1996.

Farrugia G, Camilleri M, Whitehead WE. Therapeutic strategies for motility disorders. Medications, nutrition, biofeedback, and hypnotherapy. Gastroenterol Clin North Am. 1996;25:225-46.

Field M, Rao MC, Chanz EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. N Engl J Med. 1989;321:879-83.

Flórez J. Terapéutica farmacológica del vómito y del vértigo. Medicine. 1998;7:4823-34.

Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. Drug Saf. 1994;10 47-65.

Goyal RJ, Hirano Y. The enteric nervous system. N Engl J Med. 1996;334: 1106-15.

Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT_3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs. 1998;55:173-9.
Hebbard GS, Sun WM, Bochner F, Horowitz M. Pharmacokinetic considerations in gastrointestinal motor disorders. Clin Pharmacokinet. 1995;28:41-66.
Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Drugs. 2000;59:213-43.
Kranke P, Schuster F, Eberhart LH. Recent advances, trends and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:3217-35.
Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. Annu Rev Physiol. 1999;61:117-42.
Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Eng J Med. 2003;349:1360-8.
Longo WE, Vernava AM. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. Dis Colon Rectum. 1993;36:696-708.
Makhlouf GM. Enteric neuropeptides: role in neuromuscular activity of the gut. Trends Pharmacol Sci. 1985;6:214-8.
Malagelada JR, Azpíroz F, Mearín F. Gastrointestinal motor function in health and in disease. En: Sleisinger MW, Fordtran JS, editors. Gastrointestinal Disease. Filadelfia: Saunders; 1993.
Manara L, Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. Anu Rev Pharmacol Toxicol. 1985;25: 249-73.
McCallum RW. Pharmacologic modulation of motility. Yale J Biol Med. 1999;72:173-80.
Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. Front Neuroendocrinol. 1994;15:301-20.
Minami M, Endo T, Miramuji M, et al. Pharmacological aspects of anticancer drug induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. Pharmac Ther. 2003;99:149-65.
Pandolfino JE, Howden CW, Kahrilas PJ. Motility-modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility. Gastroenterology. 2000;118:S32-S47.
Quigley EM. Gastric and small intestine motility in health and disease. Gastroenterol Clin North Am. 1996;25:113-45.
Rascol O, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc JL. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. Drugs. 1995;50:777-91.
Schiller LR. Anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:87-106.
Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: which antiemetic for which therapy. Oncology. 2007;21:946-53.
Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. Drugs. 1999;58:491-6.
Spiller RC. Pharmacology of dietary fibre. Pharmacol Ther. 1994;63:407-27.
Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet. 2002;360:555-64.
Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. Drugs. 1996;52:639-48.
Thai-Van H, Bounaix MJ, Fraysse B. Ménière's disease: pathophysiology and treatment. Drugs. 2001;61:1089-102.
Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. N Eng J Med. 2004; 350:38-47.
Ward A, Holmes B. Nabilone: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use. Drugs. 1985;30:127-44.
WHO. Disponible en: http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH-01.22.HTM
Wilde MI, Markham A. Ondansetron. Drugs. 1996;52:773-94.
Wiseman LR, Faulds D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs. 1994;47:116-52.
Yarker YE, Mc Tavish D. Granisetron. An update of its therapeutic use in nausea and vomiting induced by chemotherapeutic therapy. Drugs. 1994;48:761-93.

44 Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva

J.V. Esplugues, M. Martí y J. Flórez

I. FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

A. PRINCIPIOS GENERALES

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la ulceración gastroduodenal, la dispepsia no ulcerosa, la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el síndrome de Zollinger-Ellison son entidades, todas diferentes, pero englobadas conjuntamente bajo la denominación de *enfermedades relacionadas con el ácido*. Su etiología es diversa, pero conlleva un desequilibrio entre los agentes irritativos locales y los mecanismos protectores del epitelio digestivo superior. Entre los primeros destaca la secreción ácida gástrica y, además, la infección por *Helicobacter pylori (H. pylori)*, los ácidos biliares, la pepsina, y/o la frecuente presencia de productos químicos exógenos (AINE, etanol, etc.). Como mecanismos protectores cabe destacar la secreción de mucosidad por parte de las células mucosas o el HCO_3^-, secretado tanto en la región del antro como del duodeno. Junto a estos factores, la integridad de la mucosa queda asegurada por mecanismos específicos de reparación y por la existencia de una vascularización particularmente rica, que proporciona los elementos metabólicos necesarios para asegurar una buena capacidad de resistencia frente a la agresión. Por último, las fibras nerviosas, incluidas las sensoriales, y mediadores como el óxido nítrico (NO) o eicosanoides como la PGE_2 y la PGI_2, se consideran esenciales en la regulación de todos los factores involucrados en la defensa de la integridad mucosa.

1. Papel del ácido gástrico en la lesión mucosa

Concentraciones elevadas de ácido pueden, por sí mismas, producir una lesión *aguda* en la mucosa digestiva, mientras que niveles de pH más bajos tienen un papel permisivo en el desarrollo de las erosiones o ulceraciones inducidas por otras causas. Esta última circunstancia es probablemente la más habitual, pues existen pocas entidades clínicas (traumatismos craneoencefálicos o, más discutidos, insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación asistida, grandes quemados o insuficiencia renal crónica, etc.) que cursan con hipersecreción ácida. A pesar de su diversidad etiológica, la reducción de la secreción ácida es la principal opción terapéutica común a todos estos problemas.

El ácido también tiene un papel imprescindible en el caso de las ulceraciones *crónicas,* pues, al igual que con las agudas, sólo se producen en los segmentos de la mucosa digestiva expuestos al ácido clorhídrico (HCl). Además, una vez establecida la lesión, los antisecretores consiguen acelerar el tiempo de cicatrización, un efecto atribuido tanto a la necesidad de valores de pH elevados para la correcta realización de los fenómenos restitutivos del epitelio como, de forma indirecta, a la potenciación de la efectividad de los antibióticos empleados en terapias erradicadoras de *H. pylori*.

1.1. Actividad de la célula parietal

El estómago humano contiene más de 1.000 millones de células parietales, produciendo HCl a una concentración de 150 mL/L, o lo que es igual pH 0,8. La secreción ácida es controlada por un conjunto de mediadores endógenos capaces de activar o frenar a la célula parietal (fig. 44-1). Entre ellos, destacan como agentes secretagogos: *a)* la ace-

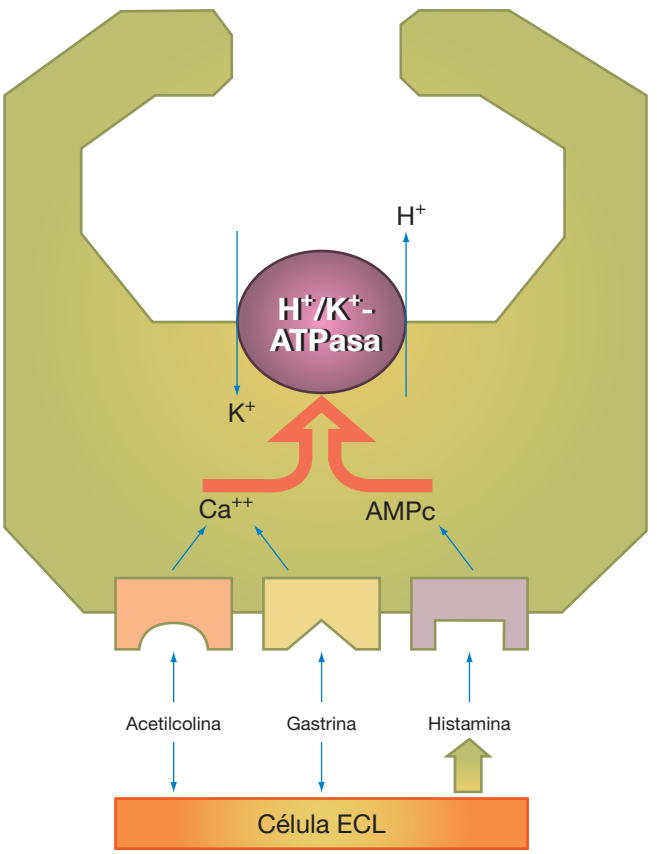


Figura 44-1. Mecanismos de secreción del ácido clorhídrico en la célula parietal del estómago. ECL: *enterochromaffin-like.*

tilcolina liberada por las terminales nerviosas vagales posganglionicas intramurales (actuación neurocrina); *b)* la gastrina producida por las células G antrales y liberada en el torrente circulatorio (actuación hormonal), y *c)* la histamina almacenada por los mastocitos y células ECL (*enterochromaffin-like cells,* variedad celular perteneciente a la familia de células APUD) es liberada en el fluido intersticial (actuación paracrina). Cada una de estas sustancias actúa sobre receptores específicos localizados en la membrana de la célula parietal, que están asociados a proteínas G. Los receptores colinérgicos (muscarínicos) y gastrínicos terminan por activar la fosfolipasa C (v. caps. 3 y 14) produciendo IP_3 y diacilglicerol. El IP_3 libera calcio intracelular y aumenta sus niveles citosólicos. La estimulación de receptores H_2 activa la adenilil ciclasa y eleva las concentraciones de AMPc. Existen distintos sinergismos entre las acciones de la histamina, la acetilcolina y la gastrina. Además de estos tres secretagogos, existen otros mediadores, como la somatostatina y las prostaglandinas encargados de frenar la producción de H^+.

En todos los casos el paso final en el proceso de secreción ácida exige la activación de una H^+/K^+-ATPasa. Esta enzima intercambia H^+ por K^+ en una proporción de 1:1, está compuesta por algo más de 1.000 aminoácidos y tiene un peso molecular de unos 114 kD. Contiene dos subunidades, una α, donde actúan los inhibidores de la bomba de protones, y una β, cuya función no está clara pero que resulta esencial para la actividad enzimática. En condiciones basales, la H^+/K^+-ATPasa se sitúa en las membranas de las tubulovesículas situadas en el citoplasma celular, pero como estas vesículas no contienen K^+, ni su membrana es permeable a éste, la enzima no es funcionante. Cuando se estimula la célula parietal, la membrana de las tubulovesículas pasa a integrarse en la membrana canalicular localizada en la porción apical de la célula. Con ello, parte de la estructura molecular de la enzima se ve expuesta a los iones K^+ del medio extracelular, lo cual, unido a un incremento asociado en la permeabilidad de la membrana a este ión, activa a la H^+/K^+-ATPasa que comienza a secretar protones. Este proceso de transporte activo se produce incluso contra gradientes (pH 1) 1.000.000 de veces superiores a las concentraciones de H^+ existentes en el interior de la célula (pH 7,4).

2. *Helicobacter pylori*

La colonización por este microorganismo de la mucosa gástrica está relacionada con el desarrollo de gastritis y con la etiopatogenia de la úlcera péptica y el cáncer gástrico. No todos los infectados desarrollan procesos gastroduodenales clínicamente relevantes, pero la bacteria está presente en el 90-100% de los pacientes con gastritis crónica activa, en el 90-95% de los afectados de úlcera duodenal y en el 60-70% de los sujetos con úlcera gástrica, si bien estas últimas cifras aumentan de forma importante al descartar a los consumidores de AINE. La erradicación previene las recidivas ulcerosas, que pasa de valores cercanos al 80% anual en sujetos positivos a *H. pylori* hasta menos del 5% cuando no hay presencia del germen.

3. Posibilidades de actuación farmacológica

El tratamiento de las lesiones mucosas está centrado en la inhibición de la producción del ácido clorhídrico con los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Por su inferior capacidad inhibitoria, las indicaciones de los antagonistas H_2 son ahora muy limitadas, mientras que otras posibilidades representadas por los anticolinérgicos selectivos M_1 (pirenzepina y telenzepina) o los antagonistas de gastrina (proglumida, loxiglumida, benzotrip) no tienen relevancia clínica. Aunque por su mecanismo de acción representan una alternativa a los IBP, los protectores de la mucosa tienen un papel secundario.

En función de los mecanismos, la acción farmacológica se clasifica de la siguiente manera:

a) *Inhibidores de la secreción ácida:*

α) IBP.
α) Antihistamínicos H_2.

b) *Neutralizantes de la secreción ácida*: antiácidos.
c) *Protectores de la mucosa:*

α) Sales de bismuto coloidal.
α) Sucralfato.
γ) Análogos de las prostaglandinas.
δ) Acexamato de cinc.

d) *Tratamiento erradicador de* H. pylori.

B. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Son los antisecretores más utilizados por su mayor potencia (consiguen con facilidad valores de pH intragástrico por encima de 4) y por carecer de efectos adversos de importancia. Actúan selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la H^+/K^+-ATPasa o bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligado en el proceso de secreción de H^+, por lo cual, y en contraste con los antagonistas H_2, la capacidad inhibitoria de los IBP es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida. Los compuestos más utilizados son **omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol** y **esomeprazol** (isómero óptico del omeprazol) y, aunque es un grupo bastante homogéneo, existen diferencias entre ellos en la potencia de sus acciones o aspectos de su farmacocinética.

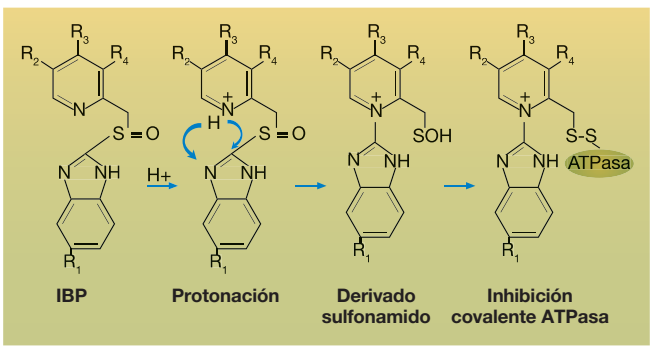
Existe un nuevo subgrupo, los *antagonistas competitivos del potasio,* que inducen una inhibición reversible de la H^+/K^+-ATPasa gástrica y representan el avance más reciente dentro de este grupo. Estos fármacos aún no han sido comercializados, aunque ya se encuentran en fase de ensayo clínico, e incluye el AZD0865, el CS526 (R105266), **revaprazam** y **soraprazam.**

1. Acciones farmacológicas

Los IBP son bases débiles (pKa entre 3,8 y 4,5) que, tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcan-

zan la célula parietal. A valores de pH fisiológicos sus moléculas atraviesan bien las membranas biológicas. Sin embargo, cuando entran en contacto con un medio ácido como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipofílica y quedan atrapados en la luz del canalículo al no poder traspasar la membrana celular. Los IBP son profármacos, ya que por sí mismos no interaccionan con la bomba de protones, sino que el medio ácido convierte su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo (el derivado sulfonamido) que forma rápidamente enlaces covalente, mediante uniones disulfuro, con residuos cisteína de la subunidad α de la H^+/K^+-ATPasa localizada en la interfase entre el citoplasma y el canalículo secretor (figs. 44-2 y 44-3). Los distintos IBP coinciden en puntos de unión a determinadas cisteínas y difieren en otras, pero la capacidad para inhibir la actividad de la enzima se relaciona principalmente con su unión a la cisteína 813, que une los segmentos transmembrana 5 y 6, originando el denominado *complejo inhibitorio*.

Aunque se desconoce la repercusión funcional de las fijaciones adicionales, el pantoprazol, el omeprazol y el esomeprazol se unen a la cisteína 822, adyacente a la anterior, y el omeprazol y el esomeprazol también a la situada en el lugar 892, en el bucle que une los segmentos transmembrana 7 y 8; el lansoprazol reproduce la unión del anterior y además se fija a la situada en el lugar 321 al final luminal del segmento 3; al igual que rabeprazol, que también se une a la 892.



IBP	R_1	R_2	R_3	R_4
Omeprazol (isómero R)	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
Lansoprazol	—	—	$-OCH_2CF_3$	$-CH_3$
Pantoprazol	$-OCF_2H$	—	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Rabeprazol	—	—	$-O(CH_2)_3-OCH_3$	$-CH_3$
Esomeprazol (isómero S)	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$

Figura 44-2. Estructura de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y modificaciones inducidas por el ácido.

Las diferencias en la velocidad con la que inhiben la secreción ácida están directamente relacionadas con su mayor o menor estabilidad en un medio ácido, lo que es a su vez consecuencia de las variaciones en los valores de pKa. El compuesto más estable, el pantoprazol, se convierte más lentamente en su derivado sulfonamido y, por tanto, es el que induce más lentamente una inhibición de la producción ácida. Por el contrario, el rabeprazol, el menos estable, es rápidamente protonizado e inhibe de forma más temprana la actividad enzimática. El omeprazol y el lansoprazol se encuentran en una situación intermedia y con valores equivalentes. El esomeprazol tiene una pKa similar a la del omperazol, pero sus características farmacocinéticas lo convierten en uno de los compuestos más rápidos.

La unión a residuos cisteína puede ser rota por agentes reductores, pero en las condiciones biológicas de la célula parietal resultan prácticamente permanentes. Por tanto, la inhibición de la H^+/K^+-ATPasa por un IBP se puede considerar como un proceso irreversible y no competitivo que, una vez instaurado, no necesita para mantenerse de una concentración plasmática sostenida del fármaco. La única forma que tiene la célula parietal de restaurar su capacidad secretora es

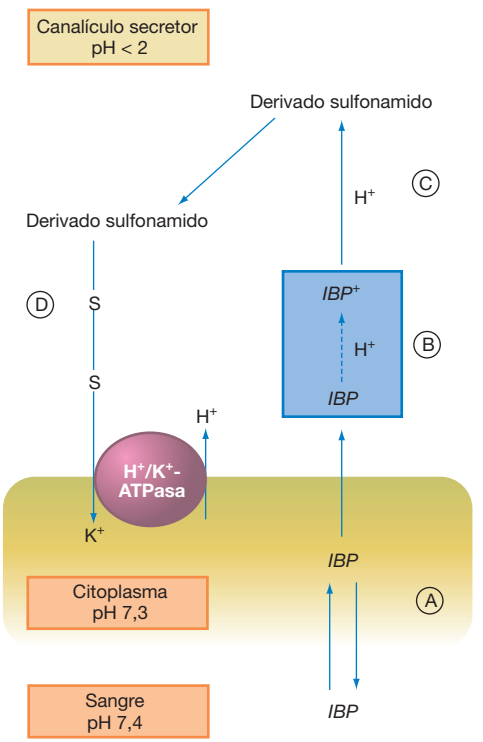


Figura 44-3. Mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la secreción de ácido por la célula parietal. La molécula de IBP alcanza la célula parietal transportada por la sangre, difunde al citoplasma *(A)* y, en el medio ácido del canalículo secretor, se protoniza *(B)*, por lo cual pierde su capacidad para traspasar las barreras biológicas y queda atrapada. A continuación, y por la acción de este mismo medio ácido, su estructura química se modifica convirtiéndose en el derivado sulfonamido *(C)*. Este compuesto tetracíclico reacciona rápidamente mediante enlaces covalentes, con los grupos sulfhidrilo del sector luminal de la H^+/K^+-ATPasa formando el denominado complejo inhibitorio *(D)*.

sintetizar una nueva molécula de la enzima y, dado que la semivida de la H^+/K^+-ATPasa humana es superior a 18 h, esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la producción de H^+. Cuando se interrumpe el tratamiento se necesitan más de 3 días para recuperar valores normales de producción ácida, y no se han descrito casos de *rebote* de la secreción ácida.

Cuando la célula parietal no está secretando ácido, el IBP ni se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en el producto activo, por lo que no actúa sobre la H^+/K^+-ATPasa en reposo, que, además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo, sino fuera del alcance del derivado sulfonamido en el interior de vesículas citoplasmáticas. Por último, incluso con niveles máximos de producción ácida no están activadas simultáneamente todas las células parietales y, como la semivida plasmática de los IBP es reducida, las enzimas no afectadas pueden ser reclutadas más tarde, siendo responsables del remanente de secreción existente tras administrar los IBP. Para obtener niveles de inhibición del 100% son necesarias dosis muy altas, preferentemente de los fármacos más modernos (rabeprazol y esomeprazol), asociadas a intervalos de dosificación breves o, mejor, su perfusión continua intravenosa. El uso simultáneo de cualquier otro agente antisecretor reduce la efectividad de los IBP al mantener a la célula parietal en un estado de reposo y a la enzima fuera del alcance de los IBP activados.

Como consecuencia de este particular mecanismo de acción, el nivel de inhibición ácida producido no se correlaciona con la concentración plasmática del fármaco en un momento dado, pero sí con el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo. La duración del efecto antisecretor es máxima durante las primeras 4 a 6 h, y se mantiene una reducción significativa de la capacidad de secreción de ácido incluso 24 h después de la administración de una única dosis. Por ejemplo, una dosis de 20 mg de omeprazol disminuye en un 90-95% la producción ácida en 24 h. Si se administra tras la ingesta de alimentos, se retrasa la absorción y disminuye el área bajo la curva de sus niveles de concentración plasmática-tiempo. Existe una gran variabilidad interindividual en la efectividad antisecretora de los IBP, especialmente cuando se emplean dosis bajas. Con dosis altas (p. ej., 40 mg de omeprazol o superiores), incluso tras administración única se consiguen niveles mayores de inhibición ácida y se restringe mucho la variabilidad individual.

En el riñón y el colon existen enzimas parecidas a la H^+/K^+-ATPasa gástrica pero, al no encontrarse en un medio ácido, los IBP no se atrapan ni se activan, por lo que carecen de efectos sobre ellas. No inhibe la secreción de factor intrínseco, tampoco ejercen ningún efecto directo sobre la secreción de pepsinógeno pero, al contrario que con los antagonistas H_2, disminuye mucho su activación al elevar el pH gástrico por encima de 4. Carece de acciones sobre la presión del esfínter esofágico inferior y no modifica el vaciado gástrico, tanto de sólidos como de líquidos.

Los nuevos inhibidores reversibles de la bomba de protones comparten farmacocinética con los IBP, aunque sus efectos son mucho más rápidos. Su acción se basa en desplazar al K^+ de su unión H^+/K^+-ATPasa, deteniendo su función y, por tanto, la secreción de H^+ hacia el canalículo.

2. Características farmacocinéticas

Los IBP se administran preferentemente por vía oral, en forma de cápsulas que contienen gránulos (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) o tabletas (pantoprazol y rabeprazol) con cubierta entérica, para prevenir su ionización por el medio ácido gástrico y favorecer su absorción en el duodeno. Existen formas tamponadas de liberación de omeprazol, aunque no están comercializadas en España, y preparados para la administración intravenosa de omeprazol, esomeprazol y pantoprazol.

Las principales características farmacocinéticas de los IBP se describen en la tabla 44-1. Tienen una reducida biodisponibilidad inicial y su efecto máximo no se alcanza con la primera dosis, sino tras 5-7 días de administraciones re-

Tabla 44-1. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración durante aproximadamente 1 semana, en cápsulas o comprimidos con cubierta entérica, de una dosis diaria de omeprazol, 20 mg[a]; lansoprazol, 30 mg[b]; pantoprazol, 40 mg[c]; rabeprazol, 20 mg[d], y esomeprazol, 40 mg[e]

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
PKa[f]	4,06	3,83	3,83	4,53	4,06
Biodisponibilidad (%)	65	80-91	77	52	89
Tmax (h)	1,25	1,5	2,7	4	1-3,5
$T_{1/2}$ (h)	0,5-1,0	0,9-1,6	0,9-1,9	1-2	1,25
Unión a proteínas (%)	97	97	98	96	97
Excreción renal (%)	77	33	80	90	80

[a] Langtry et al. Drugs. 1998;56:447-86.
[b] Matheson et al. Drugs. 2001;61:1801-33.
[c] Fitton et al. Drugs. 1996;51:460-82.
[d] Carswell et al. Drugs. 2001;61:2327-56.
[e] Scott et al. Drugs. 2002;62:1503-38.
[f] Sachs et al. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(Suppl. 2):2-8.

petidas. La razón de este efecto gradual no está clara, y se sugiere que se inutilizan enzimas previamente respetadas que, conforme se inhibe la secreción tras las primeras dosis, disminuiría la degradación gástrica de dosis sucesivas, o que se reduce el metabolismo de primer paso. Presentan una unión a proteinas plasmáticas superior al 90%, sobre todo albúmina y glucoproteína α_1-ácida, por lo que su volumen de distribución es escaso (0,3-0,4 L/kg). Pueden atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria.

Con la excepción del rabeprazol, que tiene un importante componente no enzimático, se metabolizan rápidamente en el hígado por el citocromo P450, dando lugar a diversos metabolitos. La vía de la isoenzima CYP2C19 es más utilizada que la del CYP3A4 y, además, muestran cinéticas diferentes. La semivida de eliminación plasmática de los IBP es de aproximadamente 1 h. Se excretan principalmente por vía renal (aproximadamente un 80% de la dosis administrada), y el resto por bilis con excepción del lansoprazol, donde esta ultima vía es mayoritaria.

3. Reacciones adversas

Las manifestaciones agudas descritas más frecuentemente son de intensidad leve, transitorias y con escasa repercusión clínica: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mareo, cefalea y erupción cutánea. En general, no obligan a modificar la pauta de dosificación. Más graves, aunque muy poco usuales, son los episodios de nefritis intersticial y hepatitis tóxica. También se han notificado trastornos oculares con la administración intravenosa de omeprazol, pero la relación causal es discutible, puesto que se han descrito en población anciana y polimedicada.

El tratamiento prolongado con IBP produce una elevación mantenida en las concentraciones séricas de gastrina, consecuencia de la inhibición ácida gástrica, pues aparece también con los antagonistas H_2 o tras vagotomía. Aunque revierte al cesar el tratamiento, inicialmente se correlacionó esta hipergastrinemia con algunos casos de hiperplasia o redistribución de células enterocromafines en modelos animales. Sin embargo, los resultados clínicos acumulados tras décadas de uso masivo de los IBP le atribuyen un escaso significado clínico, y no existen hoy reservas para el tratamiento continuado con IBP durante períodos prolongados. Aunque el uso prolongado de IBP se relacionó inicialmente con un aumento de la extensión de la gastritis por *H. pylori,* esta evolución no se ha confirmado.

Recientemente han aparecido estudios donde se han relacionado los antisecretores (tanto IBP como antagonistas H_2) con un incremento en la incidencia de infecciones en el tracto digestivo superior y el respiratorio, en particular la diarrea por *Clostridium difficile* y la neumonía por aspiración. Con todo, estas infecciones tienen una baja prevalencia en términos absolutos, su control farmacológico es relativamente sencillo y se vincula a la administración de pautas largas de tratamiento en pacientes de edad avanzada y lactantes.

4. Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

El incremento del pH intragástrico producido por los IBP modifica la absorción de otros fármacos. En algunos casos la reduce, como ocurre con el ketoconazol, la tiroxina, el calcio, las sales de hierro o antirretrovirales como atazanavir y ritonavir. Se han descrito casos de déficit de vitamina B_{12} atribuido a que la inhibición ácida dificulta la acción de la pepsina rompiendo la unión entre las proteínas y esta vitamina, que por tanto se absorbe menos, y a que el sobrecrecimiento bacteriano secundario a una inhibición mantenida del ClH incrementa su consumo intestinal. Sin embargo, salvo patologías específicas concomitantes, la magnitud de los depósitos de vitamina B_{12} existentes en el organismo hace que se necesiten tratamientos muy prolongados para que este déficit se manifieste y, además, es fácilmente prevenible porque no interfiere la absorción de la vitamina B_{12} contenida en los preparados vitamínicos.

El efecto de los IBP incrementa la absorción de digoxina, nifedipino, ácido acetilsalicílico y furosemida como ejemplos más paradigmáticos. De igual modo la interacción con claritromicina aumenta el área bajo la curva del IBP originando una potencial sinergia beneficiosa para la terapia erradicadora. Desde este punto de vista cabe destacar que el papel de los IBP en las pautas erradicadoras de *H. pylori* está basado en una interacción farmacocinética. Los IBP no tienen prácticamente acción bactericida, pero reducen la degradación dependiente del ácido de los antibióticos y permiten que actúen durante más tiempo sobre el germen.

Pese a ser metabolizados por dos isoenzimas del citocromo P450, los IBP sólo interfieren el metabolismo hepático de anticoagulantes orales, benzodiazepinas y fenitoína. Además, su frecuencia es muy baja, inferior a 0,1-0,2 por millón de prescripciones, y no existen diferencias significativas entre los diferentes IBP a la hora de inducirlas.

Todos los IBP se eliminan rápidamente y es difícil que alcancen concentraciones plasmáticas tóxicas, incluso en circunstancias en las que su aclaramiento está reducido. Existe un pequeño porcentaje de sujetos (del 1% en la población de raza negra, el 3-6% en la caucásica y de entre el 15 y el 23% en la chino-coreano-japonesa) que son metabolizadores lentos del IBP y en los que puede llegar a triplicarse su vida media plasmática, y a multiplicarse por 10 la curva concentración plasmática-tiempo. Aunque existen pequeñas diferencias (omeprazol > lansoprazol ≥ esomeprazol > pantoprazol > rabeprazol), con las dosis habituales la capacidad metabólica remanente es suficiente para impedir una acumulación excesiva de IBP y, por su poca toxicidad, no es necesario reducir las dosis. En ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepática, su velocidad de eliminación está sólo ligeramente alargada y, salvo en las condiciones más graves, utilizando dosis convencionales tampoco se requiere modificar la dosificación del IBP.

Los IBP no inducen teratogenia, por lo cual, y con la necesaria prudencia, se permite su uso durante la gestación,

sobre todo en el tercer trimestre, cuando la pirosis del embarazo es más evidente. Sin embargo, no son recomendables durante la lactancia. Aún se desconoce si se eliminan y cuánto con la leche humana y, aunque sin inducir alteraciones de relevancia, se han asociado con un menor aumento de peso en el neonato, por lo que se recomienda buscar otras alternativas.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se exponen en el apartado F.

C. ANTIHISTAMÍNICOS H_2

Fueron los primeros antisecretores potentes, y gozan aún de gran prestigio por su eficacia y carencia de efectos adversos. Sin embargo, su utilidad actual es restringida y, salvo en algunos casos de dispepsia no ulcerosa o en formas leves u ocasionales de ERGE (sin que podamos predecir individualmente qué pacientes van a responder), se consideran fármacos de segunda elección en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. No logran niveles mantenidos de pH intragástrico superiores a 4, y han sido sobrepasados por los IBP por su mayor potencia antisecretora, y por tener una acción más predecible en todas las formas de ERGE. Las propiedades farmacológicas generales de los antihistamínicos H_2 se explican en el capítulo 20. Los compuestos más utilizados son **cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina** y **roxatidina** (fig. 44-4).

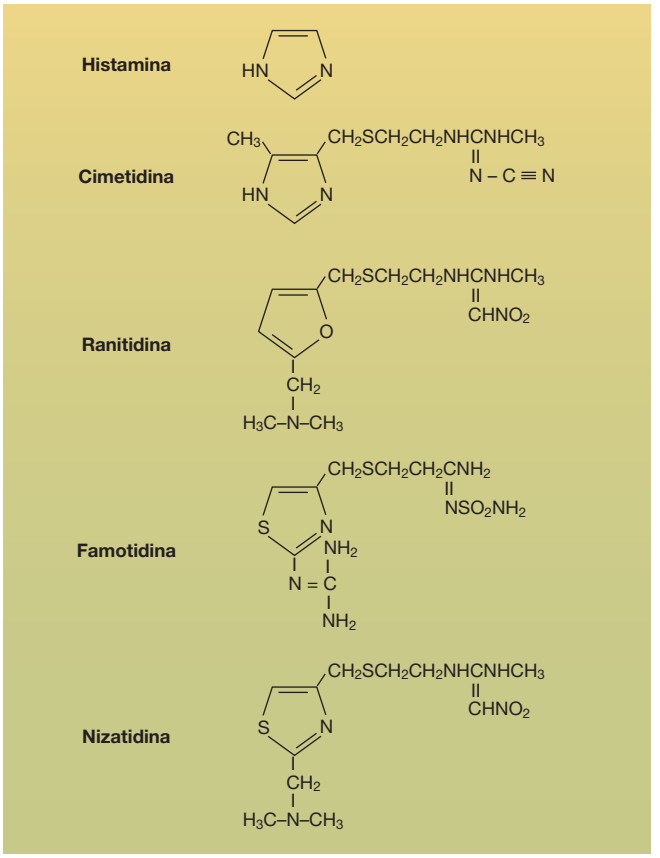


Figura 44-4. Fórmulas de la histamina y de los antagonistas H_2 más empleados.

1. Acciones sobre la secreción ácida

Todos ellos compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del receptor H_2, disminuyendo la producción de ácido por la célula parietal en relación estricta con la dosis y las concentraciones plasmáticas, y son particularmente efectivos sobre la secreción nocturna. La potencia antisecretora difiere entre los diversos fármacos, pero no implica cambios en su efectividad, limitándose a condicionar variaciones en las dosis de cada producto necesarias para conseguir un grado de inhibición semejante (tabla 44-2). Por ejemplo, la administración a la hora de despertarse y acostarse de 150 mg de ranitidina, o 600 mg de cimetidina, produce una reducción cercana al 70% en la secreción ácida nocturna y valores ligeramente inferiores en la producción diurna. Una vez se ha logrado el máximo efecto inhibitorio el aumento de la dosis no conlleva una mayor reducción en la producción de ácido, pero sí un incremento en la duración de sus efectos.

Ninguno de los antagonistas H_2 afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el volumen total de jugo gástrico la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida. La se-

Tabla 44-2. Características farmacológicas de los principales antagonistas H_2

	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatidina
Potencia antisecretora	1	4-10	40-50	4-10
Dosis con potencia antisecretora equivalente (miligramos por vía oral)	600-800	150	20	150
Dosis plena habitual (miligramos por vía oral)	800-1.200	300	20-40	300
Biodisponibilidad (%)	30-80	39-88	40-50	
$T_{máx}$ (h)	1-2	1-3	1-3,5	1-3
Volumen de distribución (L/kg)	0,8-2,1	1,2-1,9	1,1-1,4	0,8-1,5
Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas	13-25	15	15-20	30-35
Aclaramiento renal (mL/min)	293-486	489-512	304	500
Semivida (h)	1,5-2,3	1,6-2,4	2,5-4	

creción de factor intrínseco está aminorada aunque, incluso tras tratamientos prolongados con dosis elevadas, no existen grandes problemas en la absorción de la vitamina B_{12}. Tampoco modifican el vaciado gástrico, la secreción pancreática o la presión del esfínter esofágico inferior.

2. Características farmacocinéticas

Los detalles particulares de los diversos compuestos se incluyen en la tabla 44-2. En conjunto, su absorción es buena por vía oral y las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 1-3 h después. La administración durante las comidas no parece reducir su absorción, pero la ingesta concomitante de antiácidos o sucralfato disminuye su biodisponibilidad entre el 10 y el 30%. Se unen poco a las proteínas plasmáticas, y la semivida de eliminación es muy similar en todos ellos. Atraviesan bien las diversas barreras orgánicas, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo, la circulación fetal y en la leche materna. Con la excepción de la nizatidina, y en menor medida la famotidina, el metabolismo hepático constituye la principal vía de eliminación de los antagonistas H_2 suministrados por vía oral. Estos valores de aclaramiento hepático se reducen (representando sólo entre el 20 y el 40%) si se administran por vía intravenosa, ejerciendo entonces la excreción renal el papel protagonista. Cuando existe insuficiencia renal su semivida se prolonga entre 2 y 10 veces, por lo que se recomienda una disminución de la dosis (tabla 44-3). Las alteraciones hepáticas, salvo si coinciden con alteraciones renales, no modifican la farmacocinética de los antagonistas H_2.

3. Reacciones adversas e interacciones

Son muy reducidas en número e importancia, y se correlacionan directamente con el tiempo que lleva en el mercado cada agente. Tras tratamientos prologados existen casos donde se desarrolla tolerancia a los antagonistas H_2, disminuyendo su efectividad antisecretora aunque sin gran trascendencia clínica. Por otro lado, la interrupción súbita de esta medicación, tras pautas superiores a 4 semanas, induce cierto grado de hipersecreción ácida de rebote, sobre todo nocturna. Se ha justificado por la existencia de una sensibilización tanto de los receptores H_2 como de los mecanismos estimulantes de la secreción ácida, especialmente la gastrina.

Tabla 44-3. Recomendaciones para ajustar las dosis de antagonistas H_2 en pacientes con trastornos renales

Fármaco	Aclaramiento de creatinina (L/min)	Dosis (mg/día)
Cimetidina	30-75	800
	15-30	600
	5-15	400
Famotidina	> 50	40
	20-50	20
	< 20	20[a]
Nizatidina	> 50	300
	20-50	150
	< 20	150[a]
Ranitidina	> 30	300
	< 30	150

[a] En días alternos.

Este grupo farmacológico *muestra algunos efectos sobre el sistema nervioso central,* lo que probablemente refleja su interacción con receptores H_1 o H_2 cerebrales. Las manifestaciones más frecuentes son cefalea, delirio, psicosis, confusión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, irritabilidad, agitación u otros cambios en el estado mental.

En el curso de tratamientos prolongados, sobre todo con cimetidina, se ha descrito la aparición de una acción antiandrógena caracterizada por ginecomastia, hiperprolactinemia, alteraciones en la libido e impotencia. La administración intravenosa rápida de cimetidina y ranitidina va acompañada de hiperprolactinemia; sin embargo, este incremento es transitorio y no ocurre si la administración se realiza por vía oral o con el uso de famotidina y nizatidina.

La utilización de cimetidina, ranitidina y famotidina se ha relacionado con la aparición de neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia. La frecuencia de estas alteraciones es muy reducida, los trastornos casi siempre son reversibles y se presentan en sujetos con patologías coexistentes que reciben medicación concomitante. Debe extremarse la precaución en pacientes con trasplante de médula ósea, pues se ha descrito una incidencia de un 5% de casos de mielosupresión tras la administración de ranitidina.

Los antagonistas H_2 también se han vinculado con un incremento en las concentraciones plasmáticas de transaminasas y bilirrubina, sobre todo tras la administración intravenosa de dosis altas. Aunque estas alteraciones bioquímicas no parecen ser consecuencia de alteraciones clínicas relevantes, y ninguno parece hepatotóxico, es conveniente evaluar la función hepática tras 5 días de terapia intravenosa con antagonistas H_2 con el fin de descartar posibles reacciones idiosincrásicas.

Todos los antagonistas H_2 pueden causar pequeños aumentos de creatinina plasmática, que son reversibles y no parecen exacerbar patologías renales preexistentes. Se ha relacionado la infusión intravenosa rápida con la aparición de bradicardia e hipotensión y, en consecuencia, estos fármacos deben ser administrados de forma lenta (en un período de 15-20 min y disueltos en 100 mL de suero fisiológico) o por perfusión continua.

La incidencia de interacciones medicamentosas es muy baja y es discutible su trascendencia clínica salvo en el caso de aquellos fármacos con un rango terapéutico pequeño (anticoagulantes orales, teofilina o fenitoína).

D. ANTIÁCIDOS

Esta clásica familia farmacológica incluye un amplio grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, y base de su acción terapéutica, es neutralizar al ácido clorhídrico tras reaccionar con él en la luz gástrica. Su acción requiere la presencia permanente del compuesto en el estómago, de ahí que el efecto de una sola dosis sea pasajero y dependiente de la velocidad del vaciado gástrico. Tomados en ayunas, el efecto dura 15-20 min, pero administrados 1 h después de las comidas llega a durar 3-4 h. Ante la eficacia de los modernos antisecretores, los antiácidos han sido relegados a un lugar secundario en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido.

Desde un punto de vista químico se diferencian dos grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales di-trivalentes (magnesio y aluminio en especial) y las sales de ciertos cationes comunes. Sin embargo, su clasificación más habitual se apoya en criterios farmacocinéticos y clínicos, que

derivarán en la inducción o no de efectos sistémicos: el grado de absorción gastrointestinal y las posibles alteraciones sistémicas derivadas de este hecho. En referencia al último aspecto, para minimizar los efectos generales se recomienda la utilización exclusiva de los antiácidos no sistémicos, como las sales de magnesio y aluminio. Sólo esporádicamente o en situaciones muy breves pueden utilizarse los sistémicos. La mayor potencia y mejor aplicabilidad de las suspensiones condicionan su preferencia por el clínico.

Antes de revisar los aspectos comunes de estos fármacos (reacciones adversas e interacciones) se expondrán de forma individual los más importantes.

1. Bicarbonato sódico

Antiácido absorbible de empleo no recomendable en clínica pero con un uso popular todavía importante en España. Es la sal de un ácido débil (ácido carbónico) y una base fuerte (hidróxido sódico). Es muy soluble y reacciona de forma inmediata con el ácido clorhídrico, lo que justifica su intenso y rápido poder neutralizante (tabla 44-4), aunque lo fugaz de su efecto hace que deba administrarse a dosis elevadas y repetidas. Puede producir hipernatremia y la pérdida del CO_2 es la responsable de alcalosis sistémicas incluso en tratamientos no muy prolongados. Alcaliniza la orina y predispone a la litiasis renal fosfática. A dosis convencionales eleva con gran rapidez el pH intragástrico a valores de 7-8, lo que explica lo inmediato del alivio sintomático tras su ingesta. Sin embargo, su efecto es de corta duración y se asocia con molestias difusas por la presencia de gases en el tubo digestivo y una posible sobrecarga sistémica de sodio, por lo que ha sido sustituido por otros agentes con menos efectos adversos.

2. Carbonato cálcico

Antiácido muy potente y de acción rápida (tabla 44-4), pero la posibilidad de producir alcalosis sistémica y el incremento posterior en la secreción de HCl (efecto rebote) cuestionan su uso prolongado, sobre todo en pacientes con función renal alterada. El efecto rebote se debe a los iones calcio, los cuales, una vez absorbidos estimulan a la célula parietal, facilitan la liberación de gastrina y potencian la acción secretagoga de distintos estímulos fisiológicos. Reacciona con los iones fosfato, carbonato y bicarbonato presentes en el intestino formando sales insolubles, muy poco absorbibles.

Tabla 44-4. Capacidad de neutralización, pH y capacidad adsorbente de sales biliares mostrada por distintos antiácidos

Producto	mEq/g	pH	Capacidad adsorbente de sales biliares a pH = 3
Bicarbonato sódico	12	8,1	100 ± 1
Carbonato de bismuto	5	8,5	—
Carbonato sódico	20	9,4	98 ± 5
Hidróxido de aluminio	39	8,5	97 ± 1
Hidróxido de magnesio	34	10,4	99 ± 1

3. Hidróxido de aluminio

El único antiácido trivalente (tabla 44-4) y seguramente el más empleado. Insoluble en agua y anfótero, posee un cierto efecto protector de origen no bien conocido. Produce estreñimiento, pues relaja la musculatura del tubo digestivo y tiene una acción astringente sobre las proteínas del bolo alimenticio. En el intestino delgado los iones aluminio reaccionan y forman fosfatos insolubles que condicionan una menor absorción de fósforo y, por ello, se emplea para reducir las concentraciones plasmáticas de este ion metálico en pacientes con insuficiencia renal aguda. En cuadros de insuficiencia renal crónica sus acciones sobre los fosfatos justifican su empleo en la prevención del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, en estos mismos pacientes un exceso de estos antiácidos, sobre todo si lo simultanean con una dieta baja en fósforo, conduce a una osteomalacia desencadenada por una hipofosfatemia no detectada y la desmineralización esquelética compensadora. El consumo de antiácidos que contienen aluminio también se ha relacionado con el denominado *síndrome de depleción de fósforo*. Este cuadro es de rápida aparición, pudiendo ocurrir en los primeros 4-7 días después de instaurar el tratamiento y está caracterizado por la posible aparición de hipofosfatemia, hipofosfaturia, hipercalciuria, dolor óseo, debilidad muscular, parestesias, convulsiones, anorexia y malestar general.

La toxicidad del aluminio se ha relacionado con casos de encefalopatía, sobre todo en pacientes sometidos a diálisis renal, o con la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la probabilidad de que el metal ingerido con los antiácidos pueda determinar la aparición de estas alteraciones parece remota y ha de ser considerada como una posibilidad que reitera la necesidad de un uso cuidadoso de estos compuestos en pacientes con insuficiencia renal.

4. Compuestos de magnesio

El **hidróxido de magnesio** (leche de magnesia) es el más rápido de los compuestos no absorbibles, pero su potencia antiácida es sólo moderada (tabla 44-4). El **trisilicato de magnesio** es la sal magnésica del ácido mesotrisilícico y, comparado con el hidróxido de aluminio, su capacidad neutralizante es sólo un tercio y su velocidad de reacción mucho más lenta. El **óxido de magnesio** se convierte en hidróxido dentro del estómago. De forma similar a lo que ocurría con el calcio, los iones magnesio reaccionan con los iones carbonato y fosfato presentes en el intestino delgado, formando sales insolubles muy poco absorbidas. Aun así, casi un 15% del magnesio ingerido como antiácido se absorbe y, como es excretado por el riñón, su acumulación podría causar graves trastornos en pacientes con insuficiencia renal. Muestra una acción laxante, llegando a producir diarreas en más del 75% de los pacientes tratados con las dosis más altas, consecuencia del efecto osmótico de las sales de magnesio y una posible acción liberadora de colecistocinina. Sin embargo, con la excepción de los ancianos la trascendencia de estos procesos diarreicos es escasa.

5. Compuestos de magnesio y aluminio

El **magaldrato** es un sulfato magnésico-alumínico en forma de gel y, por lo tanto, insoluble en agua, estructurado en un reticulado en capas superpuestas que, aunque posee características diferenciales, tradicionalmente se incluye dentro de los antiácidos. El **almagato** es un hidróxido doble magnésico-alumínico que, además, tiene un cierto efecto laxante. Ambos figuran entre los antiácidos más prescritos en España.

6. Otros

En algunas especialidades aparecen otros componentes junto a los antiácidos. El **ácido algínico** se postula que produce una «espuma» capaz de transportar el antiácido hacia el esófago, formando al mismo tiempo una barrera que previene el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, la importancia y utilidad terapéutica de este compuesto no ha podido ser confirmada en ensayos clínicos controlados. La **simeticona** es un derivado antiespumante de la silicona. Reduce la tensión superficial y su papel terapéutico, pese a atribuírsele un teórico efecto antigás, es muy discutible.

7. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia de los efectos adversos inducidos por antiácidos es reducida, lo que explica su libre dispensación. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son los más habituales, destacando la acción astringente cuando el componente mayoritario es aluminio, y el efecto laxante cuando predominan los compuestos de magnesio, por lo que la mayoría de los preparados comerciales intentan prevenir estas acciones combinando ambos. Si aun así persiste, la manifestación de cualquiera de estos trastornos, se pueden obviar intercalando en la medicación dosis individuales del componente con el efecto contrario.

El hoy infrecuente *síndrome de leche y alcalinos* (hipercalcemia, alcalosis y elevación de creatinina sérica por insuficiencia renal crónica) puede aparecer tras la ingesta crónica de preparados que contengan calcio o bicarbonato. La sobrecarga sódica que acompaña al uso prolongado de algunos antiácidos ya se ha comentado. La depleción de fósforo debida a la capacidad adsorbente del hidróxido de aluminio sobre los fosfatos es rara y puede soslayarse añadiendo a la dieta suplementos de fosfatos.

Al ocasionar cambios en el pH intragástrico, los antiácidos podrían determinar modificaciones en la absorción y en la biodisponibilidad de un gran número de sustancias. Aunque la trascendencia clínica de estas modificaciones es escasa, se debe evitar su administración con aquellos fármacos que tengan un estrecho rango terapéutico.

E. PROTECTORES DE LA MUCOSA

Estos fármacos se muestran inferiores a los modernos IBP, tanto en términos de eficacia como en el control de la sintomatología dolorosa que acompaña los procesos ulcerativos digestivos, por lo que son poco empleados.

1. Sales de bismuto coloidal

Existen distintos compuestos de utilización clínica: subsalicilato de bismuto, subcarbonato, subnitrato, etc., pero sólo el **dicitrato tripotásico de bismuto** está comercializado en España como protector de la mucosa. De escaso poder antiácido, es soluble en agua pero sus moléculas forman una disolución coloidal (fig. 44-5). En presencia de un medio ácido se quela a los aminoácidos y glucoproteínas del nicho ulceroso, por los que tiene gran afinidad. Forma un coágulo blanquecino insoluble que se une tenazmente a la superficie ulcerada (una propiedad no compartida por todas las sales de bismuto), de la cual no puede ser eliminada al mezclarse con el contenido gástrico, o por el peristaltismo, y evita la actuación de los distintos agentes agresivos.

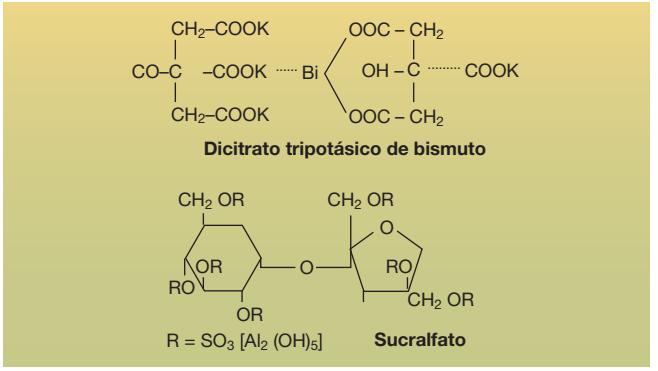


Figura 44-5. Fórmulas estructurales del dicitrato tripotásico de bismuto y del sucralfato.

Esta precipitación comienza con un pH de 5, es máxima con valores de pH de 2,5-3, y si baja a niveles de pH 1 o inferiores el precipitado se redisuelve. La utilización simultánea de antiácidos potentes, por sus efectos sobre los niveles de pH, está teóricamente contraindicada, pero no existe ninguna otra limitación alimentaria conocida capaz de modificar su efectividad. Además, parece incrementar la síntesis de prostaglandinas por la mucosa gástrica y aumenta la producción de bicarbonato. Por último, al igual que los primitivos compuestos de bismuto, tiene actividad antipéptica y se une a las sales biliares, acciones ambas que refuerzan la efectividad de su comportamiento antiulceroso. Por sí mismas, las sales de bismuto ejercen una modesta actividad antibacteriana frente a *H. pylori,* y pueden erradicarlo hasta en un 10% de los casos. Existe otro compuesto que combina ranitidina con citrato de bismuto **(citrato bismútico de ranitidina),** diseñado específicamente para el tratamiento de erradicación de *H. pylori.*

Sólo una pequeña parte del bismuto administrado es absorbida (entre el 1 y el 2%); la mayor parte se elimina con las heces. En sangre circula unido a proteínas y su concentración plasmática oscila entre 10 y 20 µg/L, muy por debajo de los valores tóxicos mínimos que se sitúan en 100 mg/L. El tipo de sal de bismuto determina el porcentaje de absorción, y su administración conjunta con antisecretores determina un incremento muy significativo en las concentraciones plasmáticas de bismuto, hecho que se atribuye a un aumento en la absorción del metal. Su semivida plasmática es de 5 días y alrededor del 97% del total absorbido se excreta por la orina. Pasa a los tejidos, sobre todo al riñón, donde alcanza valores 10 veces superiores a los presentes en hígado y huesos.

Con la dosificación recomendada son muy escasos los efectos secundarios, que se limitan de forma casi exclusiva al oscurecimiento de las heces y la lengua. La encefalopatía tóxica por bismuto, descrita cuando se ingieren otros compuestos del metal a dosis elevadas (hasta 20 g de bismuto por día) es una posibilidad muy remota con el dicitrato tripotásico de bismuto por su peculiar naturaleza química y farmacocinética, y no se ha descrito ningún caso de toxicidad humana. No obstante, conviene emplear este fármaco con precaución y no usarlo de manera prolongada (más de 8 semanas) en pacientes con insuficiencia renal o durante el embarazo.

2. Sucralfato

Es un complejo formado por fructofuranosil piranósido con ocho radicales hidrógeno sulfato de aluminio (octakis)

(fig. 44-5). Tras su ingestión oral y en contacto con un pH gástrico bajo, se polimeriza y origina una pasta pegajosa cargada negativamente que se adhiere de modo selectivo a las proteínas o restos proteicos del cráter ulceroso, con carga positiva, formando una barrera protectora que impide la actuación del ácido y la pepsina sobre la zona lesionada. Se une también a la mucosa sana, pero su afinidad por ella es seis veces menor que por las zonas lesionadas.

Además de formar una barrera, el sucralfato parece inducir otros efectos protectores sobre la mucosa gástrica. Quela la bilis y disminuye la absorción de algunos ácidos biliares, tiene un efecto trófico sobre la mucosa gástrica, incrementa el flujo sanguíneo mucoso, facilita la acumulación de factores de crecimiento en las zonas lesionadas de la mucosa gástrica, activa los macrófagos localizados en la mucosa facilitando su participación en la formación de tejido de granulación en las zonas lesionadas, incrementa la formación de factores endógenos protectores de la mucosa, como el NO o algunas prostaglandinas y, por último, estimula la secreción de bicarbonato y moco por la mucosa gástrica.

Como es muy polar y poco soluble, sólo se absorbe el 3-5% de la dosis que se elimina por la orina sin ser modificado. El resto permanece en la luz gastrointestinal, donde ejerce una acción tópica que dura cerca de 5 h, y se excreta con las heces. Con una pauta convencional, la absorción de aluminio es similar a la observada durante el tratamiento con hidróxidos de aluminio, y aunque más del 98% del metal se elimina con las heces, en sujetos con función renal normal la excreción urinaria de aluminio se incrementa unas 10 veces. La administración simultánea de antiácidos disminuye mucho la efectividad del sucralfato por elevar el pH gástrico, hecho aún más importante en este fármaco que en el bismuto coloidal por su mayor dependencia de dicho factor.

Es muy bien tolerado; menos del 4% de los pacientes describen reacciones adversas y son muy pocos los casos en los que es necesario interrumpir el tratamiento. La manifestación más frecuente es el estreñimiento, aunque pueden aparecer otros síntomas inespecíficos, como sequedad de boca, náuseas, vómitos, molestias abdominales difusas, vértigo y erupciones cutáneas. Se ha descrito excepcionalmente la posibilidad de un bezoar gástrico o de hipofosfatemia. Las concentraciones plasmáticas de aluminio se incrementan en forma dependiente de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis, y en estas situaciones se han descrito varios casos de intoxicación por aluminio. El tratamiento con sucralfato obliga a reajustar la dosis de muchos fármacos al modificar su absorción y biodisponibilidad, entre otros: ciprofloxacino, norfloxacino, fenitoína, quinidina, propranolol, digoxina, teofilina, aminofilina, vitaminas liposolubles, tetraciclinas o warfarina.

3. Dosmalfato

Es un derivado flavonoide (diosmina) que contiene siete radicales de aluminio en forma de hidrógeno sulfato (heptakis). Carece de acción antisecretora y forma un complejo con la pepsina; a pH ácido forma una pasta viscosa con proteínas y enzimas que protege la mucosa. Se postula que impide la retrodifusión de los AINE, reduciendo su toxicidad. No se absorbe prácticamente en el tubo digestivo, si bien puede absorberse ligeramente el aluminio y acumularse en caso de insuficiencia renal. Su dosis es de 1,5 g/12 h. La experiencia con este producto es todavía limitada y no parece tener muchas ventajas frente a sucralfato.

4. Análogos de las prostaglandinas

Su principal aplicación terapéutica es la profilaxis de la gastropatía por AINE, aunque por sus efectos adversos se consideran de segunda elección tras los IBP. Los aspectos más generales de la fisiología y farmacología de estas sustancias ya han sido revisados en el capítulo 21. Las más importantes a nivel gástrico son las PGE_1, PGE_2 y la prostaciclina (PGI_2), que desempeñan un importante papel en la defensa mucosa frente a la agresión, como se evidencia por la elevada incidencia de lesiones mucosas gastrointestinales que acompañan a la inhibición de la ciclooxigenasa por los AINE (v. cap. 23). Son sintetizadas de forma continua, y aumentan su producción en respuesta a la lesión del epitelio. Su administración farmacológica determina notables efectos protectores frente a las acciones lesivas de un número elevado de agentes ulcerógenos. En el territorio mucoso actúan como vasodilatadores, incrementan la producción de mucosidad y bicarbonato, estabilizan los lisosomas celulares y estimulan los fenómenos de diferenciación y proliferación celular tras una agresión. Los compuestos naturales, aun administrados en dosis farmacológicas, muestran una gran brevedad en sus efectos, por lo que se ha desarrollado una serie de análogos sintéticos con mayor duración de acción. El **misoprostol** es un derivado de la PGE_1 tras su administración oral se absorbe con rapidez y se desesterifica en su ácido libre, que es el responsable de su actuación terapéutica. Su semivida es de 20-40 min, y se excreta sobre todo por la orina. Existen también estudios con otros análogos de la PGE_1 **(rioprostilo)** o de la PGE_2 **(arbaprostilo, emprostilo, trimoprostilo),** pero no están disponibles en España.

Desde un punto de vista molar, los derivados prostaglandínicos son los inhibidores de la secreción ácida más potentes que se conocen. Esta acción es producto de su interacción con un receptor específico localizado en la membrana de la célula parietal cuya activación determina una inhibición de la adenilil ciclasa. Aunque se resalta su eficacia como protectores de la mucosa, la efectividad clínica de los análogos prostaglandínicos casi siempre se consigue con dosis que también son antisecretoras y, por ejemplo, en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal la administración de dosis bajas, con efecto exclusivamente citoprotector, no mejora los resultados clínicos obtenidos con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. El inicio del tratamiento suele acompañarse de movimientos intestinales descoordinados, que habitualmente no progresan y hacen innecesario su tratamiento. La incidencia de diarrea varía, según la dosis, entre el 4 y el 38%. La intensidad es dependiente de la dosis y se debe al incremento de la motilidad gastrointestinal y de la secreción intestinal de fluidos y electrólitos. Su incidencia disminuye con la admi-

nistración del fármaco tras las comidas y evitando el tratamiento simultáneo con antiácidos que contengan magnesio. Puede inducir también calambres abdominales y contracción uterina con posibilidad de abortos, por ello no deben ser empleados en gestantes y deben extremarse las precauciones en mujeres en edad fértil. A las dosis recomendadas, y administrados por vía oral, no modifican la presión arterial ni la frecuencia cardíaca.

5. Otros

El **acexamato de cinc** presenta una efectividad antiulcerosa similar a la mostrada por los antagonistas H_2. Su mecanismo de acción es múltiple: inhibe la secreción ácida de forma moderada, protege frente a los AINE, estimula la producción de mucosidad o prostaglandinas, y modula la respuesta vascular. El acexamato de cinc se absorbe poco y tiende a concentrarse en la parte más superficial de la mucosa gastroduodenal. Tras dosis orales repetidas se incrementan las concentraciones plasmáticas de cinc, pero estos incrementos son poco importantes y desaparecen 24 h después de cesar la medicación. Eso hace que su toxicidad a dosis terapéuticas sea muy escasa y no se ha demostrado tampoco que tenga ningún efecto teratogénico. La dosis es de 600-900 mg/día (v. apartado G).

F. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Los IBP son los fármacos de elección para el control de la ERGE, tanto para su fase aguda (tratamiento a corto plazo) como en la prevención de su recidiva (tratamiento de mantenimiento a largo plazo). A dosis convencionales tienen la ventaja de que se administran en una sola toma, lo que facilita el cumplimiento, y consiguen los resultados más efectivos y rápidos, cualquiera que sea la variable analizada (remisión de síntomas, curación de esofagitis, control de recidiva). A las dosis recomendadas (tabla 44-5) todos los IBP tienen una eficacia similar en la ERGE con esofagitis (remisión rápida de los síntomas y tasas globales de curación de la esofagitis a las 8 semanas del 80-90%), salvo esomeprazol que se ha mostrado ligeramente superior especialmente en las formas más graves. Es aconsejable administrarlos 15-30 min antes de una comida, por lo común en el desayuno, pero se ha encontrado que administrados antes de la del mediodía o de la merienda se inhibe mejor la secreción ácida nocturna. Se recomienda una dosis alta del IBP (habitualmente, del doble o más de la convencional) en las siguientes circunstancias: *a)* formas graves o complicadas de la ERGE; *b)* si se produce mala respuesta a la dosis convencional; *c)* cuando el IBP se indica como ensayo terapéutico con criterio diagnóstico (prueba del IBP), y *d)* en el control de las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE (dolor torácico, asma relacionada con reflujo, laringitis, etc.). En estos casos es aconsejable fraccionar la dosis total para ser administrada en dos tomas y la duración del tratamiento se establece según la gravedad de la enfermedad, variando entre límites tan amplios como 4-12 semanas para la mayoría de los casos, o llegando incluso a 6 meses para el control de las manifestaciones extraesofágicas, pues en ellas la respuesta terapéutica es particularmente lenta. Para mantener la remisión de la ERGE se emplea un tratamiento descendente intentando individualizar la dosis de IBP a lo mínimo necesario. En caso de esofagitis o manifestaciones extraesofágicas importantes se precisará la administración diaria del IBP (tratamiento de mantenimiento convencional), ajustando la dosis a lo necesario, que varía entre la convencional, la mitad, o el doble o más. En cambio en los pacientes con ERGE sin esofagitis (no erosiva) puede ser suficiente la administración intermitente, a demanda, del IBP (máximo una dosis diaria) cuando el propio paciente observe síntomas o prevea su aparición.

La efectividad del tratamiento con IBP es alta, pero no absoluta. Existe un subgrupo pequeño de pacientes resistentes a IBP que siguen presentando síntomas y/o esofagitis después de 12 semanas de tratamiento adecuado con IBP. La estrategia en estos casos empieza por comprobar que el tratamiento se cumple, que la administración del IBP es correcta, y que no existen factores que puedan favorecer o agravar el reflujo, en especial el nocturno (malos hábitos de vida y alimentación, consumo de fármacos, en especial AINE, etc.).

Tabla 44-5. Dosis (mg totales/día) de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) recomendadas en las diferentes indicaciones

	Omeprazol	Lansoprazol	Pansoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	10-20-40[a]	15-30	20-40-80[a]	10-20	20-40[a]
Erradicación *H. pylori*[b]	40 (20 × 2)[c]	60 (30 × 2)[c]	80 (40 × 2)[c]	40 (20 × 2)[c]	40 (20 × 2)[c]
Gastroprotección frente a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	20	30	20		20
Dispepsia no ulcerosa	10-20[d]	15-30[d]			20[d]
Síndrome de Zollinger-Ellison	60-120	60-120	80-160[a]	60-120	80-160

[a] Se puede utilizar vía i.v. a las mismas dosis.
[b] Asociado a antibióticos (v. tabla 45-6).
[c] La dosis total se fracciona en 2 tomas.
[d] Indicación no autorizada en España.

2. Erradicación de *Helicobacter pylori*

Dado el papel primordial de la infección por *H. pylori*, su erradicación es el tratamiento etiológico principal tanto para el control de las úlceras gastroduodenales como para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. En las tablas 44-5 y 44-6 se recogen las dosis y características de los diferentes tratamientos erradicadores. *H. pylori* muestra una elevada susceptibilidad *in vitro* a gran número de antimicrobianos. Sin embargo, la eficacia *in vivo* de estos agentes es baja y el uso de antibióticos en régimen de monoterapia se abandonó porque ninguno logra una tasa de erradicación superior al 25%. La combinación de dos agentes conseguía niveles superiores, pero sin sobrepasar el 50% por término medio. Aunque los IBP pueden mostrar una cierta actividad antimicrobiana *in vitro*, su mayor contribución consiste en lograr valores de pH intragástrico superiores a 5 que permiten alcanzar en la vecindad del epitelio gástrico las concentraciones de antibiótico requeridas para su correcta acción bactericida. La pauta más frecuente combina durante 1 semana un IBP con **claritromicina** y **amoxicilina**, logrando tasas de erradicación de entre el 80 y el 85% y tasas de cicatrización cercanas al 100%, independientemente de que las úlceras sean duodenales o gástricas.

Inicialmente se recomendaron períodos de tratamiento más largos que, aunque logran elevar sobre un 5% la tasa de erradicación, no están hoy recomendados basándose en estudios de coste-efectividad y sólo se utilizan para tratar *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional. Una vez finalizado el tratamiento erradicador, el tratamiento antisecretor con un IBP (p. ej., entre 4 y 8 semanas más) sólo se recomienda cuando hay evidencia de úlceras gástricas grandes (> 1 cm). A las dosis adecuadas no existen diferencias significativas entre los distintos IBP. Aunque se han obtenido buenos resultados al sustituir la amoxicilina por un **nitroimidazol**, su uso está penalizado en nuestro entorno por la elevada tasa de resistencias de *H. pylori*. El tratamiento previo con un IBP no disminuye la eficacia posterior de las terapias triples. Cuando éstas fracasan, se recomienda como pauta de rescate la administración durante 7 días de un IBP, subcitrato de **bismuto**, tetraciclina y **metronidazol**. Aunque eficaz (80% de tasa erradicadora media), este régimen terapéutico se acompaña de una incidencia de efectos adversos superior al 30%, y resulta incómodo por el elevado número de tabletas a ingerir, lo que facilita el incumplimiento por parte del paciente. Cuando se emplean claritromicina y amoxicilina, la sustitución del IBP por la combinación de ranitidina-citrato de bismuto tiene niveles de eficacia similares. Sin embargo, si se opta por combinar claritromicina y un nitroimidazol, la utilización de ranitidina-citrato de bismuto parece más eficaz que la de un IBP, por lo que se postula como tratamiento de elección cuando existe alergia a la amoxicilina y como alternativa para sustituir al IBP y el compuesto de bismuto en la cuádruple terapia de las pautas de rescate.

En caso de persistir el fracaso tras dos tratamientos erradicadores parece lógico realizar un cultivo y antibiograma para seleccionar la combinación antibiótica más adecuada. Sin embargo, resulta también válido obviar el cultivo bacte-

Tabla 44-6. Pautas utilizadas en la erradicación de *H. pylori*

Tratamiento	Fármacos	Pautas posológicas		
		Dosis (mg)	Intervalo (h)	Duración (días)
1.ª elección	IBP[a]			
	Claritromicina	500	12	7-10
	Amoxicilinab	1.000	12	
2.ª elección				
A	IBP[a]			
	Dicitratobismutato tripotásico	240/120	12/6	7
	Tetraciclina	500	6	
	Metronidazol	500	8	
B	Ranitidina-bismuto citrato	400	12	7-14
	Tetraciclina	500	6	
	Metronidazol	500/250	8/6	
3.ª elección				
A	IBP[a]			
	Amoxicilina	1.000	12	7-14
	Levofloxacino	500	12-24	
B	IBP[a]			
	Amoxicilina	1.000	12	7-14
	Rifabutina	150	12	

[a] La pauta posológica de los distintos inhibidores de la bomba de protones (IBP) se describe en la tabla 44-5.
[b] En caso de pacientes alérgicos a penicilina, se sustituirá por metronidazol 500 mg/12 h.

riano e introducir un nuevo tratamiento empírico que asumiendo que *H. pylori* ha desarrollado resistencias a claritromicina o metronidazol, los sustituye por rifabutina, levofloxacino y furazolidona. Con todo, la experiencia con estos fármacos es aún limitada (la furazolidona aún no esta comercializada en España) y en algunos casos (sobre todo con rifabutina) se han descrito efectos adversos de cierta importancia, por lo que se recomienda cautela y un uso restringido al especialista.

3. Síndrome de Zollinger-Ellison

La hipersecreción ácida característica de este síndrome es la responsable del desarrollo de las úlceras (90-95%), síntomas de reflujo gastroesofágico y esofagitis péptica (25-60%) y diarrea (30-50%). La disminución potente del ácido consigue la remisión de los síntomas, debiéndose llegar a valores inferiores a 10 mEq/h o incluso por debajo de 5 mEq/h si existe esofagitis por reflujo. Los fármacos más eficaces son los IBP a dosis altas en dos dosis (tabla 44-5).

4. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

El 25-30% de los pacientes que consumen crónicamente AINE presentan síntomas digestivos, que son gastroduodenales en más de un 85%, y el riesgo de presentar hemorragia digestiva y/o perforación de aproximación es de un 2%. El mecanismo por el que los AINE producen lesiones gastrointestinales se explica extensamente en el capítulo 23, apartado I,A,4. La primera medida para prevenir la gastropatía por AINE es utilizarlos adecuadamente (cap. 23). La profilaxis sólo está indicada en pacientes en situación de riesgo (tabla 44-7), ya que únicamente en esta población es coste-efectiva la prevención.

El misoprostol a dosis altas (800 µg/día) previene las lesiones gástricas y, en menor grado, duodenales pero los efectos secundarios son frecuentes y no son agentes de primera línea. Los IBP a las dosis convencionales son los fármacos de elección por ofrecer una eficacia similar a la del misoprostol con menos efectos secundarios (tabla 44-5). Los antihistamínicos H_2 a dosis completas previenen las lesiones duodenales, pero no superan el placebo en las gástricas y no es un tratamiento recomendado. El sucralfato no ha mostrado eficacia profiláctica. Los IBP (en particular esomeprazol) son también útiles para prevenir la dispepsia que acompaña a la ingesta de AINE, aunque en este caso su eficacia es menor que en la gastropatía y no es necesario recurrir a las dosis más altas para conseguir la máxima eficacia (20 mg de esomeprazol consiguen el mismo nivel de remisión sintomática que 40 mg). Los inhibidores selectivos de la COX-2 inducen menos efectos secundarios del tracto digestivo superior e inferior que los AINE clásicos y por ello están indicados en pacientes en situación de riesgo. Sólo cuando el riesgo es máximo (p. ej., pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva alta por úlcera) parece necesario añadir un IBP a estos fármacos con el objetivo de reducir al máximo la posibilidad de complicaciones. Sin embargo, los coxibs se asocian a efectos adversos en otros sistemas, como el cardiovascular o el renal, por lo que se recomienda utilizarlos durante el menor tiempo y con las dosis más reducidas posibles (v. cap. 24). El ácido acetilsalicílico a dosis bajas también incrementa la posibilidad de hemorragia digestiva alta y su profilaxis con IBP está indicada en el paciente con factores de riesgo. La erradicación de *H. pylori* reduce las complicaciones si se realiza antes de iniciar el tratamiento con AINE, pero no modifica la incidencia de las mismas si se hace cuando la terapia con AINE está ya instaurada. La presencia de úlcera gástrica o, menos, duodenal activa no es contraindicación absoluta para el tratamiento con AINE, siempre que se acompañen de IBP a dosis estándar. En situaciones de úlcera refractaria lo mejor es retirar el AINE, aunque, sin garantía de éxito, se pueden intentar dosis más altas de IBP o la combinación de IBP y misoprostol.

Tabla 44-7. Factores de riesgo en las complicaciones de los AINE en el tracto digestivo superior

Edad superior a 65 años
Patologías graves previas de base
Antecedentes de enfermedad ulcerosa y hemorragia digestiva
Uso simultáneo de varios AINE (incluye AAS empleado como antiagregante)
Uso de AINE con alto potencial de gastrolesividad (especialmente ketorolaco, indometacina y piroxicam)
Dosis elevadas de AINE
Asociación con corticoides, ISRS o anticoagulantes orales
Infección por *H. pylori*

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

5. Dispepsia funcional

Aunque ésta es una de las pocas patologías donde los antagonistas H_2 aún siguen teniendo indicación, los IBP son los fármacos más utilizados y los de mayor eficacia. La utilidad de los procinéticos (en particular metoclopramida, domperidona, levosulpirida y cinitaprida) es cuestionada, pero parece razonable su uso cuando existe dismotilidad. Los fármacos que causan relajación del *fundus* gástrico postingesta (donadores de óxido nítrico, sumatriptán, tegaserod, etc.), podrían aliviar la saciedad temprana, aunque ello no ha sido suficientemente comprobado. Los fármacos que disminuyen la hipersensibilidad visceral (antidepresivos tricíclicos a dosis bajas, clonidina, trimebutina, antagonistas CCK, etc.) muestran cierto éxito en casos inespecíficos donde hayan fracasado previamente antisecretores y procinéticos, pero no se dispone de datos suficientes para su pauta generalizada en el tratamiento sintomático de la dispepsia funcional. Los ansiolíticos deben evitarse por su capacidad de inducir dependen-

cia y sólo se emplearán en caso de marcada ansiedad. No hay datos convincentes de que la erradicación de *H. pylori* sea superior a otros tratamientos, pero puede estar indicada cuando fracasan otras alternativas.

6. Lesiones gastroduodenales por estrés

No existe hipersecreción ácida en la mayoría de las situaciones donde aparecen estas lesiones (traumatismos craneoencefálicos, grandes quemados, fallos multiorgánicos, *shock* séptico, ventilación mecánica, etc.), y probablemente se originen por una importante reducción de la capacidad defensiva de la mucosa que convierte niveles de ácido normales en excesivos para un epitelio debilitado. Aunque la profilaxis con IBP se emplea habitualmente, su uso no está sustentado en ensayos clínicos específicos. Existen diversos estudios antiguos que demuestran que la incidencia de hemorragias disminuye mediante la profilaxis con terapias más ineficaces, ya sea con antiácidos en dosis frecuentes o antihistamínicos H_2 en infusión continua intravenosa. Es también útil el sucralfato que, al no alcalinizar el pH del jugo gástrico, no propicia el sobrecrecimiento bacteriano en el estómago, con menor riesgo de neumonía nosocomial.

7. Hemorragia digestiva alta

Los IBP consiguen una disminución de la tasa de recidiva y de la necesidad de cirugía. Se recomienda administrarlos inicialmente por vía intravenosa con bomba de perfusión continua (40-80 mg en bolo más 8 mg/h durante 12-24 h aproximadamente). El uso de dosis tan altas busca elevar el pH hasta valores cercanos a 7 para optimizar los mecanismos hemostáticos, pues el ácido disuelve el coagulo promoviendo el resangrado. El uso de IBP no excluye el tratamiento endoscópico, sino que lo complementa. No están indicados la somatostatina o sus análogos, ya que no hay base científica en cuanto a su eficacia.

Debido a la elevada prevalencia de *H. pylori* en nuestro medio y en el contexto de la hemorragia digestiva alta de origen péptico (úlcera duodenal o gástrica), es aconsejable iniciar tratamiento erradicador empírico en todos los pacientes en situación de riesgo, incluso en aquellos con antecedentes de ingesta de AINE.

II. FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

1. Inhibición de la secreción pancreática

La secreción pancreática exocrina consiste en unos 1.500-2.000 mL de líquido alcalino compuesto por las enzimas proteolíticas tripsina y quimotripsina, amilolíticas (amilasa), lipolíticas (lipasa), bicarbonato, agua y electrólitos. Las enzimas proteolíticas son secretadas de forma inactiva y se activan por acción de la enterocinasa de la mucosa intestinal. El medio ácido que se vacía en el duodeno libera secretina para estimular la secreción pancreática de agua y electrólitos; los polipétidos, los aminoácidos y los ácidos grasos inducen la liberación de colecistocinina en la mucosa intestinal y la producción de enzimas pancreáticas. Cuando el pH del contenido intestinal desciende por debajo de 4, la lipasa es inactivada de forma irreversible y la quimotripsina en grado algo menor. La administración parenteral de somatostatina o sus análogos (octreótida, lantreótida; v. cap. 49) producen una potente inhibición de la secreción pancreática y es, junto a medidas dietéticas y analgésicas, muy empleada en el tratamiento de las pancreatitis. En la variable aguda ningún estudio ha conseguido demostrar que induzca una reducción de mortalidad. En la pancreatitis crónica se usa para favorecer el alivio de la sintomatología dolorosa y, además, el tratamiento con octreótido puede ser de utilidad en los casos de hipertensión pancreática intraductal, constituyendo una prueba válida para seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de la descompresión quirúrgica o endoscópica de la glándula pancreática.

2. Terapia sustitutiva

Cuando la capacidad exocrina del páncreas desciende por debajo del 10% de la secreción normal, aparecen fenómenos de mala digestión, con pérdida de grasas y proteínas (esteatorrea y azotorrea, respectivamente). Esta insuficiencia pancreática aparece en el curso de la pancreatitis crónica, fibrosis quística (v. cap. 43), carcinoma pancreático, resección pancreática, etc. El objetivo en tales casos es suplir por medios exógenos la carencia de enzimas de la secreción exocrina.

Se calcula que en una comida la secreción posprandial es de unas 100.000 U de lipasa/h. En circunstancias óptimas, suponiendo que no se produzca inactivación alguna de las enzimas administradas, las necesidades en una comida serán de 25.000 a 40.000 U de lipasa y de 1.600 a 3.200 U de quimotripsina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que parte de la lipasa ingerida puede ser inactivada durante su paso por el estómago, debido al pH inferior a 4. Por este motivo no es sorprendente que la eficacia de los preparados enzimáticos se mejore con la inhibición farmacológica de la producción ácida.

La terapia enzimática sustitutiva con extractos de páncreas de cerdo o de buey presenta una serie de características:

a) Existe una gran diferencia en el contenido enzimático, la pureza y la calidad de los diversos preparados comerciales; éstos presentan, además, diversas formas galénicas: polvo, comprimidos, grageas, cápsulas, etc. La eficacia digestiva es muy variable de un preparado comercial a otro; con algunos es tan bajo que habría que administrar varias docenas de comprimidos al día para llegar a conseguir la eficacia deseada. Es imprescindible, por consiguiente, consultar la riqueza enzimática de cada preparado, cuyo orden de importancia es: lipasa, tripsina-quimotripsina, amilasa.

b) La dosificación debe ajustarse a cada enfermo, valorando la eficacia a través del análisis de las heces, de la sintomatología digestiva y del estado nutricional.

c) Dado el peligro de inactivación por el pH ácido del estómago, es conveniente asociar alguna medida protectora. La más utilizada es su administración en microcápsulas resistentes al ácido. Estas nuevas formulaciones galénicas obvian el uso simultáneo de antisecretores, ya sea anti-H_2 o IBP.

III. FARMACOLOGÍA DE LA SECRECIÓN BILIAR

Los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos son los indicados para la mayoría de los casos de litiasis biliar, incluso en ancianos y pacientes con patología asociada. Los tratamientos no quirúrgicos sólo se recomiendan en casos muy seleccionados, principalmente por la existencia de factores de riesgo asociados a otras patologías coexistentes o al rechazo del paciente a la cirugía.

1. Secreción biliar y litogénesis

La secreción biliar está compuesta por agua, iones, pigmentos biliares, sales biliares, colesterol y fosfolípidos en proporción adecuada para que no se produzca precipitación de alguno de sus componentes. La importancia de la secreción estriba en su papel facilitador de la digestión de grasas y de la absorción de sustancias lipídicas, y en su actuación facilitando la eliminación de productos farmacológicos, metabolizados o no.

La composición de ácidos biliares está formada por los ácidos quenodesoxicólico (38-54%), cólico (26-39%), desoxicólico (16-33%) y cantidades mínimas (< 5%) de ácido litocólico y ursodesoxicólico. Forman sales sódicas y conjugadas con los aminoácidos glicina y taurina. La síntesis de cada ácido biliar está controlada por la composición del conjunto de ácidos biliares, a través de su influencia sobre las enzimas limitantes de la velocidad de síntesis: la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) para la síntesis de colesterol, y la colesterol-7α hidroxilasa para los ácidos biliares. El colesterol es insoluble en agua, pero se mantiene en solución micelar en la bilis por la acción detergente combinada de las sales biliares y los fosfolípidos. La mayoría de los cálculos biliares son de monohidrato de colesterol. El colesterol de la bilis tiene diversos orígenes. Sólo el 20-30% proviene de nueva síntesis en el hígado y depende, por lo tanto, de la actividad de la HMG-CoA reductasa; el resto deriva fundamentalmente de la fuente de lipoproteínas plasmáticas y, en menor grado, del colesterol de la dieta. Por lo tanto, en la patología del cálculo de colesterol parecen intervenir como mínimo dos factores: *a)* la menor secreción de ácidos biliares, en particular del ácido quenodesoxicólico, como resultado de un menor tamaño de sus depósitos totales, y *b)* una mayor secreción de colesterol. Este segundo factor parece predominar en la persona obesa. En el embarazo y en la mujer que toma anticonceptivos aparece en la bilis una mayor proporción de ácido cólico que de quenodesoxicólico, aumentando así su potencial litogénico, al tiempo que aumenta también la proporción de colesterol en relación con los ácidos biliares y los fosfolípidos.

La actuación farmacológica antilitogénica puede llevarse a cabo de dos maneras: reduciendo el índice de saturación del colesterol en la bilis secretada por el hígado, mediante administración oral de ácidos biliares dihidroxilados: ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico, y *b)* inyección directa de solventes en los conductos biliares.

2. Ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico

El **ácido quenodesoxicólico** es el ácido 3α, 7α-dihidroxicolanoico, y el **ácido ursodesoxicólico** es su epímero 7α-hidroxi (fig. 44-6). Tras la administración oral de cantidades elevadas de ambos compuestos, aumenta notablemente su concentración en la bilis, modificándose la relación entre los ácidos biliares y el colesterol.

Ambos reducen la secreción de colesterol biliar y modifican la solubilidad del colesterol. El ácido quenodesoxicólico puede inhibir la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa, reduciendo así la síntesis de colesterol. Pero parece provocar, además, un cambio en el acoplamiento de las sales biliares con el colesterol en el canalículo hepático: el aumento de las sales biliares reduce la cantidad de colesterol vertido por las células hepáticas. El ácido ursodesoxicólico también disminuye la actividad de la HMG-CoA reductasa pero, además, reduce la absorción intestinal de colesterol, aumenta la actividad de la colesterol-7α hidroxilasa y modifica el acoplamiento de las sales biliares con el colesterol en la membrana canalicular, con lo que es menor la disponibilidad del colesterol para ser extraído de la célula hepática.

Ambos ácidos se absorben muy bien en el tubo digestivo. Tienen un elevado aclaramiento hepático, y se conjugan parcialmente con taurina y glicina. Son eliminados por la bilis, donde el ácido quenodesoxicólico llega a alcanzar la concentración del 70% de los ácidos biliares, y entran en la circulación enterohepática. En el caso del ácido quenodesoxicólico, una fracción alcanza el colon, donde puede irritar la mucosa, activar la adenilil ciclasa y producir diarrea; el ácido ursodesoxicólico no irrita la mucosa. Las bacterias rompen la conjugación y convierten el ácido quenodesoxicólico en ácido litocólico, y el ácido ursodesoxicólico en ácido 7-cetolitocólico y ácido litocólico. El ácido lito-

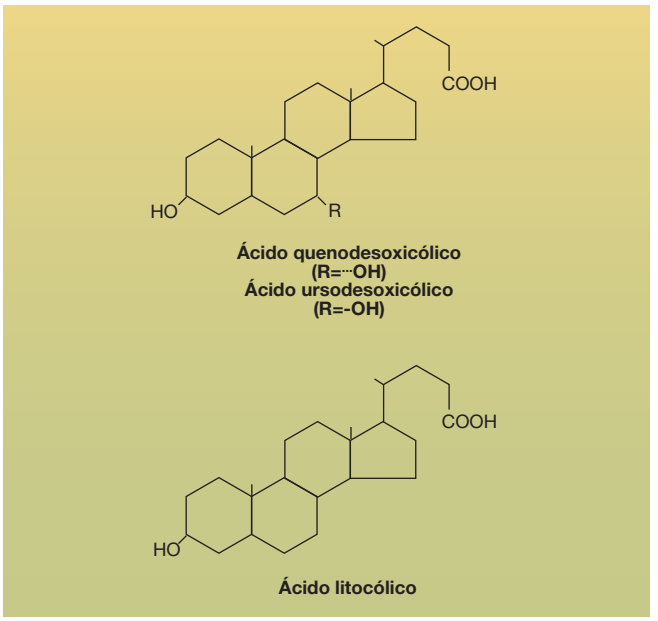


Figura 44-6. Fórmulas de la bentiromida y los ácidos cólicos.

cólico es reabsorbido y pasa al hígado donde es sulfatado en posición 3 y nuevamente conjugado; el sulfato de ácido litocólico es menos tóxico, poco soluble y más fácilmente expulsable. El ácido 7-cetolitocólico es también reabsorbido y en el hígado puede convertirse en ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico.

La más frecuente es la diarrea, por acción del ácido quenodesoxicólico sobre la mucosa del colon; lógicamente su incidencia es mucho menor con el ácido ursodesoxicólico. El ácido litocólico en concentración alta puede ser potencialmente hepatotóxico, a menos que sea sulfatado. En un tercio de los pacientes tratados con ácido quenodesoxicólico se aprecia un aumento moderado de transaminasas sin otros signos de hepatotoxicidad; esto es menos frecuente con ácido ursodesoxicólico, quizá porque se forme menos ácido litocólico. Puede haber un aumento ligero de colesterol en plasma con ácido quenodesoxicólico (menos del 10%) y una reducción de la fracción de triglicérido. Además, con todos ellos existe el riesgo de que aumenten las complicaciones debidas al menor tamaño de los cálculos y su mayor facilidad de movilización.

Es preciso administrar dosis óptimas para obtener la máxima capacidad de desaturación del colesterol: 15 mg/kg/día de ácido quenodesoxicólico y 8-10 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico. En la actualidad la tendencia es a utilizar la combinación de ambos productos, reduciendo su dosis a la mitad, para evitar las posibles reacciones adversas de cada uno. En conjunto, la acción litolítica se ejerce paulatinamente, siendo necesarios entre 6 y 24 meses para conseguir el efecto pleno. En el 20-30% de los pacientes se consigue la disolución completa y en el 50-60%, la disolución parcial. La acción es más completa cuanto más pequeños sean los cálculos, mayor pureza de colesterol tengan y menos obeso sea el paciente; por consiguiente, los cálculos que mejor responden son los radiolúcidos de un diámetro inferior a 5-10 mm. Para que el producto pueda llegar a la vesícula y mezclarse bien con el contenido es imprescindible que la vesícula y el cístico sean permeables y funcionantes, condiciones que se dan sólo en el 15% de los pacientes con cálculos sintomáticos. Además, en la mitad de los casos los cálculos reaparecen al suspender la terapia. El ácido ursodesoxicólico suele aliviar los síntomas dispépticos que acompañan a la colelitiasis, hecho que puede deberse en parte a una acción antiespasmódica sobre la fibra muscular lisa del sistema biliar. El uso de ursodeoxicólico aumenta la eficacia de la litotricia extracorpórea que persigue fragmentar los cálculos en la vesícula o el colédoco usando ondas de choque. Al igual que con el ácido ursodeoxicólico solo, se trata de una terapia no definitiva de la colelitiasis, ya que los cálculos reaparecen en un elevado porcentaje de pacientes.

3. Disolventes de contacto

Son de aplicación directa mediante catéter y de uso en pacientes sintomáticos con alto riesgo quirúrgico, o que rechazan la cirugía, en los que previamente se habrá intentado sin éxito la disolución con ácidos biliares orales. El agente más empleado es el **metiléter-butiléter** (MTBE), 50 veces mas rápido *in vitro* que el diglicérido de cadena corta **monoctanoína** al que ha desplazado.

4. Inhibidores de la absorción de sales biliares: resinas de intercambio iónico

Son sustancias fuertemente básicas que, al poseer gran avidez por aniones, fijan los ácidos y las sales biliares. Las más utilizadas son la **colestiramina** y el **colestipol,** cuyas acciones y propiedades se analizan en el capítulo 55. En la patología digestiva se utilizan para: *a)* reducir el intenso prurito que se origina en algunas hepatopatías biliares por acumulación de sales biliares en la piel, y *b)* reducir la diarrea secundaria a las resecciones amplias de intestino, la cual se produce por la acción irritante de las sales biliares que, al no ser absorbidas, estimulan el peristaltismo del intestino grueso.

IV. FARMACOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Bajo la denominación de *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII), también denominadas enfermedades inflamatorias crónicas intestinales (EICI), se entiende una serie de trastornos caracterizados por la inflamación recidivante del tubo digestivo, y cuyos cuadros más representativos son la *colitis ulcerosa* y la *enfermedad de Crohn*. Es necesario señalar que la patogenia de la EII no está aclarada y, por consiguiente, su tratamiento es relativamente empírico, siendo la gravedad del brote y el patrón clínico los que determinarán tanto la naturaleza del agente farmacológico que se debe utilizar como su vía de administración. Los **aminosalicilatos** y los **corticoides** constituyen las opciones farmacológicas más empleadas para reducir el componente inflamatorio del tubo digestivo. Los inmunosupresores como la 6-mercaptopurina, la azatioprina, la ciclosporina o el metotrexato tienen cada día mas importancia, sobre todo en la EII resistente a corticoides. Por último, los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF-α) se están consolidando como una alternativa en un amplio abanico de situaciones, aunque su elevado coste limita su uso generalizado.

A. AMINOSALICILATOS

1. Características químicas y mecanismo de acción

El término *aminosalicilato* engloba todos aquellos fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido **5-aminosalicílico** (5-ASA o **mesalazina**) (fig. 44-7). El 5-ASA no puede administrarse de forma libre porque se absorbería en las partes más proximales del intestino, y no alcanzaría los territorios intestinales inflamados a concentraciones terapéuticas, por lo que se une a otros componentes que actúan como transportadores de 5-ASA y facilitan su llegada a zonas específicas del tubo digestivo. Los nuevos aminosalicilatos surgen de la búsqueda de mayor eficacia terapéutica y de reducir los abundantes efectos adversos de la sulfasalazina, el más antiguo, y hoy son los más utilizados para el control de las formas leves y moderadas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn, aunque su eficacia en esta última es controvertida. Las diferencias entre los distintos aminosalicilatos se circunscriben a modificaciones en la formulación ga-

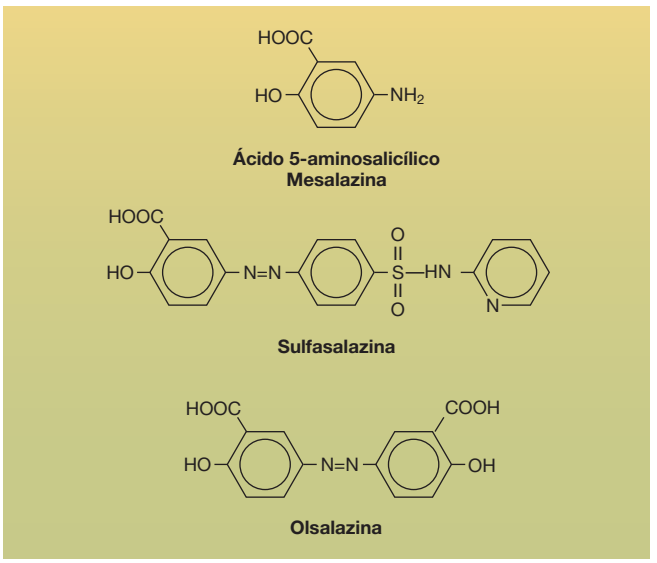


Figura 44-7. Estructura de diversos aminosalicilatos.

lénica, que debido a que contienen 5-ASA como principio activo, sirven para obtener una mayor selectividad en su liberación según la localización anatómica del proceso ulcerativo.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto de los aminosalicilatos, parece que su eficacia terapéutica, tanto por vía oral como tópica, se debe a su efecto antiinflamatorio tópico sobre la mucosa intestinal más que a un efecto sistémico. Actúa en la cascada del ácido araquidónico incluyendo tanto la vía de lipoxigenasa como de la ciclooxigenasa, produciendo la inhibición de la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos, e inhibición de la síntesis del factor de activación plaquetario, así como la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado. Datos más recientes sugieren que la mesalazina también inhibe la producción de radicales libres de oxígeno, afecta a la función de linfocitos y monocitos y disminuye la producción de interleucina 1 (IL-1) e inmunoglobulinas. Además, reduce la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, inhibe la transcripción del factor nuclear NF-κB, del factor de activación plaquetaria (PAF) y del TNF-α. Junto con un incremento de la apoptosis dependiente de caspasa también puede inhibir el ciclo celular deteniendo la mitosis. Nuevos datos moleculares sugieren que la mesalazina tendría un efecto directo sobre la estabilidad del ADN con un descenso significativo de las mutaciones microsatélites espontáneas.

2. Sulfasalazina

Fue el primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y, aunque hoy es poco utilizada, sigue considerándose como el estándar frente al cual deben compararse las preparaciones más recientes. Consta de una molécula de 5-ASA unida por un enlace tipo «azo» a una molécula de sulfapiridina (fig. 44-7). La sulfapiridina es la responsable de gran parte de los efectos adversos de la sulfasalazina. Es inactiva sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, pero permite que la combinación de ambos llegue intacta al colon donde las bacterias rompen el enlace «azo» y liberan el componente activo en la vecindad de la zona inflamada (tabla 44-8).

2.1. Reacciones adversas

La mayoría aparece durante las primeras 4-6 semanas. Las molestias gastrointestinales, náuseas, cefalea o anorexia son las más frecuentes y todas ellas están directamente relacionadas con las concentraciones plasmáticas de sulfapiridina. El malestar gástrico puede ser controlado empleando formas galénicas de absorción entérica, mientras que los restantes síntomas se reducen o eliminan disminuyendo la dosis.

Las manifestaciones alérgicas leves (fiebre, exantema, etc.) no guardan relación con los niveles en plasma y pueden evitarse casi en un 75% de los casos mediante un proceso de desensibilización gradual. Esta práctica conlleva la retirada del fármaco, seguida de su reinstauración a dosis bajas (0,15-0,25 g/día), con aumentos progresivos (0,125 g/semana) hasta que se alcanza una dosis final de 2-3 g. Los cuadros moderados de hemólisis y neutropenia pueden revertirse disminuyendo la dosis, mientras que es necesario interrumpir el tratamiento en casos más graves de agranulocitosis, hemólisis, lesión hepatocelular o fibrosis pulmonar. Las deficiencias de ácido fólico, consecuencia de la inhibición competitiva por la sulfasalazina de la enzima folato conjugasa localizada en la mucosa yeyunal, son eludibles administrando suplementos de ácido fólico. Se hace necesario cambiar de fármaco cuando aparece infertilidad masculina, un cuadro reversible atribuido a la sulfapiridina, y achacado bien a una disminución de la movilidad espermática o a la supresión de la espermatogénesis por un antagonismo del ácido fólico. Está igualmente indicado cesar el tratamiento en los pocos casos en que aparezcan otras reacciones de hipersensibilidad, como hepatitis, pancreatitis, neumonitis y neuropatías. Los sujetos con un fenotipo de acetiladores lentos son más susceptibles a los efectos adversos de la sulfasalazina, en particular los relacionados con la dosis. Ni el embarazo ni la lactancia son motivo de modificaciones en las pautas de tratamiento con sulfasalazina. Tampoco existen indicios que sugieran que este fármaco, o sus metabolitos, tengan efectos teratógenos.

3. Nuevos aminosalicilatos

Los nuevos aminosalicilatos muestran una eficacia similar a la de sulfasalazina en el control de la colitis ulcerosa y la mejoran en la enfermedad de Crohn, lo que unido a su mejor perfil de efectos adversos justifica que sean los fármacos ahora más utilizados.

Pueden agruparse en dos grandes grupos: *a)* orales, y *b)* de administración tópica. A su vez, el grupo de los 5-ASA orales se subdivide en: formas de liberación retardada, formas de liberación sostenida, y fórmulas con nuevas moléculas transportadoras y enlace azoico.

Tabla 44-8. Resumen de las propiedades farmacocinéticas de la sulfasalazina y sus metabolitos (sulfapiridina y mesalazina) tras administración oral

	Sulfasalazina		Sulfapiridina		Mesalazina	
Fenotipo acetilador	**Rápido**	**Lento**	**Rápido**	**Lento**	**Rápido**	**Lento**
Absorción	Muy poco absorbida en el intestino delgado		Completamente absorbida tras la división de la sulfasalazina		Pobremente absorbida tras la división de la sulfasalazina	
Biodisponibilidad					—	—
$C_{máx}$ (mg/L)	13		9-14	24-30	Parece que experimenta acetilación presistémica. Se detecta nam	
$t_{máx}$ (h)	2-9		14-17	15-17		
AUC (mg/L/h)	98		169	557		
Distribución						
Unión a proteínas (%)	99		50		—	—
C_{ss} (mg/L)	4-6		11	26-32	0,03 (mes) 0,13 (mes) 0,41 (nam) 0,63 (nam)	
Metabolismo	Seccionada en sus dos componentes por las bacterias intestinales		N-acetilada e hidroxilada en el hígado. El fenotipo acetilador es importante		Acetilación presistémica y sistémica. También circulación enterohepática	
Eliminación ($t_{1/2}$)	4-14 h		5-18 h		26-47 h	
Excreción	< 10% sin modificar en orina; < 1% en heces		Fundamentalmente por orina; < 10% fecal y < 1% biliar		Sobre todo por vía fecal. Lo que se absorbe se elimina por vía urinaria en forma acetilada	

AUC: área bajo la curva; $C_{máx}$: concentración máxima de fármaco en plasma; C_{ss}: concentración plasmática estable del fármaco; mes: mesalazina; nam: N-acetil-mesalazina; $t_{máx}$: tiempo para alcanzar la $C_{máx}$; $t_{1/2}$: tiempo medio de eliminación del plasma.

3.1. Aminosalicilatos orales

a) Preparados de liberación retardada. El estudio del perfil de los valores de pH a lo largo del intestino detecta un valor medio de 6,6 en el intestino delgado proximal y de 7,5 en el íleon terminal; mientras que a nivel cecal el pH desciende de nuevo hasta 6,4 debido a la fermentación bacteriana y a continuación vuelve a seguir un patrón de incremento continuo hasta alcanzar un valor de 7 a nivel del colon izquierdo. Para aumentar la selectividad del 5-ASA por una zona específica del intestino se han diseñado fórmulas 5-ASA con un recubrimiento capaz de disolverse sólo cuando el medio en el cual se encuentran alcanza un pH concreto. Existen preparados de 5-ASA cubiertos con una resina acrílica (eudragit-S) que se disuelve a pH mayor de 7. Estudios de liberación han demostrado que su disolución se inicia en el íleon terminal, aunque la mayoría de la mesalazina se libera en el colon. Una tableta de 400 mg de estos compuestos genera en la luz intestinal la misma cantidad de 5-ASA que 1 g de sulfasalazina.

Existen otros preparados donde el 5-ASA está tamponado con carbonato sódico y glicina, y recubierto por una resina acrílica diferente (eudragit-L), la cual inicia el proceso de disolución a pH mayor de 6, consiguiéndose la liberación tanto a nivel ileal como colónico.

b) Preparados de liberación sostenida. En estos preparados las moléculas de 5-ASA están protegidas con microesferas de metilcelulosa, lo cual permite la liberación continua y sostenida del compuesto a lo largo de todo el intestino, de forma dependiente del tiempo y no relacionada con el pH luminal. Esta fórmula libera aproximadamente el 50% del compuesto en el intestino delgado y el 50% restante en el colon, y no parece afectarse por el tránsito intestinal rápido o la resección. Con las cápsulas de liberación sostenida se consigue una mayor cantidad de compuesto en la luz intestinal, por lo que la eliminación fecal es mucho mayor que la urinaria. Este aspecto es especialmente importante considerando que la enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo.

c) Fórmulas con nuevas moléculas transportadoras y enlace azoico. La conjunción de la molécula 5-ASA con moléculas transportadoras inertes por medio de una unión «azo», degradable por la actuación bacteriana, representa otra estrategia teórica para hacer llegar el fármaco al lugar adecuado con una menor incidencia de efectos adversos atribuidos a la sulfapiridina. No están comercializadas en España los dos más citados, la **balsalazida** y la **ipsalazina.**

La **olsalazina** está compuesta por dos moléculas 5-ASA unidas por un enlace «azo». Este dímero llega íntegro al colon, donde la flora bacteriana libera las moléculas de mesalazina. Aunque era de esperar que a igualdad de dosis la olsalazina liberara un mayor nivel de 5-ASA que el obtenido

con una dosis similar de cualquier otro aminosalicilato, la concentración alcanzada en la mucosa es inferior a lo esperado teóricamente, aunque no por ello dejan de demostrar eficacia terapéutica.

En las tablas 44-9 y 44-10 se recogen brevemente algunos de los aspectos más importantes y diferenciadores de los aminosalicilatos orales, así como las dosis recomendadas para el tratamiento agudo y de mantenimiento con cada uno de los preparados descritos.

3.2. Formas tópicas

Los enemas (líquidos o en espuma) y los supositorios de mesalazina constituyen una de las formulaciones más utilizadas para los pacientes con colitis ulcerosa distal (proctosigmoiditis y proctitis). Su administración consigue una mayor concentración de fármaco en el lugar afectado, con una absorción de éste muy pequeña y una baja incidencia de efectos adversos. Los enemas son suspensiones de 5-ASA, acidificadas para conseguir disminuir la absorción a nivel colónico, y protegidas con antioxidantes para solventar su alta capacidad oxidativa. Aunque la distribución alcanzada por el enema depende prioritariamente del volumen administrado, la distribución del 5-ASA a nivel colónico muestra un cierto margen de variabilidad, pudiendo llegar hasta la flexura esplénica y, con mucha menor frecuencia, incluso hasta el colon ascendente. La fidelidad de los pacientes con los enemas puede verse comprometida por resultar de difícil administración y/o ser de retención dificultosa. Las espumas de administración intrarrectal son el resultado de la búsqueda de una forma galénica capaz de evitar este último problema.

Tabla 44-9. Aminosalicilatos orales disponibles para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Aminosalicilatos orales			
Fármaco	**Excreción renal (%)**	**Dosis aguda**	**Dosis de mantenimiento**
5-ASA	52-93	ND	ND
Mesalazina	20	2-5 g	1,2-2,4 g
Mesalazina	37	2-5 g	1,5-2 g
Mesalazina	28		1.500-4.000 mg
Olsalazina sódica	27	2-3 g	1 g
Sulfasalazina	24	4-6 g	2 g

ND: no disponible.

3.3. Características farmacocinéticas

La disponibilidad sistémica del 5-ASA absorbido es baja al ser rápidamente metabolizado, tanto presistémicamente en la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado, hacia un metabolito acetilado, la acetil mesalazina (N-acetil-5-ASA o N-Ac-5-ASA) por el enzima N-acetiltransferasa 1. Todas las formulaciones de 5-ASA se metabolizan por la misma vía. La acetilación de la mesalazina depende de la dosis, es saturable y parece no estar influenciada por el fenotipo acetilador del paciente, de manera que la proporción de acetilación y la concentración sistémica de mesalazina y N-Ac-5-ASA es independiente del estado acetilador; sin embargo, este aspecto es importante en la metabolización de la sulfapiridina liberada de la sulfasalazina por la acción de las bacterias azoreductasas del colon, de modo que los acetiladores rápidos acumulan niveles mayores en el suero de sulfapiridina que los lentos aumentando el riesgo de efectos secundarios (tabla 44-8). Puesto que cada formulación de mesalazina tiene un mecanismo de liberación distinto y además, hay variaciones interindividuales, es difícil comparar los datos farmacocinéticos obtenidos de los distintos estudios. Tras su administración oral un tercio del 5-ASA oral es absorbido y excretado por la orina, mientras que los dos tercios restantes permanecen en el intestino a nivel del íleon distal y colon excretándose por la heces. A los 15 min de su administración se detecta en el plasma, alcanzándose la concentración plasmática máxima de 1 a 4 h con una disminución progresiva dejando de ser apreciable a las 12 h. La curva de la concentración plasmática de la N-Ac-5-ASA sigue el mismo patrón, pero las concentraciones suelen ser superiores y su eliminación más lenta. Después de su administración rectal la absorción es lenta dependiendo de la dosis, la presentación, el pH y el grado de difusión oscilando entre el 10 y el 20% de la dosis.

Se han demostrado rangos comparables en las concentraciones plasmáticas y excreción urinaria de 5-ASA y N-Ac-5-ASA después del tratamiento con balsalazida (12-35%), sulfasalazina (8-37%), olsalazina (5-31%), Claversal® (11-40%) y Pentasa® (23-36%), lo que sugiere que la exposición sistémica a 5-ASA desde un punto de vista farmacocinético es similar para todas las formulaciones orales y profármacos de 5-ASA. Por lo tanto, no es racional seleccionar un agente de 5-ASA oral sobre la base de su perfil farmacocinético.

3.4. Reacciones adversas

Más del 80% de los pacientes con intolerancia o alergia a la sulfasalazina toleran otro aminosalicilato por vía oral o tópica. Este hecho subraya el papel crucial de la sulfapiridina en la mayoría de los efectos adversos descritos con la sulfasalazina. Con todo, entre el 10 y el 20% de los pacientes sensibles a la sulfasalazina presentarán una reacción similar cuando reciban un aminosalicilato diferente, poniendo de manifiesto que en ciertos casos el componente 5-ASA también

Tabla 44-10. Formulaciones de los aminosalicilatos orales

Fármaco	Formulación	Características	Lugar de liberación
Balsalazida	Enlace azo a portadores inertes	Hidrólisis bacteriana	Colon
Mesalazina	Eudragit-S	Mecanismo de liberación pH dependiente	pH 7, íleon distal y colon
	Eudragit-L	Mecanismo de liberación pH dependiente	pH 6, íleon y colon
	Microgránulos de etilcelulosa	Solubilización lenta	Íleon distal y colon
Olsalazina	Enlace azo a 2 moléculas de 5-ASA	Hidrólisis bacteriana	Colon

está implicado. La olsalazina produce, en algunos pacientes (12-25%), diarrea acuosa de carácter secretor, que puede adquirir suficiente entidad como para provocar el abandono del tratamiento. Es dependiente de la dosis y puede reducirse si se administra junto con las comidas. El mecanismo no es bien conocido; además de la posible interacción con la secreción de agua y electrólitos, la olsalazina disminuye en el íleon el transporte biliar dependiente de sodio de forma muchos más acusada que la molécula de 5-ASA, efecto que puede contribuir a la instauración de la diarrea. Las formas tópicas de administración pueden asociarse a irritación anal.

Los nuevos aminosalicilatos no presentan los problemas de fertilidad descritos para la sulfasalazina y por ello son de primera elección en pacientes jóvenes que deseen tener hijos. Se ha descrito toxicidad renal con dosis de 3 g de 5-ASA y deben administrarse con cautela en pacientes con problemas renales. Las reacciones de hipersensibilidad atribuidas a los aminosalicilatos son muy variadas e incluyen, entre otras, pancreatitis, pericarditis, miocarditis y la exacerbación de la colitis subyacente. Los problemas hematológicos son muy infrecuentes.

B. CORTICOIDES

El mecanismo de acción, farmacocinética y efectos adversos de este grupo farmacológico se exponen en el capítulo 52. La **prednisona** es el corticoide de administración oral más habitual en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras la **prednisolona,** la **metilprednisolona, hidrocortisona** son las preparaciones parenterales más empleadas por su gran eficacia terapéutica (60-80% de remisiones). La **budesonida** y el **deflazacort** se emplean por ambas vías. Se utilizan en los brotes leves de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa cuando los aminosalicilatos, los antibióticos y las medidas sintomáticas resultan insuficientes. Son de elección en los brotes moderados y severos de ambas. Su asociación con aminosalicilatos no potencia su eficacia. El empleo de corticoides sistémicos para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa no previene las recidivas y está acompañado de una elevada incidencia de efectos adversos.

Los corticoides más empleados en forma tópica (enemas o espumas) son la **triamcinolona,** hidrocortisona y budesonida. Se han convertido en alternativa al tratamiento inicial con aminosalicilatos, ya que son eficaces en el control de las localizaciones más distales de la enfermedad y no muestran tantos efectos adversos sistémicos. Estas formulaciones también pueden asociarse al tratamiento oral en las formas más extensas, así como administrarse profilácticamente en los pacientes con recidivas frecuentes.

C. ANTIBIÓTICOS

Algunos ensayos clínicos han demostrado la eficacia del **metronidazol** y de las quinolonas **(ciprofloxacino)** en las formas leves y moderadas de la enfermedad de Crohn, formas perianales y en la profilaxis posquirúrgica. Su eficacia en la colitis ulcerosa es mucho más discutida y su uso se limita a su administración intravenosa como terapia coadyuvante en los casos de colitis rebelde grave.

D. MODULADORES DE RESPUESTAS BIOLÓGICAS E INMUNES

Son los fármacos de introducción más reciente, y se utilizan como alternativa a los corticoides en tratamientos prolongados, donde, al igual que éstos, aumentan el riesgo de infecciones oportunistas. No son útiles para el control de procesos agudos, porque su efecto tarda varios meses en manifestarse y su uso debe simultanearse al principio con el de otros fármacos. Inmunosupresores como la **6-mercaptopurina** y la **azatioprina** (v. cap. 24) se emplean en pacientes con enfermedad inflamatoria resistente a corticoides y también en las formas perianales de la enfermedad de Crohn. La azatioprina es un profármaco que es convertido en 6-mercaptopurina y clínicamente se emplean de forma indistinta. El metabolito final es la 6-tioguanina, que ejerce un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos. Su eficacia clínica está limitada por la aparición de efectos adversos, que obligan a la retirada del tratamiento hasta en un 15-30% de los pacientes. La depresión de la médula ósea es bastante frecuente (3%) y debe establecerse una vigilancia adecuada. Los casos hepatotoxicidad (3-13%) y pancreatitis (2-5%) revierten tras cesar el tratamiento pero reaparecen con gravedad incrementada si éste se reinstaura. El **metotrexato** tiene una respuesta más rápida y se ha demostrado eficaz en casos de enfermedad de Crohn que no responden a la **6-mercaptopurina** o **azatioprina,** pero no en la colitis ulcerosa. Su toxicidad, en particular su potencial hepatotoxicidad, limita su uso.

La **ciclosporina A** (cap. 24) es útil para el control de la colitis ulcerosa pero no debiera emplearse en pacientes con enfermedad de Crohn, salvo en la variedades perianales. Este fármaco se acompaña de importantes efectos adversos (nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hipertricosis, hiperplasia gingival, náuseas) que también condicionan su uso. El **tacrolimus** es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis* con potentes propiedades inmunomoduladoras, utilizado en los últimos 15 años para la prevención del rechazo tras el trasplante renal, hepático y de otros órganos sólidos. El **micofenolato mofetilo** es el antimetabolito usado más frecuentemente en la prevención del rechazo de trasplantes de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado y pulmón) y de la médula ósea asociado a los inhibidores de la calcineurina y los corticoides. Posteriormente se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades de base autoinmune (artritis reumatoide, psoriasis, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, etc.). Ambos fármacos son de reciente introducción en la terapéutica de la EII, y existen pocos datos sobre su eficacia clínica, pero todo parece indicar que tienen un lugar en los pacientes que no responden a **6-mercaptopurina, azatioprina y/o metotrexato.**

E. ANTICUERPOS ANTI-TNF-α

El **infliximab,** es un anticuerpo anti-IgG_1 monoclonal quimérico (v. caps. 23 y 24) que constituye la adquisición más reciente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. El anticuerpo neutraliza el TNF-α y, como anti-IgG_1, también afecta a la destrucción celular mediante la fijación del complemento. Su efecto es muy rápido, con una reducción de diversos parámetros inflamatorios a las 24 h de la infusión, y un efecto clínico evidente en 7-14 días en una considerable proporción de pacientes. Sin embargo, su utilización se acompaña de efectos adversos graves, en particular una mayor incidencia de infecciones (de hasta el 10% de los pacientes tratados) y reactivación de tuberculosis pulmonar. Las respuestas a la infusión aguda son escasas, pero pueden ser importantes, y existe la posibilidad de aparición de fenómenos de hipersensibilidad tardía. También se ha descrito una incidencia cercana al 25% de cuadros menores como exantema, mialgias, fiebre, artralgias o edema angioneurótico. El **adalimumab** es otro anticuerpo anti-TNF que puede ser administrado de forma subcutánea, aunque su eficacia no parece superior al infliximab y se postula para aquellos pacientes que desarrollan anticuerpos antiinfliximab. El **certolizumab pegol,** es la fracción Fab pegilada del anticuerpo monoclonal anti-TNF-α, cuya potencia *in vitro* es superior a la de infliximab y adalimumab; administrado por vía subcutánea tiene una vida media de 14 días. El **etanercept,** una proteína de fusión recombinante humana frente a la fracción Fc del receptor p75, y otras proteínas de fusión recombinantes humanas frente al receptor p55 carecen de eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa.

F. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. Colitis ulcerosa

Los salicilatos son muy útiles en las formas de leves a moderadas; en las graves es preciso recurrir a los corticoides (dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) e incluso a los inmunodepresores (ciclosporina A, metotrexato, etc.). La dosis de mesalazina por vía oral es de 3-4 g en el brote agudo y de 2 g para el mantenimiento, por vía oral o en forma de enema. La olsalazina se emplea a la dosis de 2 g/día, que puede disminuirse a 1 g/día durante el tratamiento de mantenimiento. En las proctitis y las proctosigmoiditis se administran enemas de mesalazina, 1-4 g en 100 mL. Los supositorios (500 mg/8 h durante 4 semanas) se utilizan en las proctitis más distales. Los corticoides se emplean para inducir la remisión de los brotes graves y moderados dependiendo la vía de administración (oral o parenteral) de la gravedad del mismo. No son útiles para el tratamiento de la remisión salvo cuando se administran de forma tópica en el mantenimiento de las presentaciones distales, y aquí resultan menos eficaces que los preparados tópicos de 5-ASA. La combinación de ambos, corticoides y 5-ASA, en forma tópica parece resultar más eficaz que cuando ambos preparados se administran por separado. Aunque la ciclosporina A demostró eficacia en la inducción de la remisión clínica en los pacientes graves donde fracasan los corticoides, su uso está discutido, y la **6-mercaptopurina** y la **azatioprina** son la primera opción terapéutica en estos casos. Ambos fármacos son lentos en su acción y se debe esperar unos 6 meses antes de asegurar la falta de respuesta clínica de los pacientes, en caso de obtener respuesta clínica se recomienda mantenerlos al menos 4-5 años.

2. Enfermedad de Crohn

El uso de los aminosalicilatos es muy discutido. Siguen utilizándose para algunos brotes leves, sobre todo con afectación colónica, y no han demostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento. Los corticoides son de elección para el brote moderado o grave (prednisona 0,5-1 mg/kg o equivalente), en dependencia de la gravedad) y para el tratamiento tópico de las formas locales. Sin embargo, el 20-30% de los pacientes son refractarios a tratamiento esteroideo convencional, otro 20-30% desarrolla corticodependencia y, en conjunto, alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan recidiva durante el primer año. La **6-mercaptopurina** y la **azatioprina** constituyen la primera opción terapéutica en estos casos. El **infliximab** por vía intravenosa (5 mg/kg/día) es también efectivo en este tipo de pacientes. Es probable que en el futuro este anti-TNF se utilice de forma más temprana, incluso como fármaco inicial; sin embargo, son precisos más estudios clínicos y farmacoeconómicos, porque tanto su toxicidad potencial como su coste representan obstáculos para un uso más generalizado. El metronidazol se ha utilizado con éxito en la variedad perianal.

BIBLIOGRAFÍA

Äbelö A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skanberg I, Weidolf L. Sereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. Drug Metab Dispos. 2000;28:966-72.

AGA. American Gastroenterological Association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130:935-9.

AGA. American Gastroenterological Association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130:940-87.

AGA. American Gastroenterological Association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. Gastroenterology. 2006;131:278-82.

Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. Pharm Ther. 2005;108: 294-307.

Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J Biol Chem. 1997; 36:22438-46.

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of

rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006;295: 2275-85.
Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nature Rev Immunol. 2003;3:521-33.
Carswell CI, Goa KL. Rabeprazole: an update of its use in acid-related disorders. Drugs. 2001;61:2327-56.
Cunliffe RN, Scott B. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:647-62.
Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Med Clin (Barc). 2006;127:790-5.
Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, editores. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: EUNSA; 1996.
Feldman M, Burton ME. Histamine$_2$-receptor antagonists. N Engl J Med. 1990;323:1672-80.
Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs. 1996;51:460-82.
Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicilyc acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. Dig Dis Sci. 2002;47:471-88.
Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs: an update. Clin Pharmacokinet. 1990;18:210-9.
Hanauer SB, Dassopoulos T. Evolving treatment strategies for inflammatory bowel disease. Annu Rev Med. 2001;52:299-318.
Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastroenterology. 2000;119:521-35.
Hellström M, Vitols S. The choice of proton pump inhibitor: Does it matter? Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2004;94:106-11.
Horn JR, Howden CW. Similarities and differences among delayed-release proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(Suppl 3):20-4.
Howden CW. Inmediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(Suppl 3):25-30.
Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of food and drug and administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1015-9.
Langtry HD, Wilde MI. Omeprazole. A review of its use in helicobacter pylori infection, gastro-oesophageal reflux disease and peptic induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs. 1998;56:447-86.
Lau JY, Leung WK, Wu JCY, Chan FKL, Wong VWS, Chiu PWY, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2007;356:1631-40.
Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 acttivities. Drug Metab Dispos. 2004;32:821-7.
Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine H_2-receptor antagonists. Clin Pharmacokinet. 1991;20:218-36.
Matheson AN, Jarvis B. Lansoprazole. An update of its place in the management of acid-related disorders. Drugs. 2001;61:1801-33.
McCarthy DM. Sucralfate. N Engl J Med. 1991;325:1017-25.
Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dispepsia: A systematic review and economic análisis. Gastroenterology. 2004;127:1329-37.
Ponce J, Carballo LF, Gomollón F, Martín de Argila C, Minguez M, editores. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología; 2006.
Ponce J, Mearin F, editors. Potent acid inhibition. Drugs. 2005;65(Suppl 1).
Richter JE. Medical management of patients with esophageal or supraesophageal gastroesophageal reflux disease. Am J Med. 2003;115: 179S-187S.
Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pumps inhibitors: what the practising physician needs to know. Drugs. 2003;63:2739-54.
Sachs G, Shin, JM, Howden CW. The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(Suppl 2):2-8.
Sharma VK, Peyton B, Spears T, Raufman JP, Howden CW. Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:887-92.
Vakil N. Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1041-9.

SECCIÓN VIII

Medio interno

45 Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis

46 Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético

47 Fármacos diuréticos

48 Expansores plasmáticos. Nutrición artificial

45 Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis

M.C. Sedano y J. Flórez

1. Diátesis trombótica y hemorrágica

La *hemostasia* constituye el mecanismo fundamental de defensa que tiene el organismo para impedir la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso. La activación de este proceso depende de la compleja interacción entre factores muy diversos: la dinámica del flujo sanguíneo, los componentes de la pared vascular, las plaquetas y ciertas proteínas del plasma y de los tejidos. El resultado fisiológico de esta interacción es la formación del *tapón hemostático* y del *coágulo sanguíneo,* constituidos por una acumulación inicial de *plaquetas* y por la formación de una malla de proteínas insoluble, la *fibrina,* que engloba a otros elementos formes de la sangre. La formación de fibrina se debe a la acción de una enzima proteolítica que alcanza un papel esencial, la *trombina.* Se requieren, al mismo tiempo, mecanismos que controlen o equilibren la formación de la fibrina. Para ello, el organismo dispone de dos líneas fundamentales de defensa: *a)* la inactivación o inhabilitación de la trombina en el propio plasma, por una serie de factores endoteliales, y plasmáticos, y *b)* el proceso de la *fibrinólisis* que evita el mantenimiento indefinido del trombo, como consecuencia de la activación de una enzima fibrinolítica, la *plasmina.*

La pérdida del equilibrio entre todos estos mecanismos significa la aparición de cuadros patológicos: la *diátesis trombótica,* arterial o venosa según los condicionantes vasculosanguíneos que entren en juego, y la *diátesis hemorrágica.* En la diátesis trombótica predomina la actividad hemostática porque: *a)* hay incremento o facilitación de los factores vasculares y sanguíneos que provocan la formación del trombo; *b)* hay deficiencia de los factores que contrarrestan la acción trombógena, o *c)* hay deficiencia de la actividad trombolítica. En la diátesis hemorrágica se encuentra deprimida la actividad coagulante porque: *a)* existe un déficit de los factores vasculosanguíneos que promueven la coagulación, y *b)* se encuentra estimulada la actividad fibrinolítica. La moderna patología molecular de la hemostasia y la coagulación va identificando las alteraciones por exceso o por defecto que ocurren en los diversos factores y elementos activadores e inhibidores de la pared vascular, células sanguíneas y proteínas del plasma y de los tejidos, y que son causa de la aparición de cuadros trombóticos o hemorrágicos.

La formación del tapón, la coagulación y la fibrinólisis no son mecanismos independientes, sino íntimamente relacionados entre sí, de forma que hay factores que, generados en una fase determinada, no sólo actúan en ella, sino que pueden desencadenar la siguiente o influir de manera reforzadora o debilitadora sobre la anterior o sobre la siguiente. Además, existe una interrelación dinámica permanente entre el componente vascular, el sanguíneo celular, especialmente las plaquetas, y el sanguíneo humoral. A efectos didácticos, sin embargo, es útil mantener la distinción entre estos tres procesos y abordar la terapia farmacológica específica de cada uno de ellos a sabiendas de que, en procesos concretos, habrá que asociar fármacos correspondientes a grupos diferentes.

2. Función del endotelio en la coagulación y la fibrinólisis

El endotelio es una membrana biológica muy activa que actúa como una barrera estructural entre la circulación de la sangre y el tejido que debe irrigar y del cual, sobre todo en los últimos años, se reconocen importantes y variadas funciones en la regulación de la hemostasia y la trombosis. Las células endoteliales sintetizan, secretan, modifican y regulan componentes del tejido conjuntivo, productos vasodilatadores y vasoconstrictores, anticoagulantes y procoagulantes, proteínas fibrinolíticas y prostanoides que tratan de prevenir tanto la hemorragia como el inicio y desarrollo de trombos no deseados.

En condiciones fisiológicas, su superficie celular impide la adhesión y agregación plaquetaria y contribuye a la regulación del flujo sanguíneo mediante la liberación de vasodilatadores, como son el óxido nítrico y la prostaciclina, y de vasoconstrictores, como son la endotelina y el factor activador de las plaquetas.

Cuando por diferentes fenómenos fisicos o químicos se produce un daño endotelial, los receptores de dicho endotelio activan sus propiedades antitrombóticas y la prostaciclina y el óxido nítrico actúan también como antiagregantes plaquetarios, como se explica más adelante.

En el endotelio también se sintetizan y liberan anticoagulantes, como el heparán sulfato y dermatán sulfato, proteína S y trombomodulina (indispensables para la activación de la proteína C), activadores fibrinolíticos (activador tisular del plasminógeno y activador tipo-urocinasa) que tratan de limitar la fibrinólisis al entorno de la lesión, así como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y otros.

En la activación de todos estos sistemas también está implicada, de una manera más o menos enérgica, la situación genética del individuo, que modula el proceso.

I. FARMACOLOGÍA DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

A. FUNCIÓN HEMOSTÁTICA DE LAS PLAQUETAS

1. Actividad plaquetaria y tapón hemostático

Las plaquetas cumplen diversas funciones biológicas, entre las que destaca su capacidad para iniciar la reparación de las lesiones vasculares dañadas y para iniciar y participar en el proceso de la coagulación. Para ello desarrollan los siguientes procesos: *a)* adhesión a una superficie; *b)* activación plaquetaria y liberación de productos endógenos; *c)* agregación entre sí, y *d)* iniciación y participación en la activación de la trombina y por tanto en el desarrollo de la coagulación.

La lesión de un vaso o de su superficie endotelial provoca el reclutamiento de plaquetas en la sangre circulante que forman el tapón hemostático. Esto se debe a una serie de interacciones entre las plaquetas y la matriz subendotelial (adhesión plaquetaria) y de las plaquetas entre sí (agregación plaquetaria). El proceso inicial, la adhesión, en contraste con la agregación, no requiere actividad metabólica por parte de la plaqueta, pero es el paso inicial para desencadenar la activación de las plaquetas, las cuales sintetizarán tromboxano A_2 (TXA_2) y secretarán el contenido de sus gránulos. Ambos fenómenos amplificarán la activación de la plaqueta y reclutarán más plaquetas, provocando de este modo el crecimiento del tapón.

La *adhesión* ocurre sobre la superficie vascular lesionada cuando las plaquetas entran en contacto con elementos de la pared; el colágeno subendotelial actúa de sustrato para que se produzca la adhesión y las plaquetas se adhieren a él a través de la glucoproteína Ia/IIa. Hay diferentes proteínas adhesivas, como la fibronectina, trombospondina, laminina y otras que facilitan esta adhesión, pero es fundamentalmente el factor von Willebrand, el que, además de unirse a las fibras de colágeno subendoteliales, provoca un cambio conformacional en la estructura plaquetaria y se acopla al complejo glucoproteico Ib/IX de su membrana, permitiendo que las plaquetas no sólo se adhieran, sino que permanezcan adheridas a la pared del vaso a pesar del flujo sanguíneo (fig. 45-1). Varios de estos receptores pertenecen a la superfamilia *integrina* de receptores de adhesión que se encuentran en células muy diferentes. En la tabla 45-1 se indican los principales receptores plaquetarios responsables de la adhesión y la agregación, y las moléculas glucoproteicas que actúan como ligandos y ejecutan la adhesión. En circunstancias normales, el endotelio intacto oculta sus ligandos (p. ej., el factor von Willebrand, la fibronectina o el colágeno) en el subendotelio, impidiéndoles entrar en contacto con la plaqueta; lo harán cuando exista una lesión del endotelio vascular.

La adhesión plaquetaria provoca la *activación* de la plaqueta, si bien la activación también puede ser generada por diversos compuestos:

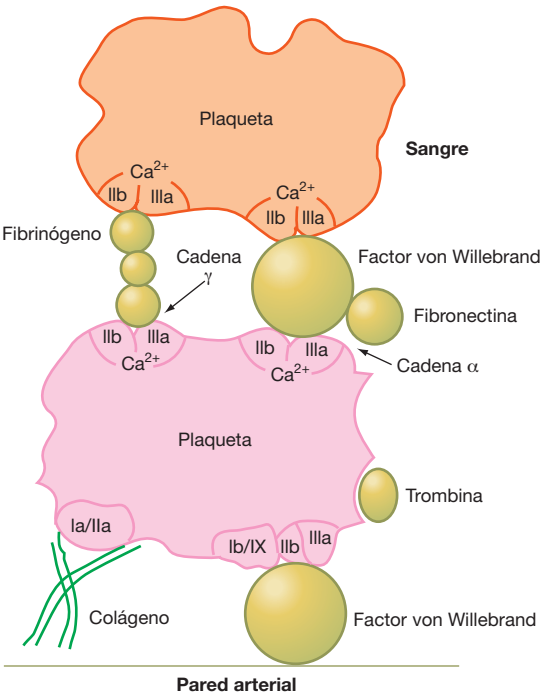


Figura 45-1. Factores que intervienen en la adhesión y la agregación de plaquetas.

Tabla 45-1. Receptores y ligandos situados en la plaqueta

Receptor	Ligando al que se asocia
Integrinas	
GP Ia/IIa ($\alpha_2\beta_1$)	Colágeno
GP Ic ($\alpha_6\beta_1$)	Laminina
GP Ic/IIa ($\alpha_5\beta_1$)	Fibronectina
AV/IIIa ($\alpha_V B_3$)	Vitronectina, fibrinógeno, factor von Willebrand y trombospondina
GP IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)	Fibrinógeno, fibronectina, factor von Willebrand y vitronectina
Otros	
GP Ib-IX	Factor von Willebrand
GP IV	Trombospondina y colágeno

GP: glucoproteína.

adrenalina, 5-HT, vasopresina, angiotensina, ADP, trombina. El proceso de activación es muy complejo y en él intervienen numerosas cascadas de reacciones en las que participan procesos asociados a proteínas G (v. cap. 3), de fosfoinosítidos y de las fosfolipasas A_2 y C (v. más adelante). Entre las consecuencias originadas destacan la fosforilación de ciertas proteínas, la movilización del Ca^{2+} endógeno y la liberación de ácido araquidónico que termina convirtiéndose en TXA_2 (fig. 45-2). Todo ello provoca la reorganización de proteínas citoesqueléticas, cambios morfológicos y formación de seudópodos. Estos procesos metabólicos provocados por la activación actúan de forma concertada para estimular la secreción de sus gránulos y la agregación de la plaqueta.

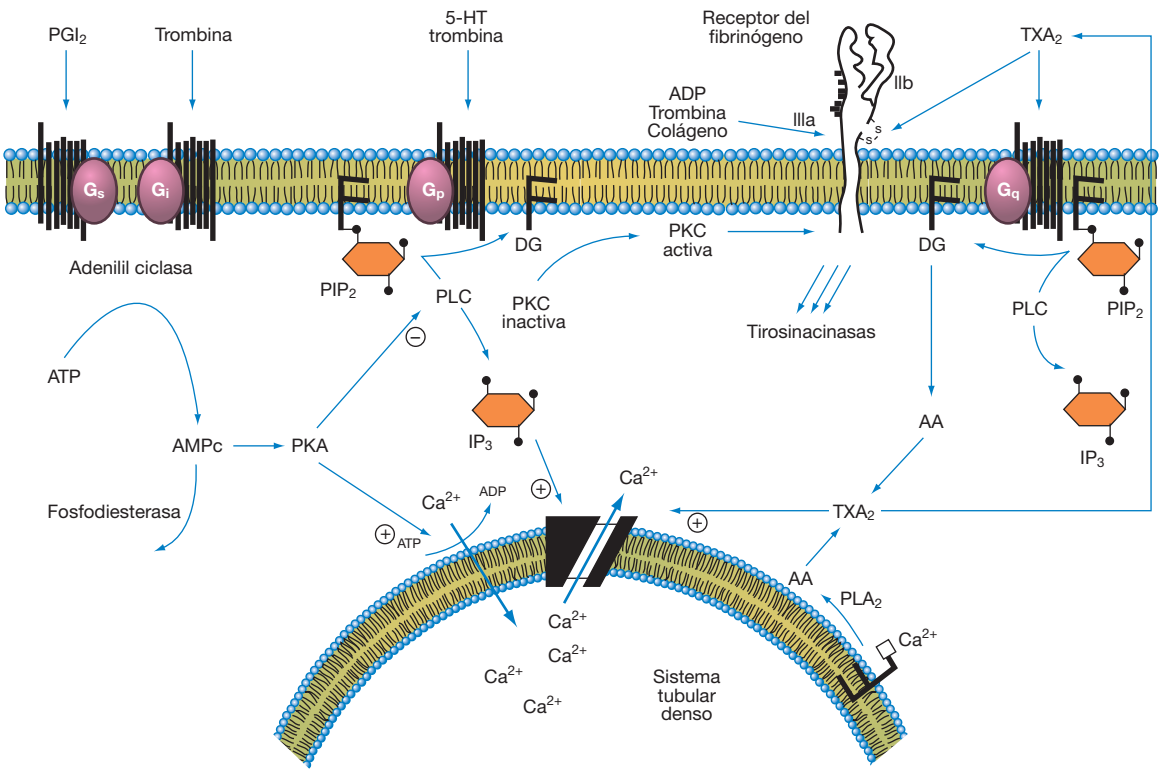


Figura 45-2. Mecanismos que intervienen en los procesos de activación y agregación plaquetaria. AA: ácido araquidónico; ATP: trifosfato de adenosina; DG: diacilglicerol; IP_3: inositoltrifosfato; PGI_2: prostaciclina I_2; PIP_2: fosfotidilinositol-4,5-bifosfato; PKA: proteincinasa A; PKC: proteincinasa C; PLA_2 y PLC: fosfolipasa A_2 y fosfolipasa C; TXA_2: tromboxano A_2.

En el proceso de *liberación,* la plaqueta expulsa productos contenidos en sus lisosomas, gránulos densos y gránulos α; algunos de estos productos tienen intensa actividad estimuladora de la agregación o favorecen el proceso de yuxtaposición y acumulación de plaquetas (tabla 45-2). En los lisosomas se encuentran diversas hidrolasas. En los gránulos densos hay trifosfato de adenosina (ATP), ADP, Ca^{2+}, Mg^{2+} y 5-hidroxitriptamina. Los gránulos α contienen dos tipos de proteínas: *a)* homólogas a las del plasma: fibrinógeno, fibronectina, albúmina, factor V, plasminógeno, factor von Willebrand; algunas de estas proteínas intervienen en el proceso de agregación y en el de coagulación, por lo que su liberación de las plaquetas contribuye a reforzar o iniciar dichos procesos en el ambiente periplaquetario, y *b)* específicas de las plaquetas: el factor plaquetario 4 (PF4), que neutraliza la acción de la heparina, es quimiotáctico de neutrófilos, monocitos y fibroblastos, estimula la liberación de histamina y activa las plaquetas facilitando su agregación; la β-tromboglobulina y proteínas afines, que también tienen actividad quimiotáctica, entre otras; el factor de crecimiento (PDGF) que ejerce un poderoso efecto mitógeno sobre células musculares del endotelio vascular, y tiene también actividad quimiotáctica de células inflamatorias y de fibroblastos; la trombospondina, proteína fijadora de calcio que facilita los fenómenos de adhesión y agregación plaquetarias y es capaz de unirse a la heparina.

Tabla 45-2. Actividades biológicas de proteínas contenidas en los gránulos a de las plaquetas

1. **Adhesión y agregación plaquetarias**
   Fibrinógeno, fibronectina, factor von Willebrand, trombospondina y factor plaquetario 4 (PF4)
2. **Actividad procoagulante**
   Fibrinógeno, factor von Willebrand y PF4
3. **Interacción con glucosaminoglucanos**
   PF4, proteínas β-TG, trombospondina y fibronectina
4. **Quimiotaxis**
   PF4, proteínas β-TG, factor de crecimiento (PDGF) y fibronectina
5. **Adhesión de fibroblastos**
   Fibronectina, PF4 y fibrinógeno
6. **Crecimiento de fibroblastos (actividad mitógena)**
   PDGF y factor de crecimiento epidérmico (EGF)

La *agregación* plaquetaria requiere la activación del complejo receptor glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), una integrina formada por las subunidades proteicas $\alpha_{IIb}\beta_3$. Este receptor presenta varias e importantes características: *a)* es específico de plaquetas y megacariocitos, donde se encuentra en grandes concentraciones (unas 50.000 moléculas por plaqueta); *b)* se mantiene oculto en la plaqueta inactivada; *c)* sale al exterior y se expone a la superficie en respuesta a la acción de varios agonistas fisiológicos, entre los que destacan el ADP, la adrenalina, la trombina, el colágeno y el TXA_2, y *d)* tiene capacidad para fijar diferentes glucoproteínas (p. ej., fibrinógeno, factor von Willebrand, fibronectina, vitronectina y trombospondina), pero en condicio-

nes fisiológicas es el fibrinógeno la principal proteína que se une de forma bivalente a los receptores y establece los puentes de agregación entre plaquetas (fig. 45-1). La capacidad del receptor plaquetario para unirse a proteínas tan diferentes se basa en que todas ellas poseen la secuencia de aminoácidos 95-97 (Arg-Glu-Asp o RGD) y la 572-575 (Arg-Gly-Asp-Ser o RGDS), que actúan como elementos específicos de fijación al receptor.

De esta manera, *la exposición del receptor GP IIb/IIIa se convierte en la vía final común que termina en la agregación plaquetaria.* Todos los agonistas proagregantes son capaces de liberar ácido araquidónico merced a la activación de las correspondientes fosfolipasas y generar TXA_2; éste posee una gran capacidad para desenmascarar el citado receptor, bien por liberación de los contenidos de los gránulos de almacenamiento, bien por activación directa de sus receptores. Pero, además, todos los agonistas proagregantes, y muy especialmente el ADP, pueden ocasionar la exposición del GP IIb/IIIa de manera directa, aun cuando esté bloqueada la vía del ácido araquidónico.

En resumen, las plaquetas contienen elementos que, al ser liberados, influyen de forma decisiva en el proceso de la hemostasia normal, y quizás en la anormal, así como en los procesos de inflamación y reparación de los tejidos. A ellos se deben sumar los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, agrupados en lo que se denomina factor plaquetario 3 (PF3), que tienen una participación crítica en varias reacciones del proceso de la coagulación (v. más adelante).

2. Regulación de la actividad plaquetaria

Los iones Ca^{2+} desempeñan un papel primordial en la facilitación de los procesos de activación, agregación y secreción plaquetarias (fig. 45-2). Los estímulos plaquetarios facilitan la penetración de Ca^{2+} desde el exterior y activan procesos como las fosfolipasas C y A_2 que, a su vez y a través de los correspondientes productos intermedios, facilitan más todavía la movilización de Ca^{2+} (v. cap. 38). Tanto el sistema Ca^{2+}-calmodulina como la proteincinasa C activada por el diacilglicerol provocan fosforilaciones de proteínas contráctiles responsables de los cambios de forma y de la movilización de los gránulos plaquetarios. El TXA_2 intraplaquetario posee una gran capacidad de amplificar la movilización intracelular de Ca^{2+} y, una vez liberado, activar plaquetas adyacentes, pero debe insistirse en que hay otras vías independientes de la síntesis de prostaglandinas que también lo consiguen.

Los mecanismos proagregantes dependientes de Ca^{2+} se encuentran regulados a distintos niveles, como ocurre en otras células, por mecanismos dependientes del *AMPc* y *GMPc intracelulares,* que se encuentran asociados a la membrana plaquetaria y a las del sistema tubular denso, donde requiere Mg^{2+} para su activación.

El AMPc es capaz de regular tanto la concentración del Ca^{2+} libre en las plaquetas como su acción activadora sobre diversas proteínas (fig. 45-2). En efecto, a través de la proteincinasa dependiente de AMPc (PKA) es capaz de: *a)* facilitar la salida de Ca^{2+} fuera de la plaqueta mediante activación de fosfatasas dependientes de Ca^{2+}; *b)* fosforilar proteínas situadas en membranas intraplaquetarias y aumentar así su afinidad por el Ca^{2+}, desplazándolo del citoplasma; *c)* inhibir o controlar la actividad de la fosfolipasa C y del ciclo de fosfoinosítidos, y *d)* inhibir la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos, reduciendo así la producción de TXA. La actividad del AMPc intraplaquetario puede aumentarse por diversos mecanismos entre los que destaca la acción estimuladora de las PGE, PGD y PGI_2.

La actividad del AMPc intraplaquetario puede aumentarse por diversos mecanismos. Destaca la acción estimuladora de las PGE_1 y PGD_2 y, sobre todo, de la *prostaciclina* PGI_2, que es sintetizada en la pared vascular y actúa directamente sobre la plaqueta, inhibiendo su agregación. Para ello activa receptores específicos de membrana asociados al sistema de la adenilil ciclasa mediante una proteína G_s, elevando así la concentración intraplaquetaria de AMPc. Este aumento inhibe la agregación por varios mecanismos: *a)* inhibición de la fosfolipasa C; *b)* inhibición de la fijación de trombina a su receptor, y *c)* estimulación del secuestro de Ca^{2+} en membranas del sistema tubular. Además de este efecto, la PGI_2 parece que ejerce otros que implican un aumento de la estabilidad de la plaqueta y una limitación de su adhesividad a diversas superficies; de ahí que la PGI_2 endotelial posea una enorme capacidad antiagregante.

El *óxido nítrico* que se produce en las células endoteliales, en las propias plaquetas, en los leucocitos, etcétera, a partir de la L-arginina (v. cap. 21), activa la guanilil ciclasa y produce GMPc. Su papel es parecido al del AMPc.

B. FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

1. Eficacia general y clasificación de los antiplaquetarios

Cuando la hemostasia se desarrolla en un vaso de manera inapropiada e incontrolada, surge el *trombo,* cuya composición y características varían según la naturaleza del vaso y el flujo de sangre. En la *vena,* donde el flujo es relativamente lento, los trombos se parecen más a coágulos, en los que los elementos celulares se encuentran distribuidos de manera uniforme por la malla de fibrina. En la *arteria,* donde el flujo es más rápido, la iniciación del trombo no se debe primariamente a un mecanismo de estasis sanguínea, sino a la interacción entre la superficie vascular, que se ha hecho anormal, y los elementos formes de la sangre, muy particularmente las plaquetas. La anormalidad de la superficie vascular se debe a erosiones de las capas endoteliales o subendoteliales, incluso de capas más profundas; pueden ser producidas en regiones con estrechamiento arterial o con régimen de turbulencia sanguínea. Las plaquetas se adhieren en estas zonas, ocupan la interfase, desencadenan los procesos de agregación y liberación y se favorece la coagulación periplaquetaria con activación de trombina (que, a su vez, es proagregante) y la formación de depósitos de fibrina, constituyéndose el trombo. En otras ocasiones, los elementos protésicos favorecen la adhesividad de las plaquetas y la formación de trombos.

Se comprende que se intenten resolver situaciones marcadas por el protagonismo de las plaquetas mediante fármacos que debiliten o inhiban la actividad de las plaquetas, pero la terapia antiagregante no es nada espectacular y exige valo-

rar su eficacia mediante gigantescos estudios epidemiológicos, ya que no se dispone de pruebas analíticas sensibles que ayuden a predecir el efecto clínico antitrombótico de estos fármacos. A pesar de estas limitaciones, ciertos resultados bien comprobados y confirmados han reafirmado la utilidad de estos fármacos, cuando se utilizan en las indicaciones lógicas.

Vistos los complejos mecanismos que intervienen en la agregación plaquetaria y en la formación inicial de fibrina, parece posible interferir en ellos en varios sitios, tal y como se indica en la siguiente clasificación:

a) Interferencia en la vía del ácido araquidónico:

α) Por inhibición de la ciclooxigenasa (COX-1): **ácido acetilsalicílico, sulfinpirazona, triflusal, flurbiprofeno** e **indobufeno.**
β) Por inhibición de la tromboxano sintasa.
γ) Por bloqueo de receptores PGH_2/TXA_2: **vapiprost** e **ifetrobán.**
δ) Por mecanismos duales: **ridogrel** y **picotamida.**

b) Interferencia con la función del complejo GP IIb/IIIa:

α) Por inhibición de mecanismos dependientes de ADP: **ticlopidina** y **clopidogrel.**
β) Antagonistas del complejo:

— Anticuerpos monoclonales de naturaleza quimérica: **abciximab.**
— Péptidos naturales que impiden la fijación de proteína: **desintegrinas.**
— Péptidos sintéticos que contienen la secuencia GRD e inhibidores no peptídicos: **tirofibán, eptifibatida.**

c) Modulación de mecanismos relacionados con el AMPc y el GMPc:

α) Por modulación de las ciclasas: **prostaciclina** (PGI_2) y derivados: **iloprost.**
β) Por inhibición de fosfodiesterasas: **dipiridamol.**

La eficacia real y la experiencia clínica difieren mucho de unos productos a otros. Algunos de ellos no han resultado ser útiles en la práctica y otros se encuentran todavía en fase de estudio.

2. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo (AINE) cuyas propiedades se estudian en el capítulo 23. Inhibe la agregación provocada por ADP y colágeno. Produce una inhibición irreversible de las ciclooxigenasas, por acetilación de ambas isoformas, por lo cual la acción es específica del AAS y no del salicilato ni de otros AINE. Lógicamente la inhibición debería representar un descenso en la síntesis tanto de TXA_2 plaquetario como de PGI_2 del endotelio vascular, contrarrestándose un efecto con el otro, pero en la práctica, dosis pequeñas de AAS inhiben de forma eficaz y en mayor grado el TXA_2 que la PGI_2. Además, las plaquetas no tienen capacidad de sintetizar las COX, a diferencia de las células del endotelio vascular, de ahí que, al ser inhibida irreversiblemente la enzima, la plaqueta no tenga capacidad de restaurarla y sí, en cambio, la célula endotelial. La inhibición de TXA_2 producida por una dosis llega a durar varios días. Es importante destacar que la inhibición de la síntesis del TXA_2 sólo suprime uno de los mecanismos de la agregación, pero respeta otras vías que pueden mantener su actividad plena. El AAS prolonga el tiempo de hemorragia, pero no alarga el tiempo de supervivencia de plaquetas previamente acortado. Todos los estudios realizados, tanto epidemiológicos observacionales como ensayos clínicos con distribución aleatoria, coinciden en el beneficio que aporta el AAS a pacientes con patología coronaria, accidentes cerebrovasculares o enfermedad vascular periférica.

Aunque la dosis óptima no se ha establecido de forma definitiva, se acepta que dosis bajas son más recomendables que las superiores a 325 mg/día para maximizar su eficacia minimizando su toxicidad, sobre todo gastrointestinal. Si se utilizan las cápsulas de absorción entérica, la biodisponibilidad es aproximadamente la mitad de la convencional. A pesar de que la semivida del AAS es corta y su nivel en plasma dura muy poco, su capacidad inhibidora de la COX-1 es grande y prolongada, por lo que basta administrar una sola dosis al día y su efecto se mantiene aproximadamente 10 días. Se ha descrito un fenómeno, denominado resistencia al AAS, por el que en determinados pacientes éste no muestra efecto terapéutico y no prolonga el tiempo de hemorragia ni otras pruebas de agregación plaquetaria. Tanto su mecanismo de acción como la relevancia clínica de este fenómeno no están unánimemente aceptados y hay autores que lo consideran consecuencia de un fallo de tratamiento, como ocurre con otros fármacos. Además, la falta de pruebas analíticas sensibles y reproducibles impiden la valoración del efecto.

En cuanto al método de administración y a las aplicaciones terapéuticas, véase el apartado IV.

3. Ticlopidina y clopidogrel

Son derivados tienopiridínicos (fig. 45-3) que poseen una actividad antiagregante de amplio espectro. El clopidogrel aventaja a la ticlopidina en que es 40 veces más activo, tiene una acción más prolongada y es mejor tolerado.

3.1. Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

Antagonizan de forma poderosa, selectiva y no competitiva, la agregación plaquetaria provocada por ADP; de he-

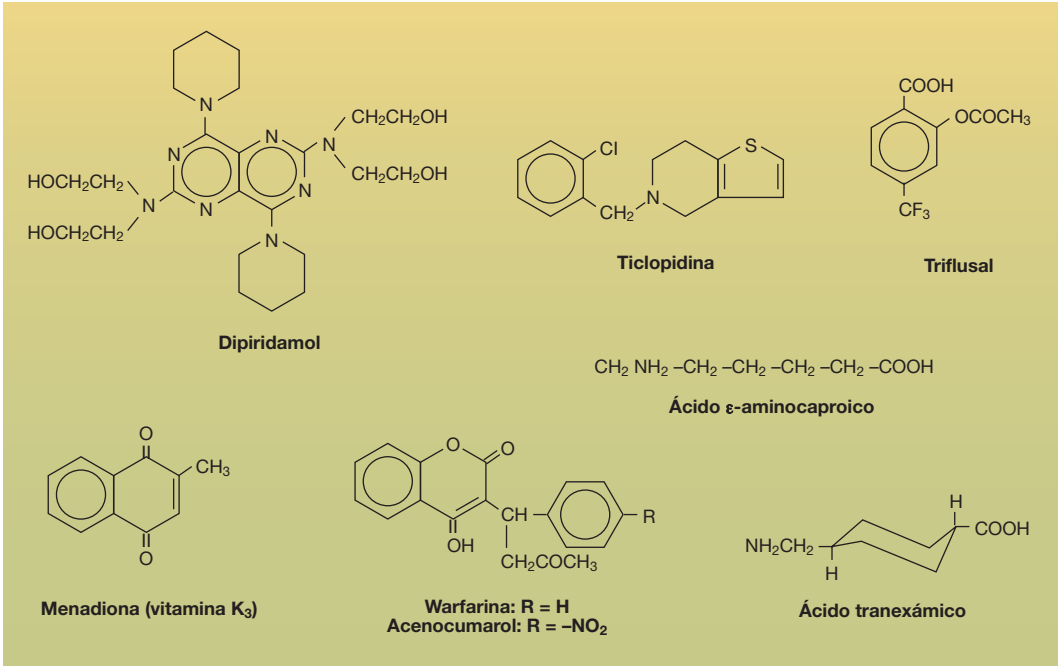


Figura 45-3. Estructura química de antiagregantes, anticoagulantes orales y antifibrinolíticos.

cho, todas las acciones que directa o indirectamente utilicen el ADP para provocar la agregación de las plaquetas serán inhibidas por estos compuestos. Esta acción es dependiente de la concentración y aumenta conforme el tiempo de acción se prolonga; hay una importante variabilidad interindividual cuya causa está por determinar. De alguna manera interfieren en el proceso por el que la activación de receptores ADP activan los sitios de fijación para el fibrinógeno, impidiendo así la fijación del fibrinógeno al complejo GP IIb/ IIIa y a la membrana plaquetaria. Suprimen también la acción inhibidora del ADP sobre la actividad antiagregante del AMPc, por lo que, en definitiva, incrementan los efectos de los mecanismos que utilizan aumento del AMPc (p. ej., la PGI_2). No afectan, en cambio, a la adhesión plaqueta-colágeno ni a los procesos de coagulación o fibrinólisis.

La acción antiagregante máxima de la ticlopidina se aprecia a los 3-5 días de administración oral y el máximo efecto sobre el tiempo de hemorragia se alcanza a los 5-6 días. Suspendida la administración, el efecto antiplaquetario perdura 3-4 días. En el caso del clopidogrel, la inhibición plaquetaria plena tarda 4-7 días en alcanzarse y su efecto perdura 5-7 días después de haberse suspendido la administración.

3.2. Características farmacocinéticas

La ticlopidina se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 80-90% que mejora al ingerirla junto con alimentos. Su acción aparece en 3-6 h y persite 5-8 días una vez suspendido el tratamiento. Es metabolizada ampliamente en el hígado; alguno de los metabolitos es activo. Sólo el 1% de la ticlopidina se elimina por la orina en la forma original; se une a las proteínas en el 95% y la semivida de eliminación terminal es de 25-40 h. La concentración plasmática aumenta en el anciano y en pacientes con insuficiencia hepática, pero ello no parece que afecte a la actividad farmacológica. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero posiblemente pase a la leche materna.

El clopidogrel es un profármaco cuyo metabolito activo es un tiol, que se forma por oxidación a 2-oxo-clopidogrel (mediante la acción de CYP2B6 y CYP3A4) y se fija de forma irreversible a los receptores plaquetarios. La semivida es de 8 h y se elimina por excreción renal en un 50%.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

En el caso de la ticlopidina, las más frecuentes son de localización gastrointestinal; también pueden ocasionar reacciones dérmicas y hemorrágicas en forma de epistaxis, equimosis y menorragia. Pero las reacciones más graves son hematológicas: puede provocar neutropenia, trombopenia, anemia aplásica y púrpura trombótica trombocitopénica en aproximadamente el 2% de los pacientes tratados y habitualmente en el primer trimestre del tratamiento, por lo que es necesario realizar controles hematológicos periódicos en ese tiempo. En algún caso se ha descrito la aparición de ictericia colestásica e hipercolesterolemia. Aunque, comparada con el AAS, ha demostrado mayor eficacia clínica en pacientes de alto riesgo cardiovascular, los efectos secundarios descritos la están desplazando en favor del clopidogrel. En asociación con AAS o con anticoagulantes, la ticlopidina

aumenta el riesgo de hemorragia. Eleva la semivida de la teofilina. No afecta a la eficacia de β-bloqueantes, diuréticos o antagonistas del calcio.

El clopidogrel presenta menos efectos secundarios gastrointestinales y hemorrágicos, y aunque no presenta las complicaciones hematológicas graves de la ticlopidina, también se han descrito algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica asociada a su empleo, habitualmente en las dos primeras semanas de iniciado, por lo que es necesario hacer controles plaquetarios en ese período. También puede causar diarrea, a veces grave. De momento y hasta confirmar plenamente su eficacia y seguridad, se recomienda utilizarlo cuando exista alguna contraindicación para el uso del AAS. En pacientes de muy alto riesgo trombótico se puede recomendar su uso asociado a bajas dosis de AAS.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Ambos son antiagregantes muy eficaces y han mostrado mayor efectividad que el AAS en la prevención del ictus y al menos igual en la incidencia de ictus, infarto agudo de miocardio o muerte vascular en pacientes con ictus previos. También muestran beneficios asociados al AAS en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST y tras angioplastia coronaria o implantación de *stent* coronario. El uso del clopidogrel se está imponiendo al de la ticlopidina por su menor incidencia de efectos adversos. La ticlopidina se administra a la dosis de 250 mg, dos veces al día (v. apartado IV); el clopidogrel, 75 mg/día.

4. Antagonistas del complejo GP IIb/IIIa

Dada la importancia del complejo GP IIb/IIIa en la agregacion plaquetaria, su bloqueo directo constituye una buena estrategia de acción antiagregante. Con este objetivo se ha desarrollado un nuevo grupo de fármacos que evitan la unión del fibrinógeno a las plaquetas impidiendo su agregación mediante el bloqueo de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa; estos pueden ser anticuerpos monoclonales contra el receptor o péptidos naturales que contengan la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), péptidos sintéticos que contengan esta secuencia, seudopéptidos o miméticos RGD no peptídicos. En la actualidad se dispone de tres fármacos que ya han demostrado eficacia clínica: abciximab, tirofibán y eptifibatida.

El **abciximab** es un anticuerpo monoclonal, molécula híbrida producida por recombinación genética, en la que hay regiones variables correspondientes a la molécula original del anticuerpo monoclonal murino de la GP IIb/IIIa, junto con una región constante derivada de la inmunoglobulina humana IgG. Se administra a dosis de 0,25 mg/kg en bolo seguido de una infusión de 10 µg/min durante 12 h, con lo que se obtiene un bloqueo del receptor superior al 80% con reducción de la agregación plaquetaria inducida por ADP y prolongación del tiempo de hemorragia, que es dependiente de la dosis.

El **tirofibán** es un antagonista sintético no peptídico. Las dosis recomendadas varían dependiendo de la indicación, en general con bolos de 0,40 a 10 µg/kg durante 30 min seguido de una perfusión de 0,1 µg/kg/min; siempre se debe combinar con la heparina.

La **eptifibatida** es un péptido cíclico de pequeño tamaño cuya estructura química fue desarrollada para que se asemejara a la de la *barbourina,* una desintegrina inhibidora de la GP IIb/IIIa que se encuentra en el veneno de la serpiente *Sisfrurus milaris barbouri.* Las dosis recomendadas son de un bolo de 180 µg/kg por vía intravenosa seguido de una infusión de 2 µg/kg/min durante 12 h. Se suele administrar conjuntamente con heparina y AAS. Por vía intravenosa, los tres fármacos muestran claros beneficios, en asociación con heparina, en pacientes con patología coronaria. Las complicaciones más frecuentes son las hemorragias, ligeramente superiores a las de otras opciones terapéuticas. Pueden provocar trombopenias (1-2%), que son reversibles, y producir anticuerpos contra el fármaco. Su asociación con fibrinolíticos en la enfermedad coronaria parece beneficiosa pero precisa más estudios concluyentes. No hay estudios comparativos entre ellos para valorar su eficacia y seguridad relativas.

Existen más de diez inhibidores nuevos anti-GP IIb/IIIa en ensayo clínico. No se aprecian hasta ahora ventajas sobre el abciximab, cuyo principal problema es ajustar la dosis más eficaz con el menor riesgo hemorrágico.

5. Otros fármacos antiplaquetarios

El **dipiridamol** es un compuesto piridopirimidínico que, por su actividad vasodilatadora, inicialmente se utilizó como antianginoso; carece, sin embargo, de eficacia antianginosa (fig. 45-3).Tiene un efecto inhibidor moderado sobre la agregación plaquetaria provocada por ADP y reduce la fase de liberación. Se considera que este efecto es consecuencia de la acción inhibidora que el fármaco ejerce sobre la fosfodiesterasa, con el consiguiente aumento del AMPc intraplaquetario, cuyo papel en el control de la agregación se describe en el apartado I, A, 2. Es capaz, además, de potenciar la acción de la PGI_2, quizá porque facilite su liberación en el endotelio vascular. No ha mostrado ventaja alguna sobre el AAS, ni solo ni asociado a él. Se absorbe bien por vía oral, pero se elimina con rapidez, por lo que es necesario administrarlo 3-4 veces al día. Las reacciones adversas que puede producir son cefaleas, enrojecimiento de la cara por vasodilatación, diarrea y palpitaciones. La dosis, cuando se administra solo, es de 100- 400 mg al día. En asociación con AAS, la dosis se reduce a 25- 200 mg al día. Puede asociarse también a fármacos anticoagulantes en el tratamiento preventivo de trombosis en los pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas con intolerancia al AAS. Se ha desarrollado una nueva fórmula de liberación más lenta, con mayor biodisponibilidad, que permite su administración dos veces al día.

La **sulfinpirazona** es un fármaco de la familia de las pirazolidindionas (v. cap. 23) que carece de acción antiinflamatoria, pero posee efectos uricosúricos y antiagregantes. Inhibe la agregación provocada por colágeno, pero no la provocada por ADP o trombina. Se acepta que su acción fundamental es también la de inhibir la COX, pero de manera competitiva y reversible; la acción es moderada y de escasa eficacia práctica. Como fármaco uricosúrico se explica en el capítulo 57.

El **triflusal** es un derivado del AAS (fig. 45-3) que posee menor actividad antiinflamatoria y analgésica. Como él, tiene actividad antiagregante; inhibe la COX plaquetaria, pero no parece que afecte a la prostaglandina sintetasa de la pared vascular. Tiene cierta capacidad para inhibir la fosfodiesterasa plaquetaria, lo que también contribuiría a su acción antiagregante. Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en el ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, que también es antiagregante y cuya semivida es de unas 40 h. La dosis diaria es de 300-600 mg/día. Apenas modifica el tiempo de sangría. Puede producir molestias gástricas y no ha mostrado ventajas con respecto al AAS.

Otros inhibidores de la COX, como el **indobufeno** y el **flurbiprofeno,** tampoco han mostrado ventaja alguna sobre el AAS y el clopidogrel.

6. Aplicaciones terapéuticas

Es preciso afirmar que los antiagregantes no ofrecen respuestas contundentes a los problemas, pero poseen un valor profiláctico cada vez mejor definido en determinadas situaciones patológicas. Un antiagregante no es necesariamente un antitrombótico, pero la inhibición del fenómeno de agregación plaquetaria iniciado o estimulado por la trombina u otros agonistas plaquetarios puede atenuar la cascada de reacciones que terminan por producir el fenómeno trombótico. Por esta razón se estudia la utilidad de los nuevos productos que antagonizan directamente el GP IIb-IIIa (p. ej., el abciximab) como valor adicional en el tratamiento de una trombosis recién establecida. Su ventaja sobre el AAS reside en que éste actúa sólo mediante la inhibición de ciclooxigenasas; pero la trombina es uno de los factores más importantes en el desencadenamiento de la agregación, ya que activa y facilita la expresión del complejo GP IIb/IIIa por una vía distinta, la de la fosfolipasa (fig. 45-2). Por lo tanto, la neutralización directa de GP IIb/IIIa puede ejercer una protección de más amplio espectro.

Las aplicaciones terapéuticas en las diversas condiciones trombóticas, tanto con fines profilácticos como curativos, se analizan en el apartado IV.

II. FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

A. SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

1. Formación de trombina y fibrina

La coagulación de la sangre es un proceso multifactorial y dinámico que se caracteriza por una cascada de reacciones proteolíticas cuya finalidad es convertir el fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina insoluble que forma redes de fibrina capaces de envolver el trombo plaquetario (fig. 45-4). Este proceso es regulado, a su vez, por un sistema de anticoagulantes naturales; del funcionamiento coordinado de todos sus componentes depende el mantenimiento de la fluidez sanguínea. Su alteración puede ocasionar fenómenos hemorrágicos o trombóticos.

La iniciación del proceso exige un factor desencadenante que puede ser variado. La rotura de la integridad de la superficie endotelial estimula la actividad plaquetaria, descrita anteriormente, y el contacto del factor tisular con las proteínas plasmáticas lo desencadena.

La mayoría de las proteínas de la coagulación son enzimas (proteasas séricas) que se sintetizan en el hígado y circulan en el plasma como quimógenos inactivos. De ellas, los factores II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S, necesitan la presencia de la vitamina K para su síntesis, por eso se llaman factores dependientes de vitamina K.

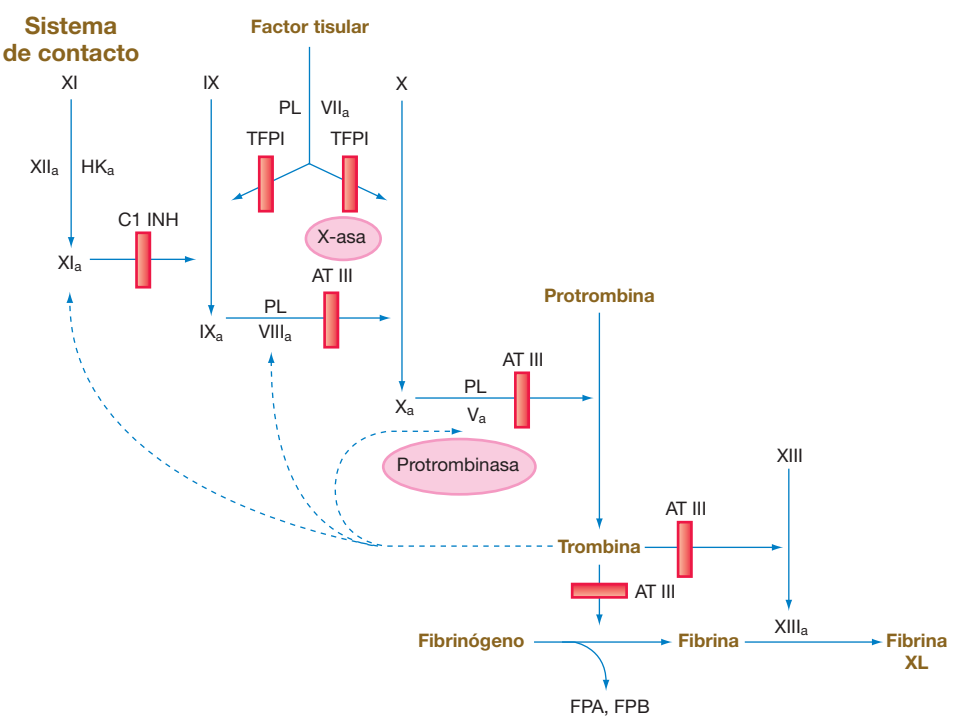


Figura 45-4. Esquema de la coagulación sanguínea. (⟶): activación directa; (⇢): otras activaciones. FPA y FPB: fibrinopéptidos A y B; PL: fosfolípidos; protrombinasa: sistema Xa + Va + protrombina; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; X-asa: sistema IXa+VIIIa +X.

Precisan una carboxilación de los residuos de ácido glutámico, que se transforman en carboxiglutámico, en una reacción en la que actúa como cofactor la vitamina K. Esta transformación les confiere una gran afinidad por los fosfolípidos, a los que se unen mediante puentes de calcio.

Por otra parte, los cofactores no enzimáticos, FV y FVIII, también circulan como precursores inertes y requieren una activación por la trombina. Su intervención en el proceso aumenta la eficacia de los factores de la coagulación en, al menos, 100.000 veces.

Hay varios componentes que son fundamentales para que se produzca la mayoría de las reacciones de coagulación: la enzima que ha de ser activada, el cofactor que acelera la reacción y los iones calcio que fijan las proteínas a la superficie fosfolipídica.

El paso clave en la iniciación de la coagulación es la exposición del factor tisular (FT) a las proteínas plasmáticas. El factor tisular es una molécula de superficie transmembranaria que se encuentra en mayor o menor medida en las superficies de todas las células, excepto en las células endoteliales y en las células de la sangre circulante. Entra en contacto con los factores de coagulación cuando se lesiona un vaso o cuando se sintetiza por monocitos u otras células vasculares estimuladas por endotoxinas o citocinas. Atraviesa la membrana celular y se une a pequeñas cantidades de FVIIa que se encuentran en la circulación se convierte en el activador más potente conocido de la coagulación sanguínea. El complejo FT-FVIIa activa otros complejos FT-FVII circundantes e inician la conversión del FIX en FIXa. Éste, formando un complejo con su cofactor FVIIIa y el FX, transforma a este último en FXa. El complejo FT-FVIIa también puede activar directamente el FX. Una vez activado el FX por una u otra vía, formará un complejo con el FVa y el FII (complejo protrombinasa) para formar la trombina (FIIa) y ésta, actuando sobre el fibrinógeno, genera monómeros de fibrina que polimerizan y se unen para formar el coágulo. Posteriormente, el FXIII solidifica la unión al formar puentes de glutamil lisina entre las cadenas laterales de los monómeros de fibrina. La trombina también es capaz de activar el FXI, incluso en ausencia de una superficie cargada negativamente, así como de activar los cofactores V y VIII, el FXIII, la fibrinólisis, las plaquetas y la proteína C. El FXII, la precalicreína y el quininógeno de alto peso molecular son las llamadas clásicamente proteínas del sistema de contacto a las que actualmente se les da menos importancia en el inicio de la coagulación, pero desempeñan un papel importante en el crecimiento y mantenimiento del coágulo.

Existen también por parte del endotelio, como ya se ha comentado, unos mecanismos de freno a la formación del trombo que influyen tanto sobre las plaquetas como sobre los factores de coagulación. En relación con las primeras, segrega tres potentes agentes antiplaquetarios: prostaciclina, óxido nítrico y ciertos adenosina nucleótidos. En lo que se refiere a los factores de coagulación, por un lado se sintetizan y liberan de la superficie luminar glucosaminoglucanos como son el heparán sulfato y dermatán-sulfato que, actuando sobre la antitrombina III y el cofactor II de la heparina, neutralizan la trombina y el FXa. La activación de la proteína C es otra vía importante de actividad anticoagulante vascular. Las células endoteliales sintetizan y expresan proteína S y trombomodulina. Cuando se forma trombina, ésta se unirá a la trombomodulina formando un complejo trombina-trombomodulina que activa la proteína C. Esta proteína C activada, unida a la proteína S, que actúa como cofactor, dará lugar a la inhibición de la coagulación por proteólisis del FVa y FVIIIa. Actualmente se está dando mucha importancia a una proteína llamada TFPI *(tissue factor pathway inhibitor)* que, sintetizada por las células endoteliales, es un importante regulador de la actividad del complejo FT-FVIIa. Por último, la prostaciclina de la pared vascular puede interferir en la formación de trombina al impedir la actividad de la función plaquetaria.

Si a pesar de todos estos mecanismos se forma fibrina, entra en juego el sistema fibrinolítico a partir de la activación del factor tisular del plasminógeno, situado en la pared vascular, que se estudiará más adelante (v. apartado III, A).

B. HEPARINA

1. Características químicas, origen y síntesis

La molécula de heparina pertenece a la familia de los *glucosaminoglucanos*, es decir, las cadenas polisacáridas de los *proteoglucanos*, los cuales conforman un conjunto de voluminosas moléculas glucoproteicas ampliamente representadas en el tejido conjuntivo. Los principales glucosaminoglucanos son la heparina, el ácido hialurónico, el condroitina-sulfato, el queratán-sulfato y el heparán-sulfato. Están formadas por unidades repetitivas de un disacárido que contiene un derivado de aminoazúcar (glucosamina o galactosamina), y al menos uno de los azúcares tiene un grupo carboxilo o sulfato cargado negativamente.

La secuencia básica de la heparina consiste en la alternancia de un ácido urónico (el ácido β-D-glucurónico o su epímero el ácido L-idurónico) y la α-D-glucosamina, unidos por enlace glucosídico 1 → 4 (fig. 45-5). Algunas unidades de glucosamina se encuentran N-acetiladas y las restantes son sulfatadas. Además, existen abundantes radicales sulfato en parte de los ácidos idurónicos (C2) y en algunas glucosaminas (C6). Finalmente, algunas glucosaminas N-sulfatadas

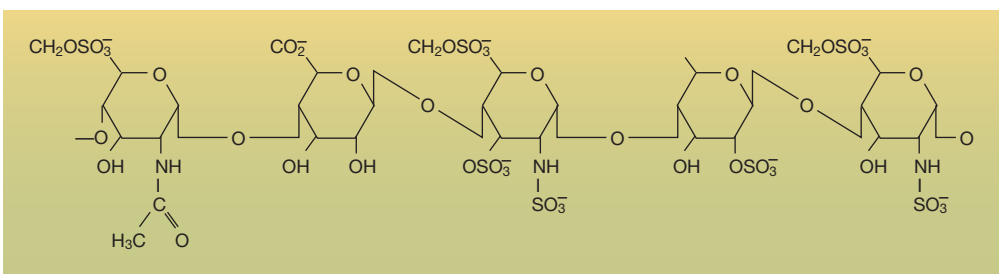


Figura 45-5. Pentasacárido esencial en la acción anticoagulante de la heparina.

Tabla 45-3. Características de las heparinas de bajo peso molecular

	Biodisponibilidad (%)	Anti-Xa/Anti-IIa	Peso molecular medio	Aclaramiento (mL/h)	Semivida (h)
Bemiparina	96	6/1	3.600		5,3
Dalteparina	87	2-3/1	6.000	33,3	2
Enoxaparina	91	3-4/1	4.500	16	4,5
Nadroparina	98	3/1	4.500	21,5	2,5
Tinzaparina	85	1,5-2,5/1	6.500	22	2

presentan dos grupos sulfato en los carbonos 3 y 6. Ello dota a la molécula de un carácter marcadamente ácido.

La **heparina no fraccionada** (HNF) es una mezcla de polímeros cuyos pesos moleculares oscilan entre 5 y 30 kD (media, 15 kD). Dependiendo de la fuente y del método de extracción, en un preparado de heparina no fraccionada puede haber de 10 a 30 especies moleculares distintas. La heparina natural se encuentra en las células cebadas y abunda en particular en el hígado, el pulmón y el intestino. En la actualidad, la HNF se obtiene y purifica del intestino de cerdo y de buey, con similar actividad.

Mediante técnicas de fraccionamiento de heparina, purificación y síntesis, se consiguen preparados mucho más homogéneos de polímeros de bajo peso molecular, de entre 3 y 9 kD, que se denominan **heparinas fraccionadas** o de **bajo peso molecular** (HBPM). Todas ellas contienen la estructura básica para fijarse a la antitrombina III sin necesidad de fijarse a la trombina (v. apartado 2). Sus pesos moleculares, sus actividades biológicas y sus propiedades cinéticas varían según la técnica de preparación (tabla 45-3).

Los polímeros de la heparina se forman a partir de la *macroheparina,* un proteoglucano cuya síntesis se inicia en los ribosomas a partir de una cadena polipeptídica. Posteriormente se procesa en el aparato de Golgi mediante incorporación sucesiva de azúcares, de parejas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, epimerización del ácido glucurónico, sulfatación y despolimerización que provoca la rotura de los polímeros en puntos distintos de las cadenas. Así es como se originan los polímeros de tamaño y secuencia estructural distintos cuyas propiedades biológicas pueden ser diferentes: unos afectan la coagulación sanguínea y otros pueden hacerlo a otras funciones del organismo; incluso, dentro del proceso de coagulación, los diversos polímeros alteran factores distintos con diferente actividad.

2. Mecanismo de la acción anticoagulante

La acción fundamental de la heparina como anticoagulante consiste en unirse a la antitrombina III (AT III) y provocar en ella un cambio conformacional, merced al cual acelera unas 1.000 veces la velocidad con que la AT III inactiva varias enzimas de la coagulación: principalmente, la trombina y los factores Xa y IXa, y en menor grado los factores XIa y XIIa. La actividad anticoagulante de ambos tipos de heparina, la fraccionada y la no fraccionada, reside en una particular secuencia pentasacárida (fig. 45-5) que se encuentra irregularmente distribuida a lo largo de las cadenas de heparina.

La AT III es una glucoproteína plasmática que se encuentra a la concentración de 150-300 µg/mL. Inactiva varias serina proteasas mediante la formación de complejos en los que el sitio reactivo de la AT III (la arginina) actúa sobre el sitio activo de la proteasa (la serina); esta reacción es estoiquiométrica 1:1, irreversible y muy lenta en condiciones espontáneas. La heparina, al unirse a un residuo ε-aminolisil de la AT III, tiene la virtud de acelerar la reacción de inactivación, hasta hacerla casi instantánea.

La principal diferencia entre la HNF y la HBPM consiste en su comportamiento frente al factor Xa y la trombina (F IIa). Cualquier heparina que contenga la secuencia de pentasacárido inactiva el factor Xa mediante simple asociación con la AT III, provocando así la aceleración de la interacción entre ésta y el factor Xa. En cambio, para que la heparina inactive la trombina es preciso que la heparina se asocie no sólo a la AT III, sino también a la propia trombina, formándose un complejo ternario (fig. 45-6). Para que se pueda formar este complejo, las cadenas de heparina han de tener una longitud al menos de 18 unidades de sacárido (incluyendo lógicamente el pentasacárido esencial para su unión a la AT III). La mayoría de las moléculas de HNF tienen esta

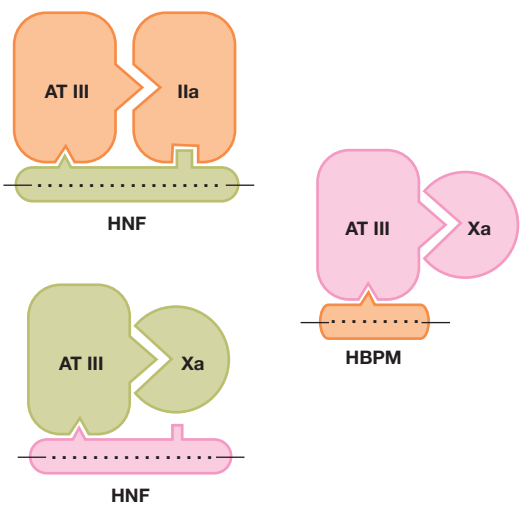


Figura 45-6. Mecanismo de la acción de las heparinas no fraccionadas (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Las HNF tienen actividad anti-IIa porque se asocian con la AT III y el factor IIa. Las HBPM sólo se asocian a la AT III, por lo que su efecto inhibidor se limita al factor Xa.

longitud, mientras que muy pocas de las HBPM la tienen. En consecuencia, la HNF presenta una actividad inhibitoria equivalente frente a la trombina y el factor Xa, mientras que las HBPM inactivan el factor Xa en mucho mayor grado que el IIa. Éste es el motivo de que la HNF prolongue el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), no así las HBPM. Sin embargo, la variedad de tamaño y de estructura de estas últimas hace que difieran notablemente sus respectivas actividades anti-Xa y antitrombina, así como la relación entre la actividad anti-Xa y antitrombina que cada una de ellas posee.

Además de fijarse a la AT III y a la trombina, la HNF ejerce otras acciones que coadyuvan a su actividad antitrombótica y anticoagulante: *a)* induce la secreción de TFPI en las células del endotelio vascular, reduciendo la actividad procoagulante del complejo FT-FVII; *b)* a concentraciones altas facilita la acción de un segundo inhibidor de la trombina denominado cofactor II de la heparina, otra glucoproteína que también forma complejo covalente con la trombina con estoiquiometría 1:1, y *c)* la inhibición de la trombina, tan específica de la heparina estándar, repercute secundariamente en una menor activación de los factores V y VIII (fig. 45-4).

Se ha pretendido asociar la acción antitrombótica de las heparinas con la actividad anti-Xa y la anticoagulante con la anti-IIa, por lo que las HBPM tendrían menor actividad anticoagulante y, por lo tanto, menor riesgo de provocar hemorragias; esto no se ha confirmado. De hecho, no existe una relación estricta entre la actividad antitrombótica *in vivo* de las HBPM y sus actividades anti-Xa y anti-IIa medidas *in vitro*. Por consiguiente, ni su potencia antitrombótica ni su potencial para provocar hemorragias pueden ser extrapolados directamente en función de dichas actividades por miligramo de peso.

A la actividad antitrombótica contribuyen probablemente las acciones sobre diversos componentes: la anti-Xa y anti-IIa ya analizadas, la modulación del sistema fibrinolítico con liberación del activador del plasminógeno en las células endoteliales, la interacción con el endotelio de los vasos sanguíneos y una compleja interacción con las plaquetas. La heparina se fija a las plaquetas tanto más cuanto mayor sea su peso molecular. Las plaquetas inhiben el efecto anticoagulante por dos mecanismos: *a)* fijan el factor Xa y lo protegen de su inactivación por el complejo heparina-AT III, y *b)* secretan el factor 4, una proteína plaquetaria que neutraliza la heparina. También en estos casos las HBPM difieren de la HNF, por cuanto se fijan menos a las plaquetas y están menos afectadas en su actividad por los mencionados mecanismos plaquetarios: continúan inactivando el factor Xa y son más resistentes al factor 4 plaquetario.

También la existencia de fibrina puede modificar la actividad de las heparinas, ya que posee gran afinidad por la trombina, protegiéndola así de su inactivación por el complejo heparina-AT III. Puesto que las de bajo peso molecular tienen menor afinidad por la trombina, su actividad antitrombótica estará menos influida por la existencia de fibrina.

En resumen, las HBPM pueden aventajar a las estándar en algunos aspectos: *a)* continúan inactivando el factor Xa aunque éste permanezca unido a las plaquetas y resisten la inactivación del factor 4 plaquetario liberado durante la coagulación, y *b)* causan menos complicaciones hemorrágicas, quizás a causa de una actividad menor sobre la función plaquetaria y la permeabilidad vascular. De forma adicional, como después se estudiará, sus propiedades farmacocinéticas añaden nuevas ventajas.

3. Otros efectos farmacológicos

En el endotelio de diversos capilares se encuentran los heparán-sulfato, mucopolisacáridos más ricos en ácido glucurónico y en radicales N-acetilo que la propia heparina; contienen también la secuencia crítica polisacárida para unirse a la AT III y poseen actividad anticoagulante, aunque no se conoce todavía su participación real como elementos antitrombóticos. Estos mismos heparán-sulfatos endoteliales retienen la enzima *lipoproteína lipasa,* encargada de hidrolizar los triglicéridos presentes en los quilomicrones y otras lipoproteínas (v. cap. 55). La heparina, que tiene mayor afinidad que los heparanos por la lipoproteína lipasa, libera ésta de la malla endotelial en la que se encuentra; la enzima pasa a la circulación y actúa sobre los triglicéridos liberando ácidos grasos y glicerol, que quedan a disposición del hígado y otros tejidos. La especificidad de la heparina para ejercer esta acción es, sin embargo, escasa y puede ser imitada por otras moléculas heparinoides.

La heparina y otros heparinoides son también capaces de inhibir la proliferación que sufren las células musculares lisas de la íntima de las arterias en respuesta al factor plaquetario de crecimiento. Esta actividad inhibidora no guarda relación con la actividad anticoagulante, ya que, de hecho, la poseen cadenas mucopolisacáridas de la heparina que carecen de actividad anticoagulante, pero puede ser importante como mecanismo antiaterosclerótico.

4. Características farmacocinéticas

4.1. Heparina no fraccionada

No se absorbe por la mucosa gastrointestinal, aunque se están ensayando agentes químicos que, formando enlaces covalentes con la heparina, faciliten su absorción en el intestino. Las vías actuales de elección son la subcutánea y la intravenosa. Por vía subcutánea, la biodisponibilidad es del 22 al 40%. Permanece distribuida en el espacio intravascular, pasando a los tejidos en proporción muy escasa. Dentro del espacio intravascular, su volumen de distribución refleja con mayor precisión el volumen sanguíneo total que el plasmático, ya que se fija a diversas proteínas del plasma (albúmina, glucoproteína rica en histidina, factor 4 plaquetario, vitronectina, fibronectina y factor von Willebrand) y especialmente a las células endoteliales, donde es internada, despolimerizada y desulfatada. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y riqueza en radicales sulfato. Por esta razón, su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y por ello hay una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra a dosis fijas.

El aclaramiento de la heparina, si se mide su concentración por métodos radiactivos o mediante el ensayo de anti-Xa, presenta una curva de eliminación con una fase de distribución rápida seguida por una fase de eliminación saturable de orden 0.

Existen dos mecanismos distintos de eliminación: a dosis bajas, el principal es el saturable, con cinética de orden 0, en el que intervienen los procesos de fijación e internación endoteliales, antes citados; a dosis altas, aparece un segundo componente no saturable, con cinética de orden 1, en el que intervienen mecanismos de eliminación renal y, en menor grado, hepático. Por consiguiente, la relación entre dosis y efecto no es lineal, ya que la actividad anticoagulante aumenta en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosis.

La semivida es tanto dependiente de la dosis como del tiempo, aumentando tanto si se aumenta la dosis como la duración de la administración. Este aumento de la semivida se debe al hecho de que, conforme aumenta la dosis de heparina, disminuye su aclaramiento. Los valores de semivida oscilan entre 30 min y 2 h, según la vía de administración y la dosis. Por lo tanto, alargar la semivida mediante un aumento de dosis tiene el riesgo de producir fenómenos de grave hipocoagulabilidad; por ello se prefiere en estos casos la perfusión intravenosa continua con la que, en 1 o 2 h, se consigue un nivel estable. Para lograr una acción inmediata, esta infusión suele ir precedida de una dosis de choque (bolo) por vía intravenosa.

4.2. Heparinas de bajo peso molecular

A diferencia de las HNF, poseen un alto índice de biodisponibilidad cuando se administran por vía subcutánea (tabla 45-3), alcanzando sus concentraciones plasmáticas máximas entre 2 y 4 h. Se fijan mucho menos a las proteínas plasmáticas y al endotelio vascular y, en cambio, pasan a los tejidos a cuyas proteínas se fijan, aumentando así su volumen de distribución. La cinética de eliminación no es saturable, dependiendo principalmente de la excreción renal. Las semividas varían según el preparado utilizado, pero en su conjunto son superiores a las de la HNF y su relación dosis-respuesta es más predecible.

4.3. Situaciones especiales

Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria, por lo que cualquiera de ellas es el tratamiento de elección durante el embarazo, especialmente en el primer y tercer trimestres, en los que los anticoagulantes orales están contraindicados. El factor que más modifica la cinética de las heparinas es la insuficiencia renal, especialmente la de las HBPM; la semivida puede alcanzar un valor doble del basal.

En algunos pacientes se observa una resistencia a la heparina a pesar de estar con dosis elevadas de HNF (> 35.000 U/24 h), que no consigue prolongar el TTPa hasta niveles terapéuticos. Se ha asociado a déficit de AT III, aumento del aclaramiento de la heparina, aumento de las proteínas que se unen a ésta, aumento del FVIII, fibrinógeno y factor 4 plaquetario.

5. Reacciones adversas

5.1. Heparina no fraccionada

La más frecuente e importante es la hemorragia. El riesgo de que aparezca depende de varios factores: *a)* dosis de heparina y respuesta anticoagulante del paciente: el riesgo es mucho mayor cuando se administra en grandes dosis terapéuticas que en pequeñas dosis profilácticas; *b)* vía de administración; *c)* condición clínica del paciente (historia previa de úlceras o de hemorragia cerebral, etc.), y *d)* uso concomitante de antiplaquetarios o fibrinolíticos. Numerosos estudios sugieren que es más fácil que la hemorragia se produzca cuando los controles biológicos están prolongados excesivamente, aunque esta relación no es aún definitiva.

La heparina puede producir trombopenia. Puede aparecer una forma temprana, leve y reversible, cuyo mecanismo es incierto, o una forma grave (< 100.000 plaquetas/μL), debida a un mecanismo inmunológico por la producción de anticuerpos (generalmente de tipo IgG) dirigidos contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario, que generalmente aparece tras 5-10 días de tratamiento y que presenta un riesgo elevado de aparición de complicaciones trombóticas. La forma grave es poco frecuente, pero se recomienda la vigilancia del recuento de plaquetas cada 3 días.

La osteoporosis puede aparecer después de tratamientos prolongados (más de 3 meses) y a dosis elevadas. Son poco frecuentes las lesiones dérmicas, urticariales, papuloeritematosas y necrosis de la piel, así como las reacciones de hipersensibilidad.

5.2. Heparinas de bajo peso molecular

Las complicaciones hemorrágicas que presentan son similares o menores que con la HNF, pero tienen el inconveniente de que no se conoce con certeza la capacidad del sulfato de protamina para neutralizar cada una de estas heparinas. Es menor la incidencia de trombopenia reversible y mucho menor la de la forma grave. También parece menos probable la aparición de osteoporosis, aunque los estudios no son concluyentes.

Las contraindicaciones de los anticoagulantes, en general, figuran en la tabla 45-4.

6. Dosificación

6.1. Heparina no fraccionada

Es el anticoagulante de elección, utilizado por vía intravenosa, cuando se necesita un efecto rápido. La sal sódica se utiliza especialmente en perfusión intravenosa, y la cálcica en administración subcutánea.

Para el *tratamiento de la enfermedad tromboembólica* se recomienda la vía intravenosa. Puede administrarse de forma intermitente cada 4 h (1 mg/kg/4 h), o en infusión con-

Tabla 45-4. Contraindicaciones del uso de anticoagulantes

1. **Absolutas**
   - Diátesis hemorrágicas graves
   - Procesos hemorrágicos activos
   - Hipertensión arterial severa no controlable
   - Hemorragia intracraneal reciente
   - Aneurisma intracerebral y aórtico disecante
   - Embarazo en primer y tercer trimestres (para anticoagulantes orales, no para la heparina)
2. **Relativas**
   - Alteraciones hemostáticas (congénitas o adquiridas, p. ej., enfermedad hepática)
   - Historia de hemorragia gastrointestinal
   - Trombocitopenia
   - Interacciones (v. apartado II, C, 4)

tinua mediante bomba. Siempre que los recursos lo permitan (disponibilidad de bomba de infusión, vigilancia estricta, etc.) es aconsejable utilizar la bomba, ya que, según algunos estudios, la administración intermitente origina más episodios hemorrágicos. En infusión continua, la dosis es de 18 U/kg/h, precedida de un bolo de 70-80 U/kg. Si se utiliza la vía subcutánea para el tratamiento y se requiere un efecto inmediato, la dosis inicial (17.500 U) debe acompañarse de un bolo intravenoso de 70-80 U/kg, ya que las concentraciones plasmáticas de heparina circulante sólo se alcanzan después de que los receptores de la superficie celular quedan saturados, bien por una dosis de choque importante o bien por el efecto acumulativo de cierto número de dosis terapéuticas (v. apartado 4.1).

Otras indicaciones terapéuticas de la HNF son el infarto agudo de miocardio en asociación con trombolíticos, en los procedimientos de intervencionismo cardíaco (angioplastia, implantación de *stent*) y en el mantenimiento de circuitos extracorpóreos en cirugía cardíaca, así como en la fase aguda de las oclusiones arteriales periféricas.

Los controles biológicos deben realizarse después de más de 6 h del inicio del tratamiento en infusión continua, y en el tiempo medio entre dos dosis en la forma intermitente, ajustando las dosis siguientes a los resultados obtenidos.

6.2. Heparinas de bajo peso molecular

Se usan de forma generalizada para la *profilaxis de la enfermedad tromboembólica,* por vía subcutánea y en una sola dosis diaria de 2.000-3.000 U anti-Xa. En situaciones de alto riesgo trombótico se aumenta a 4.000-5.000 U anti-Xa. En el tratamiento de la *trombosis venosa profunda* y tromboembolia pulmonar (TEP), se pautan las dosis en relación con el peso del paciente. En el síndrome coronario agudo sin elevación ST, con la HBPM se mejoran los resultados obtenidos con la HNF, en ambas ocasiones asociada al AAS. También puede utilizarse en el ictus isquémico. No se precisan controles de laboratorio.

7. Control de dosificación

Aunque no se dispone de datos concluyentes sobre la exigencia de un control biológico de la heparinoterapia, cuando se utiliza la HNF, se recomienda hacerlo más para asegurar una dosis antitrombótica eficaz que para evitar una posible complicación hemorrágica. El control se realiza mediante la prueba del *tiempo de tromboplastina parcial activada* (TTPa), expresado como relación paciente/control (TTPa-R). Esta prueba es sensible al efecto inhibidor de la heparina sobre la trombina (anti-IIa) y factores Xa y IXa (anti-Xa y anti-IXa), fundamentalmente. En general, los resultados de la prueba mantienen una buena correlación con las concentraciones plasmáticas de heparina, por lo que sirven para modificar la dosis. Como ya se ha indicado, cuando la heparina se administra de forma intermitente, los controles se realizan en el tiempo que media entre dos dosis y en la dosificación profiláctica, los controles no son necesarios.

Las diferentes cefalinas comerciales utilizadas en el laboratorio varían en su sensibilidad respecto a la heparina, por lo que se aconseja que cada laboratorio calibre el intervalo terapéutico adecuado según el reactivo utilizado, de forma que el TTPa-R esté entre 1,5 y 2,5 que equivale a un nivel de heparina de entre 0,3 y 0,5 U/mL. En la práctica diaria, el hecho de que se realice el TTPa en vez de usar métodos cromogénicos basados en la neutralización del factor Xa (actividad anti-Xa) o de la trombina (actividad anti-IIa) se basa en que es una prueba más sencilla y rápida. En caso de no conseguir intervalos terapéuticos con la dosificación del TTPa a pesar de administrar dosis altas de heparina, se realizará la prueba anti-Xa, con la que se obtienen resultados más precisos. En diversas enfermedades, entre ellas los procesos trombóticos agudos, se pueden encontrar niveles elevados de factor VIII como reactante de fase aguda, que pueden dar lugar a unos resultados del TTPa inferiores a los que corresponderían a los niveles de heparina.

Antagonistas de las heparinas. Para las HNF, el antídoto es el sulfato de **protamina,** un péptido rico en grupos básicos que neutralizan los grupos ácidos de la heparina; se combina con ella en proporción 1:1, inhibiendo la actividad anticoagulante. Para ello debe calcularse la cantidad de protamina necesaria para neutralizar la heparina presente en sangre, porque ésta varía en función del tiempo transcurrido desde su administración.

La protamina se administra por vía intravenosa diluida en 100 mL de suero salino, a administrar en 15 min para evitar su efecto hipotensor. Para neutralizar la heparina en infusión continua, se administra la protamina a una dosis que sea la mitad de la dosis/h de heparina en miligramos (100 U de heparina = 1 mg). Para neutralizar la heparina administrada de forma intermitente, dependerá del tiempo que ha pasado desde la última dosis; si es menor de 30 min, se administrarán los mismos miligramos que se han administrado de heparina y se rebajará a la mitad si el intervalo es mayor.

Ante las HBPM, la protamina muestra una menor unión a los componentes de bajo peso molecular y neutraliza de forma incompleta la actividad anti-Xa. De forma general, se puede recomendar administrar 1 mg/100 U de HBPM. Se han desarrollado variantes sintéticas de protamina que han

demostrado ser efectivas en estudios animales neutralizando su efecto anticoagulante, pero todavía no están disponibles para uso clínico.

C. ANTICOAGULANTES ORALES

1. Origen y estructura química

Fueron descubiertos al estudiar la causa de las hemorragias espontáneas que sufría el ganado alimentado con trébol dulce. Esta planta contiene dicumarol, cuya estructura presenta una clara relación con la de la vitamina K (fig. 45-3). El dicumarol y otros derivados cumarínicos pronto fueron incorporados a la terapia anticoagulante por tener la ventaja de ser activos por vía oral y haber demostrado un importante efecto antitrombótico. En la actualidad existen los siguientes grupos:

a) Derivados de la 4-hidroxicumarina: **dicumarol, acenocumarol** o **dicumalona, warfarina, fenprocumón** y **biscumacetato.**
b) Derivados de indán-1,3-diona; **fenindiona** y **difenadiona.**

En España se utilizan el acenocumarol y la warfarina.

Los dos poseen un carbono asimétrico, por lo que son ópticamente activos y pueden existir en dos formas de estructura diferente: la S(–) y la R(+). La síntesis de estos compuestos origina productos racémicos con cantidades idénticas de cada enantiómero, pero en el organismo cada forma puede mostrar una potencia de actividad y una cinética diferentes. El enantiómero S(–) de la warfarina es 2-5 veces más potente que el respectivo R(+), mientras que el R(+)-dicumarol es más potente que el S(–), en parte debido a causas cinéticas.

2. Mecanismo de la acción anticoagulante

A diferencia de la heparina, la acción anticoagulante sólo se produce *in vivo*, requiriendo un período de latencia que oscila entre 12 y 24 h. Su mecanismo fundamental es alterar la acción de la vitamina K, elemento esencial para terminar de sintetizar en el hígado cuatro proenzimas factores de la coagulación: II, VII, IX y X.

Estas cuatro proteínas contienen ácido γ-carboxiglutámico, un aminoácido formado por la acción postranslacional de una γ-glutamil carboxilasa dependiente de vitamina K sobre determinados residuos glutamilo. Los residuos de γ-carboxiglutámico se encuentran cerca de la porción aminoterminal de las proteínas, en cantidad de 10 por molécula de protrombina y factor VII, y 12 por molécula de factor IX y X. Estos residuos dotan a las proteínas dependientes de vitamina K de la propiedad de fijarse a las superficies de fosfolípido si existen iones calcio (fig. 45-7). Esta fijación es esencial para activar fisiológicamente los factores en los que la rotura de un enlace peptídico específico convierte a un precursor de la coagulación en una serina proteasa. Así, por ejemplo, la velocidad con que el factor Xa convierte la protrombina en trombina aumenta en varios órdenes de magnitud si hay calcio y fosfolípidos.

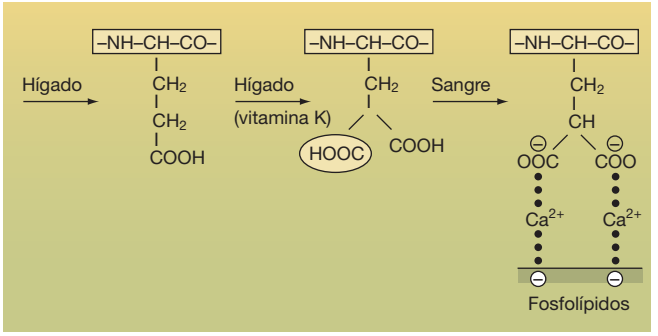


Figura 45-7. Biosíntesis de los factores dependientes de la vitamina K y posible interacción con el Ca^{2+} y los fosfolípidos.

Para que la vitamina K pueda actuar como cofactor de la γ-glutamil carboxilasa, necesita estar en forma reducida como hidroquinona, lo que se consigue mediante una serie de quinona reductasas (fig. 45-8). En una reacción que requiere O_2 molecular, la hidroquinona media la cesión de un protón del carbono y del residuo glutamilo de la proteína, adicionándose entonces CO_2 a ese carbono para formar el ácido γ-carboxiglutámico. En esta reacción se forma un epóxido de vitamina K que es inactivo, pero otra enzima, la vitamina K-epóxido reductasa, reduce el epóxido para convertirlo de nuevo en quinona activa.

Los fármacos cumarínicos tienen la capacidad de inhibir las quinona reductasas y la vitamina K-epóxido reductasa. Por lo tanto, en su presencia se va consumiendo la cantidad existente de hidroxiquinona (activa) hasta que se agota y las proteínas dependientes de vitamina K van saliendo al plasma en forma sólo parcialmente carboxilada, es decir, inactivas. De hecho, es posible obtener anticuerpos diferentes frente a la protrombina plenamente carboxilada y frente a la anormal, lo cual es la base de un moderno inmunoanálisis durante el tratamiento con dicumarínicos, o para el diagnóstico de enfermedades hepáticas en las que los hepatocitos producen protrombina anormal.

Además de las cuatro proteínas señaladas, existen otras cuya γ-carboxilación depende también de la vitamina K: en el hígado (C, S, M y Z), el hueso (osteocalcina) y otros tejidos. El papel de las proteínas C y S como inactivadoras de los factores VIIIa y Va de la coagulación se ha descrito en el apartado A, 2.

Históricamente la capacidad antitrombótica de los anticoagulantes orales se ha atribuido a su efecto anticoagulante, pero hoy en día estas dos propiedades tienden a disociarse y se da más importancia a la reducción del factor II y X, como responsables de la acción antitrombótica, que a la reducción de los factores VII y IX, con mayor y más rápido efecto anticoagulante.

3. Características farmacocinéticas

Su conocimiento es importante porque existe una relación estricta entre la forma libre y la actividad anticoagulante,

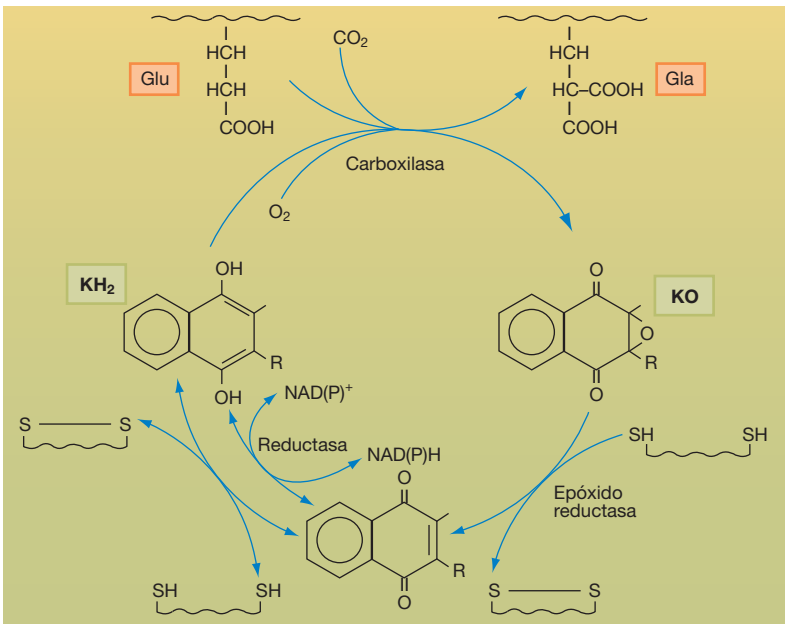


Figura 45-8. Interacción entre el metabolismo de la vitamina K y la carboxilación del ácido glutámico en los factores dependientes de la vitamina K, en el microsoma hepático. Las dos reductasas asociadas a ditioles pueden representar la misma enzima o compartir una subunidad común. Los anticoagulantes dicumarínicos inhiben fuertemente la actividad de estas dos unidades.

que se puede valorar con el tiempo de protrombina. Además, existen múltiples factores endógenos (fisiológicos y patológicos) y exógenos (dieta y otros fármacos) que, al modificar los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anticoagulantes orales, alteran la coagulación en sentido hemorrágico o en sentido trombótico.

Existe un retraso entre el momento en que se alcanza la concentración máxima en sangre y la respuesta terapéutica medida en tiempo de protrombina. Este retraso se debe a dos factores: *a)* al tiempo necesario para que se alcancen los niveles estables, de acuerdo con su semivida, y *b)* al tiempo que debe transcurrir hasta que se agoten los factores de coagulación, cuyas semividas son de 6 h para el factor VII, 24 h para el factor IX, 40 h para el factor X y 60 h para el factor II.

Aunque todos se absorben bien por vía oral, su velocidad es variable según el preparado y según el paciente; el acenocumarol presenta un $t_{máx}$ de 1-3 h, y la warfarina de 3-9 h (tabla 45-5). Se unen intensamente a proteínas (> 95%), atraviesan la barrera placentaria y ni el acenocumarol ni la warfarina están presentes en la leche materna, aunque sí otros cumarínicos como el fenprocumón, el biscumacetato o la fenindiona. Se eliminan principalmente por metabolización. La semivida del acenocumarol racémico oscila entre 5 y 9 h, pero la forma R(+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la forma S(–), lo que quizá sea una de las causas de su mayor actividad anticoagulante. Tarda 1,5-2 días en actuar y su efecto desaparece unas 36 h después de suspender su administración. La warfarina se administra como mezcla racémica de sus dos enantiomorfos, R(+) y S(–), y su semivida es de unas 40 h. Ambas se metabolizan casi por completo en el retículo endoplásmico (fracción microsómica) del hepatocito, pero no sólo lo hace cada una a velocidades distintas, sino que además sufre muchas variaciones de un individuo a otro.

La forma S(–) sufre hidroxilación y se convierte en 7-hidroxiwarfarina, con una semivida en la especie humana de unas 32 h, mientras que la forma R(+) se metaboliza por reducción en derivados alcohólicos, parcialmente activos, con

Tabla 45-5. Características farmacocinéticas de los principales anticoagulantes orales

	$t_{máx}$ (h)	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Efecto máximo (h)	Duración del efecto (días)
Acenocumarol	1-3	97	5-9[a]	36-48	1,5-2
Fenprocumón		99	96-216	48-72	7-14
Warfarina	3-9	97	30-40	36-72	4-5

[a] La forma R(+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la S(–).

una semivida de 54 h. El fen- procumón tiene una semivida extraordinariamente larga, de 4-9 días.

4. Variabilidad en la respuesta e interacciones

En los escasos trabajos en los que se compara la warfarina y el acenocumarol en relación con la eficacia y la seguridad, no se encuentran claras diferencias entre ambos, pero teniendo en cuenta la semivida, quizá la warfarina ofrece mayor estabilidad terapéutica a largo plazo, mientras que el acenocumarol tarda menos en normalizar los valores de hemostasia tras su suspensión. Hay un pequeño porcentaje de pacientes que presentan una resistencia a la anticoagulación con acenocumarol por interacción farmacológica, o a veces de causa desconocida a pesar de las dosis elevadas, que puede resolverse al sustituir el tratamiento por warfarina.

Existe una buena correlación entre dosis y nivel plasmático, y entre nivel y respuesta anticoagulante en individuos sanos, pero cuando el tratamiento se prolonga durante mucho tiempo —lo que ocurre con frecuencia— aparecen variaciones en la respuesta a una misma dosis, lo que origina problemas prácticos y no pocos quebraderos de cabeza al médico y su paciente. Algunas de estas variaciones se deben al paciente que no sigue bien la pauta prescrita, otras al laboratorio cuyos métodos de valoración no son constantes, pero otras veces se debe a cambios en la afinidad del receptor, a variaciones en los niveles endógenos de vitamina K o de los factores de coagulación que de ella dependen y, finalmente, a otros factores que afectan a su propia farmacodinamia.

El anticoagulante mejor estudiado en este aspecto ha sido la warfarina, y a ella se referirá buena parte de lo que a continuación se estudia, pero dada la similitud estructural del acenocumarol (el más empleado en España), pueden aplicarse a él los mismos conceptos (tabla 45-6).

A lo largo de un tratamiento prolongado con anticoagulantes orales pueden cambiar los niveles endógenos de vitamina K como consecuencia de modificaciones en la dieta (alimentos pobres o ricos en vitamina K) o en la capacidad absortiva (síndromes de pobre absorción en grasa y diarreas); el estado de la función hepática puede fluctuar, lo cual repercute sobre el metabolismo de la vitamina K, de los factores de la coagulación dependientes de ella y del propio anticoagulante. Es también muy probable que en el curso del tratamiento haya que utilizar otros fármacos, sea de forma continuada o intermitente, a causa de otras enfermedades o molestias que aparezcan. Estos fármacos acompañantes son fuente de numerosas interacciones, de carácter farmacocinético o farmacodinámico. Aunque existen listas interminables de interacciones, es preciso restringirlas a las que clínicamente han demostrado tener una clara repercusión.

Tabla 45-6. Fármacos que alteran el tiempo de protrombina por interactuar con la warfarina, y mecanismos de interacción

Mecanismos farmacocinéticos (modifican los niveles de warfarina)	Mecanismos farmacodinámicos	Mecanismos desconocidos
1. Prolongan el tiempo de protrombina	**1. Prolongan el tiempo de protrombina**	**1. Prolongan el tiempo de protrombina**
a) Inhibición estereoselectiva del aclaramiento de isómero S	*a)* Inhibición de la interconversión cíclica de vitamina K	*a)* Interacción demostrada
Fenilbutazona	Cefalosporinas de segunda y tercera generaciones	Eritromicina
Metronidazol	*b)* Otros mecanismos	Esteroides anabolizantes
Sulfinpirazona	Clofibrato	*b)* Interacción menos convincente
Cotrimoxazol	*c)* Inhibición de la coagulación	Ketoconazol
Disulfiram	Heparina	Fluconazol
b) Inhibición estereoselectiva del aclaramiento de isómero R	*d)* Aumento del metabolismo de factores de la coagulación	Isoniazida
Cimetidina	Tiroxina	Piroxicam
Omeprazol		Tamoxifeno
c) Inhibición no estereoselectiva del aclaramiento de isómeros R y S		Quinidina
Amiodarona		Fenitoína
2. Reducen el tiempo de protrombina	**2. Inhiben la función plaquetaria**	**2. Inhiben la función plaquetaria**
a) Reduce la absorción	Ácido acetilsalicílico y otros AINE	Penicilinas
Colestiramina	Ticlopidina	Griseofulvina
b) Aumentan el aclaramiento metabólico	Carbenicilina y altas dosis de otras penicilinas	Moxalactam
Barbitúricos		
Primidona		
Rifampicina		
Griseofulvina		
Carbamazepina		

Según Hirsch, 1991.

Las interacciones de carácter *farmacodinámico* se refieren a modificaciones en el estado de la vitamina K y de los factores endógenos dependientes de ella, a modificaciones provocadas por fármacos sobre las funciones cardíaca, hepática y renal, con la consiguiente repercusión sobre la síntesis de estos elementos, o a modificaciones provocadas sobre otros parámetros de la hemostasia y la coagulación (cambios en la función plaquetaria o en la fibrinólisis).

Las interacciones de carácter *farmacocinético* tienen que ver con cambios inducidos sobre la absorción, la unión a proteínas y la excreción del anticoagulante, con especial importancia en los cambios del metabolismo (inducción o inhibición). En la tabla 45-6 se describen las interacciones más importantes y su mecanismo. Cabe destacar la importancia clínica que puede alcanzar la interacción estereoespecífica. La warfarina S es cinco veces más potente que la R; por lo tanto, fármacos que inhiban el aclaramiento metabólico del isómero S prolongarán el tiempo de protrombina mucho más que los que inhiban el aclaramiento del isómero R (tabla 45-6).

El mejor modo de evitar el riesgo que entrañan las interacciones (sean las hemorragias o la formación de trombos) es preverlas siempre que se incorpore o se suprima un fármaco de los señalados u otro nuevo cuyo riesgo potencial se desconozca. Procede en estos casos extremar las exploraciones de laboratorio.

5. Reacciones adversas

La principal es la hemorragia, en forma visible u oculta. Cuando el INR (referencia internacional estándar) está en rango adecuado, la hemorragia puede deberse a un problema local, aunque suele ser más abundante de lo habitual. Cuando el INR está aumentado, pueden aparecer hemorragias espontáneas en localizaciones muy dispares: gastrointestinales, renales, mucosas, cerebrales, uterinas, hepáticas y pulmonares. Estas hemorragias guardan relación con la concentración de anticoagulante; precisamente, la dificultad de mantener un nivel constante debido a los múltiples factores individuales (fisiológicos, dietéticos y yatrógenos) dificulta esta forma de terapéutica y es causante de un no pequeño índice de morbilidad, de ahí que, por cómoda que aparentemente resulte, la decisión de instaurar la terapéutica con anticoagulantes orales exige una previsión y una planificación en la que se tengan en cuenta todas las circunstancias personales de cada paciente, incluida la necesidad de que éste efectúe un buen cumplimiento, y el buen seguimiento por parte del médico. El uso concomitante del ácido acetilsalicílico, que altera la función plaquetaria y produce lesiones gástricas, aumenta la posibilidad hemorrágica.

Otras reacciones más infrecuentes son: diarrea, necrosis del intestino delgado, urticaria, alopecia. La necrosis cutánea es una complicación poco frecuente (0,01%) pero muy importante, que empieza por equimosis extensas y dolores en la parte inferior del cuerpo o en la mama, entre el tercer y el décimo día de tratamiento, y está asociada sobre todo a déficit de proteína C, proteína S y mutación del factor V de Leiden; en un número importante de casos no se ha detectado una anomalía que lo justifique. Las indandionas producen reacciones de hipersensibilidad en el 1-3% de los enfermos tratados (leucopenia, agranulocitosis, pirexia, erupción cutánea y necrosis tubular renal) que obligan a retirar el fármaco. Como atraviesan la barrera placentaria, actúan sobre el embrión y el feto. En el primer trimestre pueden ocasionar un cuadro fetal (10%) con hipoplasia nasal, obstrucción de vías respiratorias superiores, calcificación condral generalizada y, en ocasiones, retraso mental. En el tercer trimestre reducen los factores fetales dependientes de vitamina K, pudiendo ocasionar hemorragias en el recién nacido.

Las contraindicaciones de los anticoagulantes, en general, figuran en la tabla 45-4.

6. Dosificación y su control

El *acenocumarol* se administra el primer día a la dosis de 2 mg en una sola dosis, el segundo otros 2 mg, y después de acuerdo con el INR obtenido, se modificará la dosis hasta alcanzar el rango deseado de forma estable. La warfarina se administra a la dosis de 5 mg/día durante 2 días y después se procede de forma similar. Hoy en día se acepta que dosis moderadas de anticoagulación son tan efectivas como dosis mayores, ocasionando con ello menos complicaciones hemorrágicas. En general, niveles de razón normalizada internacional (INR) entre 2 y 3 son adecuados, excepto en las prótesis valvulares mecánicas mitrales y en el síndrome antifosfolipídico con episodios trombóticos asociados en que se recomiendan niveles entre 2,5 y 3,5 (tabla 45-7). La efectividad antitrombótica se reduce con niveles por debajo de 2 y falla por debajo de 1,5. La dosis que se precisa para mantener el rango terapéutico adecuado disminuye, en general, según aumenta la edad, posiblemente debido a que el aclaramiento desciende con los años.

Tabla 45-7. Rango terapéutico recomendado para el tratamiento anticoagulante oral

Indicación	Valores de INR
Tratamiento de la trombosis venosa Tratamiento de la tromboembolia pulmonar Prevención de la embolia sistémica Prótesis cardíacas biológicas IAM (para prevenir embolia sistémica) Valvulopatías cardíacas Fibrilación auricular	2,0-3,0
Prótesis valvulares mecánicas (alto riesgo)	2,5-3,5
Válvulas mecánicas de doble hemidisco en posición aórtica	2,0-3,0
Ciertos pacientes con trombosis y síndrome antifosfolípido	> 2,0-3,0

INR: referencia internacional estándar para expresar los resultados del tiempo de protrombina.

La terapia anticoagulante oral precisa un cuidadoso control analítico, ya que hay una gran variabilidad individual en la respuesta, no predecible por peso, edad, etc., y porque es muy estrecho el margen entre dosis ineficaz, adecuada y excesiva (bajo índice terapéutico). La prueba empleada es la del *tiempo de protrombina*. Su oscilación responde a los cambios en los factores II, VII y X en proporción a sus semividas respectivas.

El reactivo utilizado para su dosificación es una tromboplastina. Hay una gran variabilidad entre las que existen en el mercado, en función de su tejido de origen y del método de preparación, por lo que los resultados en un mismo paciente obtenidos con diferentes tromboplastinas no siempre son comparables y pueden originar confusión. Esto ha hecho imprescindible conocer la sensibilidad del reactivo a utilizar (ISI) en relación con una tromboplastina de referencia internacional estándar de la Organización Mundial de la Salud (ISI:1), para expresar los resultados en forma de INR: es el resultado teórico que se habría obtenido de haber valorado la muestra con la tromboplastina de referencia.

El INR es la forma correcta de expresar los resultados del tiempo de protrombina en pacientes sometidos a terapéutica anticoagulante de forma estable (tabla 45-7). En las primeras semanas de tratamiento es menos valorable, sobre todo si no se usan tromboplastinas con sensibilidad alta (ISI < 1,2).

La actual disponibilidad de instrumentos portátiles que realizan la determinación del tiempo de protrombina expresado en INR de una forma rápida y sencilla permite que con un adecuado entrenamiento pueda utilizarse en los respectivos centros de salud para acercar el control a los pacientes, así como para autotratamiento en pacientes seleccionados.

Antídoto de los anticoagulantes orales. Es la **vitamina K_1** por vía oral, subcutánea o intravenosa. Su efecto comienza a las 3-4 h y el tiempo de protrombina se normaliza aproximadamente a las 8 h. La suspensión de los anticoagulantes orales no produce una reducción inmediata de sus efectos, sino que tarda un espacio de tiempo bastante largo, debido tanto a sus características cinéticas como al tiempo necesario, para que vuelvan a sintetizarse los factores dependientes de la vitamina K.

La actitud terapéutica variará según la importancia de la hemorragia o la intensidad de la coagulación, pudiendo reducir o suprimir momentáneamente el tratamiento, administrar vitamina K_1 a dosis de 0,5-10 mg por vía oral, subcutánea o intravenosa, transfundir plasma fresco en casos de hemorragia grave o intervención quirúrgica urgente; concentrados de complejo protrombínico o factor VIIa recombinante, que se reserva para los casos en que la hemorragia amenaza la vida, o el paciente no puede tolerar la sobrecarga de volumen que aportaría el plasma.

Hay que tener en cuenta que si el paciente continúa precisando terapia anticoagulante oral tras la administración de vitamina K_1 a dosis altas, puede ser necesario el tratamiento concomitante con heparina en los días siguientes, hasta que el efecto de la vitamina K haya revertido.

En las hemorragias bucales es buena opción el antifibrinolítico ácido tranexámico en forma de enjuague oral (v. apartado III, C).

D. NUEVOS FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

1. Antitrombinas

Dado el papel primordial de la trombina en la patogenia de la trombosis, se han desarrollado nuevos fármacos inhibidores, sintéticos o recombinantes, que constituyen en la actualidad una de las vías más importantes de investigación en el tratamiento de los procesos trombóticos. Inactivan la enzima de forma directa e independiente de la AT III y del cofactor II de la heparina, no se unen a las proteínas plasmáticas ni a las células y pueden inactivar la trombina unida al coágulo, por lo que su biodisponibilidad puede ser mayor y su efecto anticoagulante más predecible. Se pueden dividir en derivados de sustancias naturales (hirudinas) e inhibidores sintéticos de bajo peso molecular (péptidos covalentes y no covalentes).

1.1. Hirudina y análogos

La hirudina es un polipéptido de 65 aminoácidos en cadena única (7 kD), que está producido por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Posee tres puentes disulfuro y un residuo de tirosina sulfatada. Se obtiene hirudina recombinante a partir de cultivos de *E. coli*. La hirudina se fija directamente y con gran fuerza a la trombina cerca de su centro activo y la inactiva, pero además se fija a otros dominios de la trombina, formando un complejo no covalente altamente estable (fig. 45-9). Muestra, por lo tanto, una potente acción anticoagulante y antitrombótica, normalmente medidas mediante el TTPa. A diferencia de la heparina, consigue inhibir todas las acciones de la trombina sin necesidad de actuar a través de la AT III y es capaz de inhibir la trombina unida al coágulo; no es neutralizada por la heparinasa, el endotelio, los macrófagos, la fibrina o el activador 4 plaquetario; no provoca trombocitopenia; tiene una buena biodisponibilidad por vía subcutánea (80%), y es buena la relación dosis-efecto. Por vía subcutánea el máximo nivel

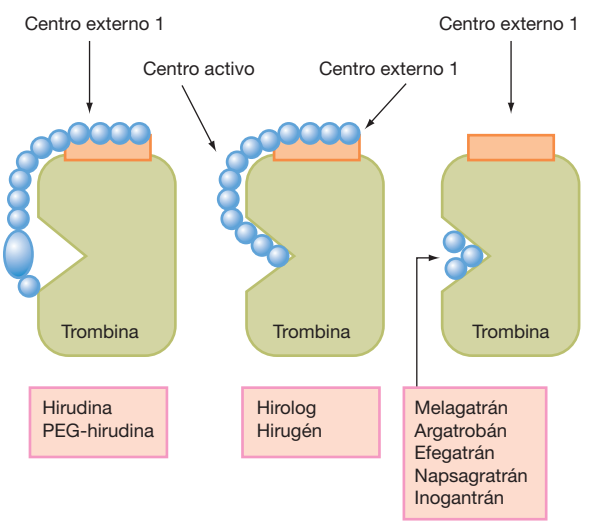


Figura 45-9. Mecanismos de acción de los inhibidores directos de la trombina.

plasmático se alcanza después de 1-2 h y se mantiene largo tiempo. La $t_{1/2}$ terminal de la hirudina recombinante es de 1-2 h.

En los diferentes estudios realizados se muestra más efectiva que la heparina por vía parenteral. Su principal reacción adversa, como en el caso de la heparina, es la hemorragia pero, a diferencia de ésta, forma un complejo irreversible con la trombina y no se conoce antídoto para neutralizar su acción, por lo que su utilización puede dar lugar a hemorragias difíciles de controlar. También puede presentar inmunogenicidad, ya que es una proteína heteróloga. En la actualidad la hirudina recombinante, **lepidurina,** se utiliza para el tratamiento de pacientes con trombosis arterial o venosa que presentan trombopenia inducida por heparina.

Se administra por vía intravenosa mediante bolo seguido de infusión. Su $t_{1/2}$ es de 1,3 h, se metaboliza en el riñón y se excreta por la orina en un 35% en forma inalterada; en casos de insuficiencia renal la $t_{1/2}$ puede elevarse hasta las 48 h. Provoca reacciones alérgicas y se han descrito varias reacciones anafilácticas, incluso mortales, especialmente en casos de reexposición, por lo que es obligado conocer si el paciente ha estado expuesto previamente a este medicamento.

Basándose en el conocimiento del mecanismo de acción de la hirudina se han sintetizado una serie de moléculas quiméricas que reciben el nombre de hirulog, de las que el **hirugén** fue el primero de estos fragmentos peptídicos. Este es un dodecapéptido que tiene los 12 residuos terminales de la hirudina y bloquea el lugar de unión de la trombina a diferentes sustratos como el fibrinógeno y otros (fig. 45-9). A partir del hirugén, mediante la unión de componentes peptídicos «hirugén-*like*» a péptidos que son específicamente inhibidores de la región catalítica de la trombina (D-Phe-Pro-Arg) se logra obtener un inhibidor específico y potente de la trombina, el hirulog.

El **hirulog** es un péptido bifuncional de 20 aminoácidos que combina dos fragmentos de la hirudina: uno situado en la porción C-terminal (que interactúa con una porción de la trombina) y otro de la porción N-terminal (que interactúa con el sitio catalítico de la trombina). Su K_D hacia la trombina es de 2,3 3 10^{-9} mol/L. El complejo hirulog-trombina es inestable, ya que la trombina rompe el enlace Pro-Arg del segmento N-terminal; por ello la $t_{1/2}$ medida por el TTPa es de menos de 40 min. El 20% se elimina por orina. Prolonga el TTPa pero no el tiempo de hemorragia. La **bivalirudina** es el hirulog más estudiado y tiene una serie de ventajas sobre la hirudina tanto desde el punto de vista de seguridad como de eficacia; tiene una vida media más corta y provoca una inhibición transitoria del centro activo, con lo que se puede administrar a dosis elevadas. Parece que puede ser menos hemorrágica que la hirudina y ha mostrado una eficacia similar a la heparina en el intervencionismo coronario percutáneo, pero en la actualidad se utiliza en escasas ocasiones.

1.2. Inhibidores sintéticos de bajo peso molecular

Entre los inhibidores sintéticos de bajo peso molecular, el grupo más numeroso lo constituyen los péptidos no covalentes. Todos ellos son inhibidores competitivos y reversibles de la trombina que actúan en el centro activo de la enzima (fig. 45-9). El más representativo es el **argatrobán,** que es un derivado sintético de la arginina. Produce un efecto antitrombótico estable y predecible, con un buen perfil de seguridad. Se utiliza de momento en pacientes con trombopenia inducida por heparina; para otras indicaciones, los ensayos clínicos realizados no han mostrado ventajas sobre la heparina. Hay otros péptidos como **napsagatrán, inogatrán, melagatrán** y **ximelagatrán** de los cuales este último ha despertado gran interes en los últimos años. Es un profármaco del melagatrán que se administra por vía oral. Tiene una absorción gastrointestinal uniforme y una respuesta anticoagulante predecible, por lo que no precisa monitorización por el laboratorio, lo que añadido a su administración oral, aporta ventajas importantes respecto a otros anticoagulantes en uso. En la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y fibrilación auricular no valvular muestra similar eficacia que la HBPM o la warfarina, sin observar mayores complicaciones hemorrágicas. El efecto adverso más importante observado ha sido la elevación de las enzimas hepáticas en el 4-10% en los pacientes, en general de forma asintomática y reversible. Este acontecimiento ha frenado de momento su aprobación para uso clínico.

Todos estos fármacos antitrombóticos presentan de momento un problema para su utilización clínica y es la falta de antídoto que neutralice su acción en caso de hemorragia.

2. Heparinoides

La **danaparoida** es un heparinoide de bajo peso molecular (6 kD), obtenido de mucosa de animales, que inhibe la formación de trombina con una relación anti-FXa/anti-IIa alta. La actividad anti-Xa está mediada por la AT III y la baja actividad antitrombina está mediada por el cofactor II de la heparina y la AT III. Su efecto anticoagulante se puede monitorizar midiendo la actividad anti-Xa, aunque la mayoría de los pacientes alcanzan niveles terapéuticos con dosis ajustadas al peso y no precisan monitorización. No tiene antídoto, pero no suele provocar hemorragias. Se elimina parcialmente por el riñón. Ha sido aprobado su uso en la profilaxis de la trombosis venosa profunda y en pacientes que precisan anticoagulación y desarrollan trombopenia inducida por heparina.

El **dermatán sulfato** es un glucosaminoglucano que no tiene actividad anti-Xa, sino que potencia la acción del cofactor II de la heparina acelerando la inactivación de la trombina. Se han publicado resultados de ensayos clínicos en la profilaxis de trombosis venosa profunda. No ha presentado complicaciones hemorrágicas, aunque las altas dosis que se precisan y la vía de administración intramuscular parecen limitar el valor de este fármaco.

3. Inhibidores del factor Xa

Puesto que los inhibidores directos de la trombina no afectan a la síntesis de trombina, pueden dejar libres algunas moléculas de este factor. Una manera de impedir la formación de trombina es inhibir el factor Xa y evitar de ese modo el mecanismo por el que la trombina se autogenera a sí misma.

Se han desarrollado análogos sintéticos de la secuencia pentasacárida de las heparinas que muestran más afinidad por la antitrombina que el pentasacárido natural; esto, unido a la alta biodisponibilidad por vía subcutánea y su prolongada semivida les hacen ser hoy en día fármacos de gran interés. El más importante hasta ahora es el **fondaparinux.** La actividad antitrombótica se debe a su capacidad de potenciar la actividad antifactor Xa que posee la AT III. Actúa sobre el factor Xa y no sobre la trombina. La duración de su acción expresada en niveles anti-Xa es superior a la de la heparina no fraccionada y su actividad antitrombótica es similar a la de su actividad anti-Xa. Su biodisponibilidad por vía subcutánea es del 100% y la semivida de eliminación es de 17 h, que aumenta en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal al disminuir el aclaramiento renal. No se une a las plaquetas ni al PF4, con lo cual es muy improbable la complicación de trombopenia inducida por heparina y tampoco parece provocar osteoporosis. Se ha

aprobado su uso en cirugía de alto riesgo, demostrando una importante reducción del riesgo frente a HBPM a dosis de 2,5 mg por vía subcutánea una vez al día. En el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad tromboembólica y a dosis de 7,5 mg al día se ha mostrado al menos tan efectivo y seguro como las heparinas. Su principal efecto adverso es la hemorragia para la que el sulfato de protamina no es efectivo. Teniendo en cuenta la larga semivida del fármaco, ante hemorragias graves, se puede utilizar el factor VIIa recombinante.

El **idraparinux** es otro pentasacárido sintético que tiene una semivida plasmática de 130 h, lo que permite su administración una vez a la semana por vía subcutánea. Esta posibilidad despierta grandes expectativas y se aproxima al ideal que se busca en profilaxis antitrombótica. Están en curso ensayos clinicos en fase III en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica y en la fibrilación auricular.

Están en estudio nuevos inhibidores del factor Xa, como el **razaxabán** y el **rivaroxabán,** en administración oral.

III. FARMACOLOGÍA DE LA FIBRINÓLISIS

A. MECANISMO DE LA FIBRINÓLISIS

El sistema enzimático fibrinolítico es complementario del sistema de la coagulación y funciona como mecanismo que equilibra la formación y deposición de fibrina en los sistemas vascular y extravascular.

La fibrinólisis se produce por el ataque enzimático de otra serina proteasa, la *plasmina*, sobre la fibrina recién formada (fig. 45-10), pero la plasmina se encuentra normalmente en forma de precursor inactivo: el *plasminógeno*, una β-globulina que, según la longitud de su cadena, presenta las variantes Glu- y Lys-plasminógeno.

El plasminógeno existe en dos fases: libre en el plasma o asociado a la fibrina. Es precisamente el asociado a la fibrina el que resulta más selectivamente activado por la acción del *activador tisular del plasminógeno* (tPA), una proteína específica liberada por las células endoteliales.

Cuando se forma la fibrina insoluble del coágulo, quedan adsorbidas a ella pequeñas cantidades de plasminógeno del plasma junto con el activador del plasminógeno. La afinidad del activador por el plasminógeno se incrementa unas 600 veces si hay fibrina, lo que permite una activación más eficiente. En estas condiciones, el tPA cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina al hidrolizar el enlace peptídico Arg_{560}-Val_{561}. La plasmina comienza a hidrolizar la fibrina sin ser perturbada por el inhibidor antiplasmina α_2 (v. más adelante), ya que la afinidad de las plasminas por la fibrina es mayor que la de la antiplasmina α_2.

La activación del plasminógeno requiere la eliminación de los primeros 76 aminoácidos y la hidrólisis de la cadena restante en dos fragmentos unidos por un puente disulfuro, convirtiéndose en plasmina. El fragmento largo o cadena pesada sirve para asociarse a residuos de lisina de la fibrina, mientras que el fragmento ligero contiene el sitio activo centrado en la serina. La plasmina no sólo tiene gran afinidad por la fibrina, sino también por el fibrinógeno y los factores de la coagulación V y VIII, pero si no encuentra a sus sustratos, la plasmina es inmediatamente inactivada por inactivadores del plasma, principalmente la antiplasmina α_2. La plasmina ataca al fibrinógeno y a la fibrina

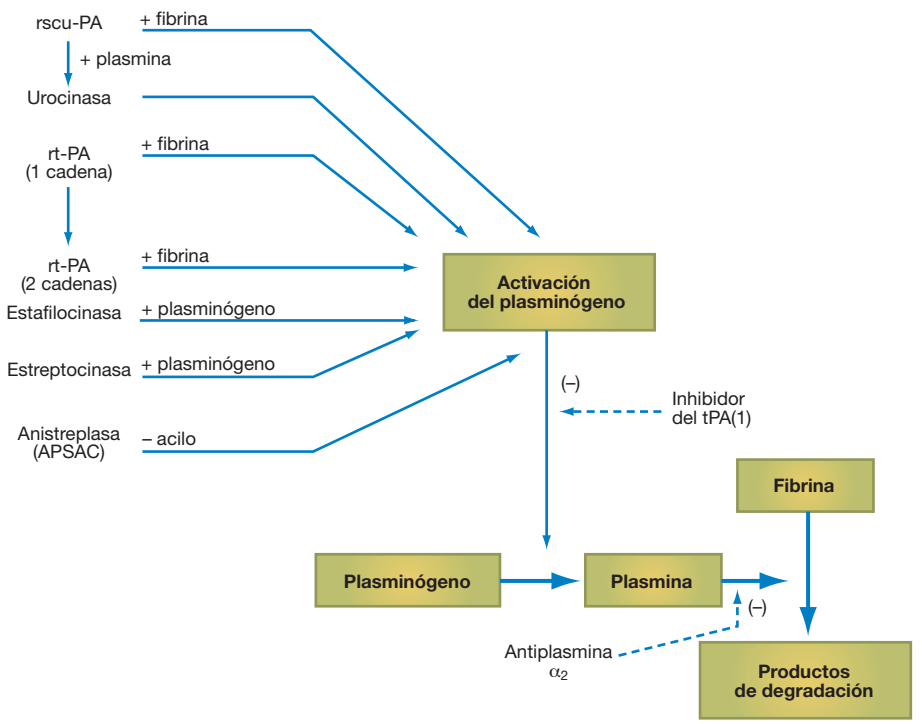


Figura 45-10. Acciones de los fármacos fibrinolíticos.

por proteólisis sucesivas; del fibrinógeno se originan diversos productos de degradación, unos llamados intermediarios, X e Y, y otros tardíos, D y E. A partir de la fibrina, los productos de degradación son más complejos a causa de los dímeros formados durante la polimerización.

El plasminógeno puede ser activado por diversos *activadores,* algunos de los cuales se encuentran previamente como proactivadores: *a)* extrínsecos o tisulares presentes en el endotelio vascular y en muchos otros tejidos (próstata y endometrio); *b)* intrínsecos en la sangre, activados por el sistema de contacto que activa la calicreína y el factor XII; *c)* exógenos del tipo de la urocinasa y la estreptocinasa. Los activadores endógenos se ven sometidos, a su vez, a la influencia de *inhibidores* o *antiactivadores* que neutralizan su actividad; entre ellos, el más importante es el denominado PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno tipo I). Es un inhibidor de serina proteasas y como tal tiene la estructura típica de serina-arginina-aspártico en el centro reactivo. Se encuentra en el plasma, en la célula endotelial vascular y en los gránulos plaquetarios. La reacción entre el PAI-1 y los activadores del plasminógeno, se produce en dos tiempos; en un primer momento la reacción es reversible y posteriormente se forman uniones de tipo covalente de carácter irreversible. Finalmente, existen también *inhibidores directos de la plasmina:* la antiplasmina α_1 de acción inmediata e irreversible, la α_2 de acción inmediata y reversible, la antitripsina α_1 que destruye la plasmina lentamente, y la AT III, sobre todo si está asociada a la heparina. La trombina que se genera cuando por diferentes mecanismos se activa la coagulación, no sólo es responsable de la formación de fibrina, sino que también es capaz de protegerla de su lisis mediante la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). Se trata de una proteína inactiva que precisa de trombina o del complejo trombina-trombomodulina para activarse y provoca la degradación de los sitios de unión de lisina presentes en la fibrina; no obstante, su papel fisiológico está por determinar.

B. FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS ACTIVADORES DE LA FIBRINÓLISIS

En el momento actual la terapia trombolítica se basa en la utilización de compuestos que tienen la capacidad de favorecer el mecanismo de la fibrinólisis mediante la activación del plasminógeno (fig. 45-10). Puesto que el plasminógeno se fija a la fibrina durante la formación de un trombo, esta unión dota al sistema enzimático plasminógeno-plasmina de especiales propiedades fibrinolíticas, ya que el plasminógeno unido a fibrina es más susceptible a la acción de los activadores que el plasminógeno libre del plasma.

1. Origen y características químicas

a) **Estreptocinasa, anistreplasa y estafilocinasa.** La estreptocinasa es una proteína de 47 kD de peso molecular, que se obtiene de cultivos de estreptococos β-hemolíticos de tipo C. Presenta gran afinidad por el plasminógeno, con el que se une en proporción estoiquiométrica 1:1, conformándose el complejo estreptocinasa-plasminógeno que adquiere un carácter activador proteolítico del propio plasminógeno.

La anistreplasa es un complejo equimolar formado por la estreptocinasa (200.000 U) y el Lys-plasminógeno, cuyo centro catalítico de la plasmina resulta protegido (inactivado) por acilación con grupos p-anisoil (APSAC). Esta combinación permite su empleo por vía intravenosa con fines trombolíticos.

La estafilocinasa recombinante, al igual que la estreptocinasa, forma un complejo con el plasminógeno que activa otras moléculas de éste. Es muy selectiva de la fibrina.

b) **Urocinasa y derivados.** La urocinasa es una proteína de doble hebra con peso molecular de 32-54 kD, aislada inicialmente de la orina humana y en la actualidad a partir de cultivos de tejidos humanos, que posee propiedades proteolíticas, por lo que se comporta como activadora directa del plasminógeno. La tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante ha permitido la síntesis del llamado **activador del plasminógeno de tipo urocinasa de cadena única** (rscu-PA) conocido como **saruplasa,** que muestra más especificidad por la fibrina que la urocinasa y de forma parecida al tPA. Tiene una vida media muy corta y se utiliza poco en la práctica clínica.

c) **Activador tisular del plasminógeno o alteplasa** (tPA). Es sintetizado por las células endoteliales como un polipéptido de cadena única (72 kD) que mediante hidrólisis por proteasas endógenas (plasmina, calicreína, factor X activado) se convierte en tPA de dos cadenas unidas por un puente disulfuro: una cadena pesada y otra ligera que es la que contiene el sitio activo propio de las serina proteasas.

El tPA es actualmente sintetizado por técnicas de ADN recombinante, bien en forma de una cadena o en forma de dos cadenas. El producto sintético aprobado para uso humano, la alteplasa, de peso molecular de 63-65 kD, contiene preferentemente la especie de una sola cadena; se obtiene a partir de una línea celular de ovario de hámster transfectado con ADNc del producto humano natural. Si hay fibrina, la eficacia catalítica de ambas formas (natural y recombinante) es similar; durante la fibrinólisis, el tPA de cadena única se transforma en tPA de cadena doble. La propiedad más específica del tPA frente a los demás activadores del plasminógeno (estreptocinasa y urocinasa) es la enorme potenciación que sufre su actividad enzimática cuando se encuentra en presencia de fibrina, probablemente como consecuencia de cambios conformacionales en la molécula del tPA o del plasminógeno. La activación fibrinolitica sistémica es menor que la inducida por la estreptocinasa; sin embargo, esta característica no ha disminuido sus complicaciones hemorrágicas, especialmente intracraneales.

Se han desarrollado mutantes y variantes del tPA que están siendo evaluadas en diferentes ensayos clínicos, sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria. Entre ellos está la **reteplasa** (rPA). Es un péptido de cadena única (39,6 kD) que contiene los aminoácidos 1 a 3 y 176 a 527 del tPA endógeno. Retiene los dominios *kringle 2* y proteasa, pero carece de los *kringle 1,* «dedo» y factor de crecimiento epidérmico (EGF). La ausencia de *kringle 1* y EGF influye en que se fije menos a receptores hepáticos, sea aclarado más lentamente y tenga una semivida más larga; la ausencia del dominio «dedo» reduce la afinidad por la fibrina.

La **tenecteplasa** (TNK-rtPA) presenta un aclaramiento más lento y cierta resistencia al PAI-1. La **lanoteplasa** (nPA) tiene una vida media

más larga, lo que permite su administración en un solo bolo. El DSPA *(Desmodus Salivary Plasminogen Activator)* tiene gran similitud con el tPA humano aunque con algunas modificaciones, lo que le confiere una mayor resistencia al PAI-1, más especificidad por la fibrina y un aclaramiento más prolongado.

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Los actuales compuestos trombolíticos actúan directa o indirectamente como elementos activadores del plasminógeno. Todos ellos poseen características propias que afectan a la velocidad y la especificidad de la reacción, pero en definitiva terminan por provocar la rotura peptídica del plasminógeno a la altura del enlace entre la arginina (560) y la valina (561), produciendo así las dos cadenas, pesada y ligera, que están unidas por enlaces disulfuro; como se ha indicado, la cadena ligera contiene el sitio activo de serina con propiedades fibrinolíticas.

La estreptocinasa es un activador indirecto. Por sí misma carece de actividad proteolítica, pero se combina con el plasminógeno en proporción 1:1 para formar un complejo activador (fig. 45-10). En este complejo estreptocinasa-plasminógeno queda libre el centro activo hidrolítico de serina, el cual hidroliza el resto de plasminógeno a la altura de los enlaces arginina-valina, convirtiéndolo en plasmina. Conforme continúa el proceso, el complejo estreptocinasa-plasminógeno se convierte gradualmente en la forma estreptocinasa-plasmina, que tiene capacidad de transformar el plasminógeno en plasmina.

La estreptocinasa no sólo activa el plasminógeno unido a la fibrina, sino también el soluble del plasma, lo que origina un estado de hiperplasminemia. El nivel de plasmina activa dependerá de la velocidad de activación y de la velocidad de inactivación por los diversos inhibidores (antiplasmina α_2 y macroglobulina α_2), y del aclaramiento por el sistema reticuloendotelial. Durante este período de hiperplasminemia, muy variable según cada individuo, pero habitualmente bien tolerado, es también degradado el fibrinógeno en los productos indicados, algunos de los cuales son inhibidores de la polimerización de fibrina. Si a ello se suma que la plasmina degrada parcialmente los factores V y VIII, se comprende que aparezca una alteración en la hemostasia que se va resolviendo lentamente a medida que la terapia continúa. Ésta puede ser la causa de que aumente el riesgo de hemorragia, pero, a su vez, contribuye a la acción trombolítica general.

La urocinasa es una proteasa que actúa como un activador directo del plasminógeno (fig. 45-10); hidroliza la cadena única del plasminógeno convirtiéndolo en las dos cadenas propias de la plasmina, antes descritas, dejando libre su acción fibrinolítica. A diferencia de la estreptocinasa, tiene mayor afinidad por el plasminógeno unido a fibrina que por el del plasma, por lo cual teóricamente consigue lisar el coágulo sin que se altere tanto el mecanismo de la hemostasia. Pero, en la práctica clínica, no se aprecian diferencias entre ambos productos, ni en la eficacia clínica ni en la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

La anistreplasa tiene acilado y, por lo tanto, inactivo el centro catalítico de la porción de plasmina, pero esta acilación no perturba la afinidad selectiva de la fracción plasminógeno por la fibrina. Dentro del organismo, la anistreplasa es desacilada paulatinamente (fig. 45-9), pero puesto que la mayor parte está unida a la fibrina, la acción lítica sobre el coágulo es prolongada y más efectiva que si estuviera circulando en el torrente sanguíneo. La desacilación es lenta, por lo que, a diferencia de lo que ocurre con la estreptocinasa, no se generan grandes cantidades de plasmina. A las dosis usadas habitualmente, la anistreplasa también produce una rápida disminución del fibrinógeno, el plasminógeno, la antiplasmina o los factores V y VIII, provocando un estado fibrinolítico sistémico.

El rscu-PA tiene particular especificidad por la fibrina; esto puede deberse a la gran afinidad que presenta por el plasminógeno unido a la fibrina. En presencia de pequeñas cantidades de plasmina, el rscu-PA se convierte en urocinasa sobre la superficie de fibrina.

El tPA activa el plasminógeno mediante su sitio activo de tipo serina que se encuentra en la cadena ligera. La actividad catalítica de los tPA de hebra única o de doble hebra no difiere cuando se encuentran ambos en presencia de fibrina, pero, en ausencia de ésta, el tPA de doble hebra es mucho más activo. Esta particular afinidad por la fibrina es una de las características más interesantes, ya que incrementa notablemente su actividad enzimática. La afinidad del tPA por el Glu-plasminógeno aumenta unas 400 veces si existe fibrina, facilitando así la formación de plasmina sobre la superficie de fibrina.

Tanto el plasminógeno como el tPA se unen a la fibrina mediante los dominios *kringle* presentes en ambas moléculas (el quinto del plasminógeno y el segundo del tPA), y el dominio de tipo I *(dedo)* del tPA. Como consecuencia de esta unión a la fibrina, aparecen cambios conformacionales en el plasminógeno o en el tPA que son responsables de la acción catalítica.

Varios factores plasmáticos inhiben la acción del tPA sobre el plasminógeno (fig. 45-10); el inhibidor plasmina α_2 que, además de inhibir la plasmina, se fija al tPA y lo inhibe, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), y el PAI-2, que es más activo frente al tPA de cadena única.

Todos estos compuestos difieren en su propensión a activar el plasminógeno del plasma. Posiblemente, el tPA y el rscu-PA sean los más fibrino-selectivos porque activan más el plasminógeno asociado a fibrina que el plasminógeno del plasma.

3. Características farmacocinéticas

Todos estos compuestos fibrinolíticos deben administrarse por vía parenteral, intravenosa o intraarterial y existen diferentes formas de utilizarlo en función de la indicación: bolo e infusión intravenosa corta (enfermedad coronaria), infusión intravenosa continua (TVP y TEP), infusión mediante catéter (oclusión arterial periférica) e infusión rápida (TEP). La dosis y los esquemas de administración difieren dependiendo del agente utilizado y de la indicación clínica. La estreptocinasa es aclarada del plasma en dos fases: la primera tiene una semivida de 18 min y se debe a la existencia de anticuerpos que se combinan con ella para producir un complejo que es rápidamente eliminado del plasma; la segunda tiene una semivida de 80 min y refleja la velocidad con que se combina con el plasminógeno, de ahí que variará en función de la dosis de estreptocinasa y de la disponibilidad de plasminógeno. La urocinasa alcanza su máximo poder fibrinolítico a las 2 h de infusión y tiene una semivida de 10-20 min, siendo parcialmente excretada por la orina. La actividad de la anistreplasa depende de la velocidad con que es desacilada; la semivida de desacilación es de 105 min, por lo que presenta una actividad más prolongada. La alteplasa tiene una $t_{1/2}\alpha$ de 4 min y una $t_{1/2}\alpha$ de 30 min. Esta brevedad de su ac-

ción se debe al rápido aclaramiento hepático y obliga a administrarla en infusión intravenosa. La reteplasa tiene una $t_{1/2}\alpha$ de 14 min y una $t_{1/2}\alpha$ de 175 min, lo que permite administrarla en forma de bolo intravenoso; esto puede ser ventajoso en el tratamiento de urgencia de una trombosis miocárdica o cerebral. Pero la acción biológica de los fibrinolíticos sobrepasa su semivida plasmática, en primer lugar porque se fijan al trombo y continúan actuando en él y, en segundo lugar, porque su acción se dirige a formar plasmina, cuya semivida es más prolongada.

4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las complicaciones hemorrágicas que pueden ocurrir en las primeras 24 h o a lo largo de 1-2 semanas siguientes a la administración, cuando se ha instituido la terapia anticoagulante complementaria. En su patogenia intervienen varios factores relacionados con los propios componentes de la sangre, la pared vascular y el tapón hemostático. Pueden provocar un estado proteolítico en la sangre, caracterizado por la degradación de la fibrina y fibrinógeno, de los factores de la coagulación V y VIII, de las proteínas de adherencia trombospondina y fibronectina, y de los receptores plaquetarios (glucoproteínas) Ib y IIb/ IIIa; todo ello contribuye a hacer la sangre hipocoagulable y a reducir la agregabilidad de las plaquetas y su adhesividad a las paredes del vaso. Por todo ello, cualquier punto de lesión vascular en el cual se pudiera formar un tapón plaquetario queda comprometido por la acción fibrinolítica. De ahí que, de todos los factores señalados, sea la lesión vascular, y no el estado de la coagulación sanguínea, el elemento que más contribuye a la iatrogenia hemorrágica de los pacientes tratados con fármacos fibrinolíticos. No existe, pues, una buena correlación entre el grado de hipofibrinogenemia y la incidencia de hemorragias; así, aun cuando la estreptocinasa y la anistreplasa reducen más el fibrinógeno plasmático que el tPA, la incidencia de hemorragias intracraneales es similar. Las complicaciones hemorrágicas se evitan mediante una buena selección de los pacientes (v. contraindicaciones en la tabla 45-8), la eliminación de maniobras invasivas, la limitación en la duración del tratamiento y el uso racional de fármacos anticoagulantes.

La hemorragia ha de tratarse de acuerdo con su intensidad y localización. Se debe suspender la administración de fibrinolíticos y administrar plasma fresco o crioprecipitado. Si la hemorragia es cerebral, se administrará un inhibidor de la fibrinólisis (ácido ε-aminocaproico y ácido tranexámico); no así si la hemorragia se encuentra en el tracto genitourinario por el peligro de producir un trombo y obstrucción.

La estreptocinasa y la anistreplasa pueden producir reacciones alérgicas, a veces relacionadas con infecciones estreptocócicas previas; estas reacciones toman formas diversas, desde erupciones cutáneas hasta broncoconstricción y edema angioneurótico, son controlables con antihistamínicos y pueden ser prevenidas con hidrocortisona, 100 mg por vía intravenosa, seguida de la misma dosis oral cada 12-24 h. La estreptocinasa produce intensa hipotensión, sobre todo si se administra de forma rápida, debido principalmente al incremento de bradicinina; esta hipotensión es claramente menor en el caso de la anistreplasa e inexistente con los demás productos fibrinolíticos. En ocasiones pueden provocar fenómenos hipertérmicos, que ceden con antitérmicos.

Tabla 45-8. Contraindicaciones del uso de fibrinolíticos

1.	**Absolutas**
	Neurocirugía reciente, traumatismo craneal o hemorragia del sistema nervioso central en los últimos 2 meses
	Aneurisma intracraneal
	Ictus en los últimos 3 meses
	Hemorragia interna reciente o activa
	Hipertensión no controlada
2.	**Relativas**
	Cirugía o biopsia de un órgano en las 2 semanas previas
	Traumatismo grave reciente
	Punción reciente en vasos mayores no compresibles
	Endocarditis infecciosa
	Embarazo o parto reciente
	Trastornos de la hemostasia

La creciente utilización de fibrinolíticos en la fase inicial del infarto agudo de miocardio para conseguir una recanalización del vaso, ha puesto de manifiesto los problemas que en ocasiones genera la rápida reperfusión de un miocardio previamente isquémico y que se expresan sobre todo en forma de arritmias transitorias.

C. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS

1. Concepto y características químicas

Son sustancias que poseen especial afinidad por la molécula del plasminógeno, a la que se fijan e inactivan. Las más importantes son las denominadas inhibidores aminocarboxílicos, derivados de aminoácidos: el **ácido tranexámico,** el **ácido ε-aminocaproico** y el **ácido p-aminometilbenzoico.** Existe además un inhibidor natural de carácter polipéptido, la **aprotinina,** con afinidad por varias enzimas proteolíticas.

2. Ácido tranexámico y ácido ε-aminocaproico

El ácido ε-aminocaproico o ácido 6-aminohexanoico (figura 45-3) fue diseñado como derivado de la lisina, dada la importancia de este aminoácido en el proceso de la hidrólisis activadora del plasminógeno. El ácido tranexámico es el estereoisómero *trans* del ácido 4-aminobutilciclohexano carboxílico, y es unas 6-10 veces más potente que el ácido ε-aminocaproico.

Forman un complejo reversible con el plasminógeno a la altura del sitio en que esta proenzima se ha de fijar a la lisina, provocándole un cambio conformacional. Este sitio es crítico para la unión del plasminógeno y de la cadena pesada de la plasmina al monómero de fibrina, precisamente en los residuos lisina de la fibrina.

La interacción con la fibrina es completamente bloqueada por los aminoácidos sintéticos, ya que la saturación del sitio de fijación de lisina mediante el ácido tranexámico y sus congéneres desplaza al plasminógeno de la superficie de fibrina. En consecuencia, se retrasa la fibrinólisis porque, con independencia de la velocidad con que se forme la plasmina, ésta no se puede fijar al fibrinógeno ni a la fibrina, impidiendo así la acción proteolítica sobre la fibrina. De este modo, los fármacos antifibrinolíticos retrasan o impiden la disolución de la fibrina hemostática, estabilizando las estructuras de fibrina.

Se absorben bien por vía oral, alcanzándose los niveles máximos alrededor de las 2 h. Las semividas son de 80 min para el ácido tranexámico y 1,5-2 h para el ε-aminocaproico. Se metabolizan en muy escasa cantidad, y en su mayor parte se elimina por la orina de forma activa, donde alcanzan altas concentraciones. El ácido tranexámico difunde con facilidad a los tejidos, apareciendo en el semen, el líquido sinovial y el tejido fetal.

Las reacciones adversas son muy escasas, y menos frecuentes con el ácido tranexámico que con el ε-aminocaproico, probablemente porque, al ser más potente, las dosis son menores. Por ello es más recomendable el uso de ácido tranexámico. Pueden aparecer náuseas, diarrea y, en ocasiones, reacción ortostática. Se pueden formar trombos extravasculares (p. ej., en vías urinarias si hay hematuria) resistentes a la fibrinólisis fisiológica. Hay un riesgo, al menos teórico, de tendencia a aumentar la actividad trombótica. El ácido ε-aminocaproico puede producir insuficiencia renal aguda y miopatía como reacciones idiosincrásicas consideradas raras cuando se utiliza a altas dosis y durante períodos prolongados, que revierten al suspender el tratamiento.

La dosis habitual de ácido tranexámico es 0,5-1 g, 2-3 veces al día por vía intravenosa, empezando inmediatamente después del acto quirúrgico, y siguiendo al cabo de unos días con 1-1,5 g por vía oral, 3-4 veces al día. Las dosis han de espaciarse en caso de insuficiencia renal. Se debe evitar su uso en pacientes hemofílicos que presentan hematuria, ya que retrasa la disolución del coágulo favoreciendo en ocasiones la obstrucción de vías urinarias, y en presencia de una coagulación intravascular diseminada en la que la fibrinólisis es un proceso secundario y su utilización puede inducir una trombosis.

a) Prevención de hemorragias posquirúrgicas y postraumáticas. En cirugía renal y prostática está comprobada su eficacia para reducir la incidencia de hemorragias secundarias, pero si la hemorragia es intensa, cabe el riesgo de que se facilite la formación de coágulos que produzcan retención urinaria. En el trasplante de hígado su utilización puede reducir el consumo de hemoderivados. Puede ser útil también para evitar las hemorragias tras extracción de amígdalas, adenoides y en las intervenciones orales, administrándolo en forma de enjuague, en pacientes con diátesis hemorrágicas congénitas y adquiridas. En los traumatismos oculares se ha demostrado su eficacia para evitar el riesgo de que aparezcan hemorragias secundarias producidas por la fibrinólisis del coágulo formado inicialmente.

b) En relación con las recidivas hemorrágicas tras una *hemorragia subaracnoidea,* no es fácil establecer un criterio de eficacia; al parecer, el ácido tranexámico reduce el número de recidivas en los pacientes que sobreviven a la rotura inicial del aneurisma, pero la mortalidad total al parecer no mejora, quizá porque se asocien otros factores de complicación, como la isquemia cerebral por vasoespasmo.

c) Es útil en las *hemorragias intensas, por tratamiento trombolítico,* sobre todo si se precisa intervención quirúrgica urgente; también lo es en mujeres con metrorragias que presentan coagulopatías congénitas.

3. Aprotinina

Es un polipéptido natural de 58 aminoácidos que inhibe diversas serina proteasas, como la tripsina, la plasmina y la calicreína, previa formación de un complejo entre ambos compuestos (v. cap. 22). Su unión a la plasmina es reversible y lo hace incluso si la plasmina se encuentra previamente asociada a la estreptocinasa.

Debe administrarse por vía intravenosa: tiene una semivida de 2 h y es metabolizada principalmente en el riñón. No atraviesa la barrera hematoencefálica y lo hace difícilmente al feto. En ocasiones produce reacciones de hipersensibilidad.

Se ha utilizado en el tratamiento de la *pancreatitis aguda* para inhibir la tripsina, pero su eficacia es, como mínimo, discutible. Se utiliza en el trasplante hepático para corregir la fibrinólisis sistémica; asimismo en *circulación extracorpórea,* donde reduce la pérdida total de sangre y parece que protege frente a la isquemia miocárdica. En combinación con el ácido tranexámico se ha empleado para prevenir la recaída tras *hemorragia cerebral,* en la que quizá disminuya la incidencia del componente vasoespástico. En el *shock hemorrágico,* por su capacidad de inhibir proteasas abundantemente liberadas en el curso de las alteraciones microcirculatorias y tisulares, puede prevenir la aparición del denominado pulmón «en *shock*».

Aunque no es eficaz para el control de una hemorragia gastrointestinal masiva, puede ayudar en hemorragias ligeras crónicas de pacientes con defectos hemostáticos asociados (trombopenias, enfermedad de von Willebrand, etc.), o en los que no son candidatos a la cirugía u otros procedimientos invasivos.

Dos pautas son las recomendadas, según se utilice para procedimientos quirúrgicos o para otro tipo de hemorragias menores; dosis alta: 2 millones de KU en bolo y 500.000 KU/h de intervención; dosis baja: la mitad de la anterior.

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

Dada la frecuencia con que se superpone el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes y antifibrinolíticos, la gravedad de muchas de las enfermedades en que se emplean y la gravedad de las complicaciones que sobrevienen cuando el tratamiento es por exceso o por defecto, se ha preferido reunir de manera sistematizada en una sola sección todos los capítulos correspondientes a las indicaciones terapéuticas de cada grupo. Asimismo, el creciente auge de una terapia cada vez más agresiva y vigorosa, al amparo de los beneficios que reporta, obliga a ofrecer una exposición completa en relación con cada condición patológica en particular.

1. Enfermedad tromboembólica venosa

Es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes hospitalizados. La mortalidad general hospitalaria por tromboembolia pulmonar (TEP) es responsable aproximadamente del 10% de las muertes, siendo el diagnóstico en el 70-80% de los casos *post mortem*. Aunque la terapia anticoagulante es muy efectiva como tratamiento, dos tercios de los pacientes que fallecen lo hacen los 60 min posteriores al inicio de los síntomas, cuando dicho tratamiento no ha podido ser iniciado o aún no es efectivo, de ahí que la profilaxis para prevenir la morbimortalidad pueda ser más eficaz que el tratamiento de la enfermedad ya establecida.

1.1. Profilaxis

Se han establecido unos factores de riesgo (edad avanzada, tromboembolia previa, enfermedad maligna, inmovilidad prolongada, infarto agudo de miocardio, etc.) y unos procedimientos quirúrgicos (sobre todo, ortopédicos) según los cuales se clasifica a los pacientes en riesgo bajo, moderado o alto. En general, debe llevarse a cabo profilaxis en todos los pacientes con riesgo moderado y alto. Los fármacos más utilizados son las heparinas:

a) Heparinas no fraccionadas. En la actualidad, su uso se reserva casi exclusivamente a aquellos pacientes cardiológicos hospitalizados que puedan requerir procedimientos invasivos urgentes que precisen una rápida neutralización del fármaco anticoagulante.

b) Heparinas de bajo peso molecular. Reducen la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) más que la no fraccionada, habiéndose convertido en el fármaco de elección con fines profilácticos. Se administran una vez al día por vía subcutánea, y aunque las pautas posológicas difieren para cada preparado, oscilan entre 2.000 y 3.000 U anti-Xa. En pacientes con alto riesgo sometidos a cirugía ortopédica, la dosis recomendada aumenta a 4.000-5.000 U anti-Xa. Son eficaces también los regímenes iniciados en el preoperatorio con dosis bajas, que después se incrementan en el postoperatorio. En caso de utilizar anestesia epidural, la dosis previa ha de ser puesta no menos de 12 h antes y hay que ser especialmente cuidadoso en todas las maniobras para evitar el hematoma local.

c) Pentasacárido sintético fondaparinux. Reduce la incidencia de la TVP más que la HBPM en cirugía ortopédica de alto riesgo trombótico a dosis de 2,5 mg subcutáneo una vez al día.

d) Otros fármacos. Aunque los *anticoagulantes orales* han demostrado su eficacia, sobre todo en cirugía de cadera, el estrecho control biológico necesario para mantener el INR entre 2 y 2,5 y el incremento de complicaciones hemorrágicas desaconsejan su empleo. Los *antiagregantes plaquetarios* son poco eficaces. Los *dextranos,* aunque son útiles en pacientes de riesgo moderado, la necesidad de mantener el acceso venoso, el riesgo de sobrecarga de volumen para algunos pacientes y las reacciones de hipersensibilidad que a veces provocan, los hacen poco utilizables.

1.2. Tratamiento

Se utilizan fármacos anticoagulantes (heparinas y orales) cuyo objetivo es evitar tanto la extensión como la recidiva del proceso trombótico, y fármacos fibrinolíticos (estreptocinasa, urocinasa, rt-PA) que pretenden eliminar de forma rápida y total el trombo o émbolo. Además, existen nuevos fármacos que en la actualidad están siendo sometidos a estudios clínicos con expectativas favorables, como los pentasacáridos sintéticos, otros inhibidores del factor Xa orales, inhibidores directos de la trombina y otros. La anticoagulación es obligada en las TVP proximales, así como en el TEP; más discutida es en las TVP distales.

a) Heparinas no fraccionadas. Su eficacia es manifiesta tanto en las TVP como en TEP. Se recomienda la vía intravenosa preferentemente en infusión continua. El TTPa-R debe oscilar entre 1,5 y 2,5 y la duración del tratamiento debe ser de 5 a 10 días para continuar posteriormente con anticoagulantes orales. Debe existir una fase de superposición de tratamiento con heparina y con anticoagulantes orales durante 4-5 días, hasta conseguir que el INR esté en intervalo terapéutico durante 2 días consecutivos. Algunos autores consiguen resultados similares a los de esta pauta iniciando simultáneamente el tratamiento con heparina y anticoagulantes orales.

b) Heparinas de bajo peso molecular. Son el tratamiento de elección en la TVP y cada vez más en el TEP, al irse confirmando en todos los estudios realizados una eficacia y seguridad igual o mayor que la HNF. Tienen la ventaja de no necesitar acceso venoso ni control de laboratorio, lo que facilita el tratamiento domiciliario. Las dosis se establecen según el peso del paciente y el preparado comercial (tabla 45-3). En cuanto a la duración del tratamiento y la sustitución por anticoagulantes orales, sirve lo descrito para las heparinas no fraccionadas excepto en los pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer, donde se recomienda mantener la HBPM durante 3 meses antes de pasar a anticoagulantes orales.

c) Anticoagulantes orales. Han demostrado claramente su eficacia. La dosificación se inicia de forma concomitante, como se ha indicado más arriba. Las dosis han de estar cuidadosamente ajustadas a los márgenes terapéuticos recomendados: INR entre 2 y 3. No hay unanimidad sobre la duración del tratamiento, pero se aconseja un mínimo de 3 meses. Los pacientes con trombosis recurrentes, trombofilia, tumores, etc., deben ser tratados de forma prolongada.

d) Trombolíticos. Pretenden eliminar de forma rápida y radical el trombo. En la enfermedad tromboembólica venosa, los tres fármacos que se utilizan son la estreptocinasa, urocinasa y rt-PA. La evidencia clínica sólo aconseja su utilización en pacientes jóvenes con TVP ileofemoral masiva, reciente y con riesgo de gangrena y ha de hacerse de forma individualizada; así como en el TEP masivo hemodinámicamente inestable en el que son tratamiento de elección. Este tratamiento se inicia una vez suspendida la heparina y cuando el TTPa-R es menor de 1,5. En líneas generales, se ha demostrado radiológicamente que logran una mejor reperfusión temprana y tardía, mientras que la mejoría de la sintomatología posflebítica a largo pla-

zo es dudosa y no obtienen un impacto favorable sobre la supervivencia.

Las dosis utilizadas por vía intravenosa son las siguientes: estreptocinasa, 250.000 U como dosis de choque y 100.000 U/h como dosis de mantenimiento; urocinasa: 4.400 U/kg como dosis de choque y 2.200 U/ kg/h como dosis de mantenimiento; rt-PA, 100 mg en 2 h. La duración de la terapéutica más recomendada es: 24 h para la estreptocinasa en caso de TEP y 48-72 h según evolución en caso de TVP. Con la urocinasa se recomienda una duración de 12 h en caso de TEP y 48 h en TVP, pero hay pautas más recientes de urocinasa a altas dosis en infusiones cortas (de 15.000 a 20.000 U/kg en 10 min seguida de heparina a dosis terapéuticas), que han obtenido buenos resultados.

Se debe realizar una valoración hemostática al término del tratamiento, con el objetivo de pautar una continuación de la heparinoterapia una vez que el fibrinógeno alcance un nivel superior a 1 g/L, y posteriormente se trata con anticoagulantes orales. Es importante señalar que no está demostrada la utilidad de ninguna prueba analítica para la predicción del éxito terapéutico o del riesgo hemorrágico. Asimismo, el uso de trombolíticos está limitado por la alta proporción de pacientes que presentan contraindicaciones (tabla 45-8) y por el riesgo de accidentes hemorrágicos.

2. Enfermedad arterial periférica

El objetivo de la terapéutica antitrombótica es evitar la progresión oclusiva, las complicaciones trombóticas tras intervenciones quirúrgicas reconstructivas, las complicaciones vasculares en otros territorios arteriales y la restauración del flujo sanguíneo en la extremidad isquémica.

a) Insuficiencia arterial crónica de miembros inferiores. Se utilizan antiagregantes plaquetarios a largo plazo. El AAS a dosis de 80-325 mg/ día es el tratamiento de elección para frenar la progresión y prevenir el alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares en forma de ictus o infarto de miocardio. En aquellos pacientes en los que el AAS está contraindicado se recomienda el clopidogrel, 75 mg, para reducir las complicaciones isquémicas.

b) Oclusión arterial aguda periférica. Se combina la técnica quirúrgica con la terapia antitrombótica. Los pacientes sometidos a tromboembolectomía se tratan con heparina y posterior anticoagulación oral (INR entre 2 y 3) para prevenir la embolia recurrente. Si se retrasa la revascularización quirúrgica, es aconsejable mantener el tratamiento con heparina comenzando con un bolo de 5.000-10.000 U, seguido de infusión continua para mantener el TTPA-R en 2-2,5.

En pacientes con *bypass* femoropoplíteo se aconseja el AAS, 80-325 mg/día, desde el preoperatorio y continuar con él a largo plazo. En pacientes sometidos a angioplastia percutánea se debe administrar AAS antes de la intervención, anticoagulación con heparina durante la intervención y continuar después con AAS.

El tratamiento trombolítico se ha usado en numerosos estudios, tanto en pacientes con oclusiones trombóticas como embólicas. Los fármacos más seguros son la urocinasa y el rt-PA, sobre todo en las oclusiones distales no accesibles a cirugía, en las pequeñas arterias, o cuando hay contraindicaciones para la intervención. Se obtienen las mejores respuestas en las oclusiones embólicas y cuando se inicia el tratamiento de forma temprana. La vía de elección es la intraarterial. Las dosis de urocinasa son 4.000 U/min las primeras 4 h y después 2.000 U/min hasta completar la lisis; para el rt-PA son 0,05-0,1 mg/kg/h, hasta una dosis total de entre 20 y 40 mg.

3. Tromboembolia cerebral

3.1. Enfermedad cerebrovascular primaria

Los fármacos antitrombóticos utilizados en el tratamiento y la prevención secundaria de los episodios isquémicos son fundamentalmente antiagregantes plaquetarios; de probada eficacia son el AAS y el clopidogrel. Los anticoagulantes tienen una utilidad más limitada y los trombolíticos son útiles utilizados en las primeras horas del episodio, en pacientes seleccionados.

a) Accidentes isquémicos transitorios (TIA) e ictus menor. En la actualidad se utiliza cada vez con mayor frecuencia la combinación del AAS a dosis de 25 mg junto con dipiridamol de liberación retardada (25-200 mg al día). Otras opciones son el AAS solo a la dosis de 50-325 mg/día; o el clopidogrel, 75 mg al día, cuando el AAS ocasiona intolerancia.

No está claro en estos pacientes el beneficio del tratamiento con anticoagulantes. Puede ser una opción aceptable en aquellos que sufren un nuevo episodio isquémico a pesar del tratamiento con AAS o clopidogrel y en aquellos con fibrilación auricular.

En pacientes sometidos a *endarterectomía carotídea,* el AAS administrado tanto en el preoperatorio como posteriormente de forma indefinida aumenta los índices de prevención de aparición de episodios isquémicos.

b) Ictus isquémico agudo. Si el episodio se ha iniciado en las 3 h previas o menos, durante la vigilia y no hay contraindicaciones, la recomendación actual es el tratamiento trombolítico con alteplasa por vía intravenosa a dosis de 0,9 mg/kg (hasta una dosis máxima de 90 mg), repartiéndolo en un bolo inicial del 10% de la dosis total y el resto en perfusión continua durante 1 h. Si han pasado más de 3 h desde el inicio de los síntomas, se recomienda el AAS a dosis de 160-325 mg al día. En pacientes con riesgo trombótico elevado se puede combinar el antiagregante con HBPM a dosis profilácticas y en pacientes con alteraciones protrombóticas previas es aconsejable la anticoagulación oral.

c) Ictus isquémico progresivo. Aunque no hay confirmación plena, se acepta que la terapia anticoagulante moderada puede prevenir la progresión del déficit neurológico. Tras la realización de una tomografía computarizada (TC) para excluir la hemorragia cerebral se instaura la infusión continua de HNF, manteniendo valores de TTPa-R entre 1,5 y 2,0 durante 3-5 días. Esta opción intravenosa continua está justificada por la posibilidad que tiene de que se elimine rápidamente si aparece una transformación hemorrágica. Otra opción es la utilización de HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo. Posteriormente se pasará a anticoagulantes orales, superponiendo ambos hasta conseguir una anticoagulación moderada (INR de 2 a 3). En pacientes con grandes infartos o con hipertensión arterial incontrolada se debe posponer la terapia anticoagulante durante 5-14 días, dada su predisposición a hacer una transformación hemorrágica.

3.2. Enfermedad cerebrovascular cardioembólica

El origen habitual de estos émbolos es la valvulopatía reumática, las prótesis mecánicas valvulares, los trombos murales postinfarto de miocardio y los asociados a fibrilación auricular. Tiene enorme valor, por lo tanto, la prevención primaria en la que la terapia antitrombótica y antiagregante han mostrado su gran eficacia (v. apartado 4). Una vez aparecido el ictus cardioembólico, está bien comprobado el valor de la terapia anticoagulante. Si la TC inicial no muestra un infarto isquémico muy extenso ni existe hipertensión arterial grave, el tratamiento se realiza con HNF en infusión continua hasta intervalo tera-

péutico de TTPa -R, 1,5-2,0. Se vigilará la posible transformación hemorrágica espontánea del infarto mediante TC realizada a las 24-48 h. Posteriormente se pasa a anticoagulación oral con niveles de INR similares a los indicados para la profilaxis.

4. Terapia antitrombótica en cardiología

4.1. Enfermedad coronaria

a) Angina estable. Dado el papel de las plaquetas en la progresión de esta enfermedad, se recomiendan los antiagregantes plaquetarios de forma prolongada. El más utilizado es el AAS, a dosis de 80-325 mg/día. Si hay intolerancia puede utilizarse clopidogrel 75 mg al día.

b) Angina inestable. En el momento actual es obligado el uso de AAS con una dosis inicial de 300-400 mg seguida de dosis diaria de 100-200 mg. En casos de hipersensibilidad o intolerancia al AAS, se utiliza clopidogrel, trifusal o anticoagulantes orales durante varios meses. En pacientes con isquemia mantenida o alto riesgo trombótico se recomienda la administración de tirofibán o eptifibatida por vía intravenosa durante 48-72 h además de AAS y heparina. También se puede utilizar abciximab durante 12-24 h en pacientes que van a ser sometidos a una intervención percutánea.

En la fase aguda de esta condición está indicada la anticoagulación con heparina intravenosa para proteger contra el infarto de miocardio y la muerte, reduciendo además la incidencia de angina recurrente. Tradicionalmente se ha empleado heparina no fraccionada en bolo inicial intravenoso de 5.000 U, infusión continua mediante bomba de infusión a dosis de 1.000 U/h, con control de laboratorio de TTPa-R entre 1,5 y 2. La anticoagulación se mantiene durante los 3-5 primeros días; puede aparecer efecto rebote al suspender la heparina, lo que se evita asociando AAS. Hoy en día las HBPM se utilizan más que la HNF evitando el inconveniente de la monitorización del laboratorio. No están indicados los trombolíticos.

c) Infarto agudo de miocardio. El objetivo es la desobstrucción temprana de la arteria ocluida para reducir el tamaño del infarto y reducir la mortalidad. Esto se consigue con la administración de trombolíticos cuyo beneficio guarda relación directa con la precocidad de su aplicación. Este tratamiento es obligado en el infarto que se acompañe de dolor típico, elevación del segmento ST del electrocardiograma, y siempre antes de transcurridas 12 h desde el inicio de la clínica aguda y que no haya contraindicaciones. Pasado este tiempo, los beneficios son menores y las indicaciones deberán ser individualizadas. Las limitaciones de este tratamiento son las hemorragias, especialmente la cerebral (0,5-0,9%), que muchas veces es mortal.

Los trombolíticos más utilizados son: la estreptocinasa, 1,5 millones de U en infusión intravenosa durante 1 h; la anistreplasa (APSAC) 30 U por vía intravenosa en dosis en bolo de 5 min; la reteplasa, dos bolos de 10 U separados por 30 min, la alteplasa a dosis de 100 mg en 90 min: un bolo intravenoso de 15 mg seguido de una perfusión de 0,75 mg/kg a pasar en 30 min, continuando con 0,5 mg/kg a administrar en 60 min. Se debe administrar de forma simultánea heparina a dosis terapéuticas para evitar la reoclusión coronaria temprana. En aquellos pacientes con síntomas de menos de 6 h se recomienda la alteplasa o tenecteplasa más que la estreptocinasa. También debe evitarse esta última en pacientes con infarto agudo de miocardio recurrente en el que ya se hubiera utilizado previamente la estreptocinasa. La tenecteplasa, en diferentes estudios ha mostrado mejores resultados cuando se trata de pacientes con más de 4 h de evolución. Los antiagregantes deben asociarse a los trombolíticos; el AAS se emplea a la dosis de 75 a 160 mg/día y, si no se tolera, clopidogrel 75 mg al día. La HNF por vía intravenosa se debe añadir en los pacientes tratados con tPA. Más controvertido es su uso en aquellos que son tratados con estreptocinasa, aunque se puede utilizar si hay un alto riesgo de tromboembolia venosa o sistémica, pero no debe iniciarse antes de 4 h tras finalizar el tratamiento con estreptocinasa.

d) Otras situaciones. Después de angioplastia coronaria, y especialmente si se utilizan endoprótesis *(stent),* se emplea anticoagulación con heparina seguida de anticoagulación oral. En el momento actual, si no existen otras contraindicaciones para la terapia anticoagulante sistémica, se recomienda asociación de antiagregantes (p. ej., AAS, 200 mg/día y clopidogrel 75 mg al día), continuando luego sólo con AAS. Los antiagregantes son también útiles después de cirugía de revascularización coronaria, para evitar la oclusión temprana de un *bypass* y para prevenir la posterior progresión de la enfermedad aterosclerótica en el propio injerto.

Consúltese también el capítulo 40.

4.2. Enfermedades valvulares

La tromboembolia sistémica aparece como complicación evolutiva hasta en el 20% de pacientes con valvulopatías. La incidencia depende de la válvula afectada, del tamaño de la aurícula izquierda, la existencia de fibrilación auricular y el grado de disfunción ventricular.

a) Valvulopatía mitral. La estenosis mitral corre un riesgo embolígeno superior al de la insuficiencia mitral y prolapso. Está plenamente indicada la anticoagulación oral, manteniendo el INR entre 2 y 3, especialmente si hay factores de riesgo (fibrilación, aumento del tamaño de la aurícula, disfunción ventricular y antecedentes de embolia previa). En condición de prolapso y tras episodio de TIA, se administra AAS; si los episodios se repiten, anticoagulación oral.

b) Valvulopatía aórtica. El riesgo de tromboembolia es muy bajo; si no hay factores de riesgo sobreañadidos, no está indicada la profilaxis permanente.

c) Prótesis valvulares. Presentan una incidencia de tromboembolia que puede llegar hasta el 30% en 10 años, y el 80% de los accidentes son cerebrales, a pesar de la anticoagulación. La incidencia es mayor en la mitral que en la aórtica, y máxima si es doble (mitroaórtica). Son más embolígenas las mecánicas que las biológicas y aumenta el riesgo con la fibrilación auricular y la hipertrofia de la aurícula.

En las prótesis mecánicas se emplea la anticoagulación oral de forma permanente; con las modernas, menos embolígenas que las antiguas, el INR ha bajado a 2,5-3,5, con lo que disminuye el riesgo de hemorragia. El AAS a la dosis de 80-100 mg/día ofrece una protección adicional, pero aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que se reserva para pacientes con accidente embólico a pesar de estar bajo tratamiento anticoagulante.

En las prótesis biológicas en posición aórtica, el riesgo es muy bajo y se utilizan solamente antiagregantes. En posición mitral se recomienda anticoagulación durante los primeros 3 meses para continuar con antiagregantes.

4.3. Otras cardiopatías

a) Miocardiopatías. En las distintas miocardiopatías, postinfartos extensos, miocardiopatía hipertensiva o miocardiopatía dilatada de cualquier etiología, con mala función ventricular, existencia de taquiarritmias y dilatación de las cámaras cardíacas, está indicada la anticoagulación oral permanente para INR de 2-3.

b) Fibrilación auricular en el anciano. Presenta un alto riesgo de accidente cerebrovascular embolígeno discapacitante, con una incidencia anual del 5-7%. Son factores de riesgo la edad, la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la embolia previa. Están indicados los

anticoagulantes orales, manteniendo un INR de 2-3: reducen el riesgo embolígeno el 70% y la incidencia anual de hemorragia grave es inferior al 1%. Es menos claro el beneficio de los antiagregantes ya que el AAS sólo reduce el riesgo embolígeno el 25%. Por lo tanto, los pacientes con alto riesgo deben ser tratados con anticoagulantes orales (mayores de 75 años, INR entre 2 y 3, y especial control); los de bajo riesgo, AAS: 325 mg/día y, en caso de intolerancia, clopidogrel 75 mg al día.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams CS, Kazanietz MG. En: Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. Gresele P, Page C, Fuster V, Vermylen J, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

Adams H, Adams R, Del Zoppo GJ, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke. 2005;36:916.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction [consultado 24/08/2006]. Disponible en: www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm

ATS guidelines: The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. The American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1043.

Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br J Haematol. 2006;133:19.

Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. Br J Haematol. 2006;134:3.

Bauer KA. Clinical use of fondaparinux [consultado 5/01/2007]. Disponible en: www.utdol.com. UpToDate version 15.1.

Becker RC. Vascular endothelial function and the mechanisms of thrombolysis [consultado 06/2006]. Disponible en: www.utdol.com.UpToDate version 14.3.

Bick RL. Proficient and cost-effective approaches for the prevention and treatment of venous thrombosis and thromboembolism. Drugs. 2000;60:575-95.

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevencion of death myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71.

Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

Davidson BL, Cohen AT, editors. Targeted approach to thrombosis: new data, new perspectives. Semin Hematol. 2001;38(Suppl 5).

Fareed J, Marder VJ, Hoppensteadt DA. Heparins in the new millennium: Will unfractionated heparin survive? Semin Thromb Hemost. 2000; 26(Suppl 1).

Foster RH, Wiseman LR. Abciximab: an updated review of its use in ischaemic heart disease. Drugs. 1998;56.

Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. N Engl J Med. 1992;326:800-6.

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2001;2118-50.

Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. Arch Intern Med. 2003;163:759.

Holford NHG. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet. 1986;11:483-504.

Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. Drugs. 2000;60:347-77.

Kandrotas IR. Heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 1992;22:359-74.

Leung LLK. New anticoagulants [consultado 12/2006]. Disponible en: www.utdol.com; UpToDate versión 15.1.

Martínez Brotons F. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Un trabajo cooperativo. Med Clin (Barc). 1994;103:222-6.

Noble S, McTavish D. Reteplase. Drugs. 1996;52:589-605.

Poller L. Optimal therapeutic range for oral anticoagulation. En: Poller L, editor. Blood Coagulation: Recent Advances (vol. 5). Edimburgo: Churchill Livingstone; 1991.

Poller L. Oral anticoagulants and heparin: standardization of laboratory monitoring. En: Poller L, Thomson JM, editors. Thrombosis and its management. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1993.

Schrör K. Antiplatelet drugs: a comparative review. Drugs. 1995;50:7-28.

Sedano C. Visión del hematólogo. En: Zarco P, Martinez Lage JM, editores. Corazón, cerebro y envejecimiento. Madrid: Editorial Triacastela; 2002. p. 341-54.

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolitic Therapy: evidence-based guidelines. En: Hirsh J, Guyatt G, Albers G, Schunemann H, editors. Chest. 2004;126(3 Suppl).

Suttie JW. Synthesis of vitamin K-dependent proteins. FASEB J. 1993;7: 445-52.

Van Domburg RT, Boersma E, Simoons ML. A review of the long term effects of thrombolytic agents. Drugs. 2000;60:293-305.

Rowe JM, Marder V, Rosove M, and Hull R. A critical evaluation of modern antithrombotics. Clinical Haematology. 2004;17:1.

Valentine KA, Hull RD. Clinical use of heparin and low molecular weight heparin [consultado 01/2007]. Disponible en: www.utdol.com. UpToDate version 15.1.

46 Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético

J. Flórez

Los factores patogénicos responsables de la aparición de una anemia son múltiples, por lo que su tratamiento correcto exige la tipificación exacta de la causa responsable. La terapia farmacológica de carácter estrictamente etiológico es muy limitada. En el presente capítulo sólo se abordará el estudio de los factores cuya carencia produce anemia de carácter deficitario: el hierro, los factores vitamínicos ácido fólico y vitamina B_{12}, y los factores de crecimiento hemopoyético.

I. HIERRO Y SALES DE HIERRO

1. Hierro en el organismo: necesidades y metabolismo

Aunque el hierro abunda en la naturaleza, el hombre no dispone de él fácilmente, dado que se encuentra en forma de óxidos e hidróxidos férricos o en forma de polímeros, formas que son poco aptas para la absorción. La importancia del hierro en el organismo se basa en el papel indispensable que desempeña en la composición y la función de la hemoglobina como elemento esencial de transporte de oxígeno a los tejidos, de mioglobina, de las enzimas con estructura hem (citocromos microsómicos y mitocondriales, catalasas y peroxidasas), de las enzimas metaloflavoproteínas (xantinooxidasa y otras oxidasas mitocondriales). De todo el hierro, el 80% se destina a la función eritrocítica; de ahí que sea la anemia la manifestación más fácilmente visible cuando existe una deficiencia de hierro por un desequilibrio entre la ingesta y la pérdida; esta anemia es de tipo microcítico e hipocrómico.

El organismo humano es altamente «avaro» con el hierro que posee, permitiendo que se pierda muy poco en su recambio: alrededor de 1 mg al día en un adulto normal; esta pérdida se produce a través de los hematíes que se eliminan por vía digestiva y de las células epiteliales que se descaman. En la mujer menstruante, la pérdida aumenta, y puede llegar a ser de 0,5-2 mg más por día de menstruación; si toma anticonceptivos que facilitan el manchado diario o utiliza dispositivos intrauterinos, las pérdidas de hierro pueden ser aún mayores. En el embarazo, las mujeres ceden 3-4 mg/día al feto. Las hemorragias, agudas o crónicas, y las donaciones repetidas de sangre constituyen los procesos más importantes de pérdida de hierro y son causa de su déficit si no son compensadas por un aporte suficiente.

El hierro se absorbe a partir de los alimentos, en los que se encuentra en forma de hem o en forma inorgánica; la forma hem es la más fácilmente absorbible, y su absorción es independiente de la composición de la dieta, pero cuantitativamente sólo representa el 5% del hierro existente en una dieta normal. La forma inorgánica es, en cambio, la más abundante, pero su biodisponibilidad es sólo del 5-10% y su absorción depende del estado del epitelio intestinal y de la composición de la propia dieta: los fosfatos y otras sales dificultan la absorción, mientras que el ácido ascórbico y la carne la facilitan.

El hombre adulto necesita alrededor de 1 mg/día para ajustarse a la pérdida, mientras que la mujer menstruante requiere 1,5 mg/día; estas necesidades aumentan en las épocas de crecimiento y durante el embarazo. En el recién nacido los requerimientos diarios son de 67 µg/kg, en el niño 22 µg/kg, en el adolescente 22 µg/kg y en el embarazo 80 µg/kg. El contenido de hierro en la dieta occidental es de unos 15-20 mg; los alimentos más ricos en hierro son las vísceras (hígado y corazón), los huevos, el trigo, las ostras, los frutos secos, que contienen más de 5 mg/100 g; de valor intermedio son la carne, los pescados, las verduras verdes y los cereales (1-5 mg/100 g); de escaso valor, la leche y sus derivados y las verduras no verdes. Dada la pobre biodisponibilidad de la mayor parte del hierro presente en la dieta, no es de extrañar que las deficiencias dietéticas, tan extendidas en numerosos países y en bolsas de población de los países del denominado «primer mundo», se acompañen de balances negativos de hierro, sobre todo en las personas que más lo utilizan. Incluso con una dieta normal, la embarazada puede tener un balance negativo.

La absorción del hierro se lleva a cabo en el duodeno y en la primera porción del yeyuno, de donde pasa directamente al plasma o permanece en las células de la mucosa. La absorción, en la que puede participar una proteína de tipo ferritina, se incrementa cuando los niveles endógenos disminuyen o cuando aumenta la eritropoyesis; la cantidad máxima absorbida es de unos 3-4 mg/día.

En el plasma, el hierro es transportado en asociación a una β_1-glucoproteína, la *transferrina*, que posee dos sitios de fijación por molécula. Es sintetizada en el hígado y su síntesis aumenta en respuesta a un déficit de hierro, al embarazo y a los estrógenos. Esta proteína tiene la propiedad de identificar receptores específicos de membrana de forma que el complejo hierro-transferrina interactúa con estos receptores y penetra en la célula; ahí se libera el hierro que permanece en la célula, mientras que la transferrina es devuelta. Aproximadamente el 80% del hierro plasmático será utilizado por el sistema eritrocitario; la vida de los hematíes es de unos 120 días, tras los cuales son catabolizados por el

sistema reticuloendotelial. Parte del hierro pasa al plasma y otra permanece como depósito. La cantidad total de hierro unido a la transferrina es de 4 mg.

Dentro del organismo, la mayor fracción de hierro corresponde a la hemoglobina (unos 2,5 g en total), la cual contiene cuatro átomos por molécula, es decir, 1,1 mg de hierro por mililitro de hematíes. La mioglobina y las enzimas contienen el 12% del hierro total (138 mg) y el resto se encuentra en forma de depósito asociado a proteínas, principalmente en el sistema reticuloendotelial y en los hepatocitos. La principal proteína es la *ferritina,* cuyo peso molecular es de 450 kD, y que está compuesta por 24 subunidades poliméricas que forman una especie de concha en cuyo interior se aloja el hierro en forma de fosfato de óxido férrico hidratado. Cuando las moléculas de ferritina se agregan, constituyen moléculas de *hemosiderina.* En total, retienen alrededor de 1 g.

2. Depleción de hierro

Es siempre el resultado del desequilibrio entre la ingesta y la pérdida; en circunstancias normales, lo habitual es que se deba a un aumento de la pérdida por hemorragias, reconocibles o no; pero si el contenido de la dieta es escaso, situaciones en las que se requiere más, como el embarazo o el crecimiento, pueden desencadenar un balance negativo.

Si la hemorragia es lenta y crónica, no se modifica la concentración de hemoglobina porque se movilizan los depósitos: sólo habrá anemia cuando los depósitos se hayan depleccionado, por lo que la anemia no es un indicador suficientemente sensible de la depleción férrica. El indicador temprano de la depleción inicial será la hemosiderina de la médula ósea, pero para eso se requiere efectuar una aspiración. Cuando la saturación de la transferrina sérica es del 15% o menos (o inferior al 10% en los niños pequeños) y la capacidad total de fijación de hierro está aumentada (> 400 mg/dL), significa que existe un déficit de hierro. Sin embargo, se puede establecer ya el diagnóstico con un nivel de ferritina sérica inferior a 12 µg/L.

3. Preparados orales de hierro

Su utilización clínica queda restringida a las anemias de carácter ferropénico.

3.1. Características principales

La vía más habitual de administración es la oral, y es preferible la forma ferrosa, ya que se absorbe mejor que la forma férrica y los compuestos quelados en el intestino. Puesto que el contenido de hierro varía de un preparado a otro, es preciso calcular la dosis en términos de hierro elemental (tabla 46-1).

Es necesario proporcionar hierro suficiente desde el principio del tratamiento de una anemia ferropénica. A veces, y basándose en que se tolera mal, puede haber una clara infradosificación; la dosis no debe ser inferior a los 100 mg de hierro elemental al día. El hierro se absorbe mejor cuando se administra fuera de las comidas, pero a menudo es mejor administrarlo con las mismas porque: *a)* aunque se absorba algo menos, la cantidad suministrada cubre con creces la disminución de la absorción, y *b)* la tolerancia será mejor y aumentará el cumplimiento terapéutico.

Tabla 46-1. Contenido en hierro de diversas sales

Sal de hierro	Cantidad (mg)	Hierro elemental (mg)
Ferritina	100	20 (Fe^{3+})
Fumarato ferroso	200	65
Glicina sulfato ferroso	225	40
Gluconato ferroso	300	35
Polisacárido complejo	330	40 (Fe^{3+})
Succinato ferroso	100	35
Sulfato ferroso	300	60
Sulfato ferroso, anhidro	200	60

Existen preparados de liberación controlada y con cubierta entérica, con el fin de evitar su liberación en el estómago, donde resulta más irritante, y de mejorar su liberación y absorción en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. El problema que puede aparecer es que el preparado de hierro no se disgregue convenientemente en la porción intestinal deseada y la rebase sin dar tiempo a que se absorba en forma adecuada; además, el coste suele ser mayor.

3.2. Respuesta al tratamiento

La respuesta reticulocítica comienza al tercer o cuarto día. La hemoglobina aumenta a razón de 100-200 mg por 100 mL y día; una vez normalizada la cifra de hemoglobina, se debe continuar la administración durante 3 o 4 meses para replecionar los depósitos de hierro. Una vez que esto se ha conseguido, no es necesario continuar el tratamiento a menos que persistan las pérdidas o el cuadro de mala absorción. Son causas de respuesta mala o incompleta las siguientes: mal diagnóstico, deficiencia de otro factor (p. ej., ácido fólico), enfermedad intercurrente que afecta la médula ósea (p. ej., insuficiencia renal), pérdida continuada de sangre, mala absorción del hierro, mal cumplimiento o dosis escasa, o preparado de liberación retardada.

3.3. Principales preparados

Aunque existen formulaciones ferrosas y férricas muy variadas, la más barata y no menos eficaz es el **sulfato ferroso,** que contiene 60 mg de hierro elemental por 200 mg de sal anhidra o por 300 mg de sal hidratada. Otras sales ferrosas son: **gluconato, ascorbato, glutamato, lactato, ferroglicina** y **complejo polisacárido.** En forma férrica existen: **hierro-succinilcaseína, hierro-sorbitex, ferritina, hierro-dextrano** y **ferrocolinato.**

Los preparados pueden ser únicos o compuestos en formulaciones con ácido fólico, vitamina B_{12} y otras vitaminas.

Los preparados compuestos no tienen justificación alguna porque confunden la prescripción y la respuesta y presentan productos innecesarios o a dosis insuficientes. Sólo se aceptan los preparados de hierro y ácido fólico para uso profiláctico en el embarazo.

3.4. Reacciones adversas y precauciones

Las reacciones agudas más frecuentes son las gastrointestinales, en forma de náuseas, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea, anorexia y pirosis; estos efectos pueden disminuir asociándolo al alimento, aunque ello implica una reducción en la absorción. Además, pueden agravar otros síntomas gastrointestinales que presente el enfermo. Es recomendable empezar con una dosis más pequeña e ir aumentándola de forma gradual para mejorar la tolerancia. Suele afirmarse que otras sales diferentes del sulfato son menos lesivas para la mucosa gástrica; es preciso comprobar si esa pretendida inocuidad es real o se debe a que se administra menor cantidad de hierro elemental y desaparece al administrar dosis equivalentes.

La administración de una dosis tóxica puede producir un cuadro de envenenamiento agudo, que se ha apreciado sobre todo en niños que ingerían jarabes que contenían un preparado de hierro (v. cap. 71).

Si los depósitos se han replecionado y no hay pérdidas, la persistencia en la administración de hierro produce sobrecarga, que se manifiesta en forma de hemocromatosis. También puede provocar hemocromatosis en anemias que no se deban a deficiencia férrica, como anemias hemolíticas (a menos que cursen también con déficit), talasemia y anemias refractarias, así como en personas que reciban frecuentes transfusiones.

4. Formas parenterales

Sólo se deben usar si la forma oral fracasa: porque la pérdida de hierro excede la cantidad absorbible por vía oral, porque es urgente una repleción inmediata, porque no se tolera o no se cumple la prescripción oral o porque no hay posibilidad de absorción.

Las formas más extendidas son el **hierro-dextrano** y el **hierro (III) hidróxido-sacarosa.** Nunca deben asociarse la forma parenteral y la forma oral, pues una de las dos resulta innecesaria.

4.1. Hierro-dextrano

Forma un complejo que es disociado por el sistema reticuloendotelial, dejando libre el hierro para su ulterior utilización; una pequeña parte permanece varias semanas como complejo. Puede administrarse por vía intramuscular profunda o por infusión intravenosa.

En ocasiones produce reacciones anafilácticas, que pueden ser graves, o reacciones más suaves, del tipo de urticaria, fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos y linfadenopatía regional. Por esta razón se recomienda administrar una dosis inicial pequeña de prueba y disponer de medidas de protección antialérgica. Es más controlable la vía intravenosa, ya que se puede interrumpir la infusión tan pronto como aparezcan los primeros síntomas; hay quien desaconseja por completo la vía intramuscular.

Dosificación: la dosis total en forma de hierro elemental se calcula de acuerdo con fórmulas diversas, una de las cuales puede ser:

$$\text{g hierro} = 0{,}66 \cdot \text{peso (kg)} \cdot \text{hemoglobina (g/dL)} \cdot \frac{100}{14{,}8}$$

La dosis máxima total no debe exceder los 2 g, en cursos de unos 100 mg/día.

4.2. Hierro (III), hidróxido-sacarosa

La dosis total debe administrarse en dosis única de 100 mg de hierro (una ampolla) como máximo tres veces por semana. En casos de extremo déficit de hierro, se pueden dar 200 mg. La dosis total acumulada, específica para cada paciente, es el equivalente al déficit total de hierro (mg) que queda determinado por la concentración de hemoglobina y el peso del paciente. Por tratarse de una solución fuertemente alcalina, sólo se puede administrar por vía intravenosa muy lenta, preferiblemente en goteo.

II. ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS: ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B_{12}

Las anemias megaloblásticas se deben a la carencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}, por cuanto ambos son elementos indispensables para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La médula ósea es el tejido que presenta mayor índice de crecimiento y división celular; esta división exige la síntesis permanente de ADN, por lo que, si no se produce a la velocidad necesaria, las células crecen y elaboran ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, pero no ejecutan su división mitótica. Aparece así una sangre caracterizada por una intensa reducción celular, junto con la imagen característica de hematíes macrocíticos en los que está aumentada la relación ARN/ADN, muy sensibles a la destrucción. Morfológicamente, la médula ósea muestra una imagen hipercelular, rica en megaloblastos y pobre en células maduras. Esta anemia se acompaña con frecuencia de leucopenia y trombocitopenia.

1. Funciones del ácido fólico y de la vitamina B_{12}

1.1. Funciones del ácido fólico

El ácido fólico está compuesto por una molécula de la base nitrogenada pteridina, unida mediante grupo metiléni-

co al grupo *p*-aminobenzoilglutamato (fig. 46-1). En la naturaleza, los folatos aparecen como pteroiloligoglutamatos ($PteGlu_n$), en los que puede haber de uno a nueve residuos (n) de glutamato. Los folatos naturales se dan en su forma reducida, bien como ácido 7,8-dihidro (FH_2) o como ácido 5,6,7,8-tetrahidrofólico (FH_4).

Los folatos se comportan en el tejido de mamífero como coenzimas que regulan la transferencia de unidades de 1 carbono, para lo cual sirven igualmente como aceptores y como donantes de dichas unidades. Los folatos pueden incorporar las unidades monocarbonadas en las siguientes formas: 5-metil (5-metil-H_4PteGlu), 10-formil, 5-formil, 5,10-metenil, 5,10-metilén y 5-formiminotetrahidrofolatos. Como tales intervienen en una gran variedad de reacciones relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de los nucleótidos, pero para ello los folatos tienen que estar en su forma activa, es decir, como derivados tetrahidro. Aunque la función de los folatos se describe como la propia de una coenzima, la molécula de folato no permanece fijada a la enzima, sino que más bien actúa como cosustrato; por consiguiente, la capacidad de FH_4 de servir como catalizador en cualquiera de estas reacciones depende de su capacidad para regenerar su unidad monocarbonada a partir de las reacciones enzimáticas que interrelacionan a los diversos folatos. Por consiguiente, si alguna de estas reacciones resulta interferida por la ausencia de algún elemento indispensable, ello repercutirá sobre el resto de las vías metabólicas en que intervienen los folatos.

Entre las reacciones en las que intervienen los tetrahidrofolatos en sus diversas formas, destacan:

a) Síntesis de metionina. Este proceso es especialmente importante porque explica la génesis de la anemia megaloblástica cuando existe una deficiencia de folatos o de vitamina B_{12} (cobalamina). El 5-metil-H_4PteGlu, que es la principal forma de folato en plasma y la que penetra inicialmente en las células, dona el radical metilo a la cobalamina para formar metilcobalamina, y ésta lo transfiere a la homocisteína para formar metionina (fig. 46-2). Esta reacción presenta dos importantes peculiaridades, una estrictamente relacionada con el metabolismo de los folatos y otra relacionada con la importancia biológica de la metionina. En primer lugar, al metilar la cobalamina, el 5-metil-H_4-PteGlu se convierte en H_4Pte-Glu, que es el origen de todas las demás formas monocarbonadas de los folatos; por consiguiente, si no hay cobalamina disponible para ser metilada, el folato queda retenido en for-

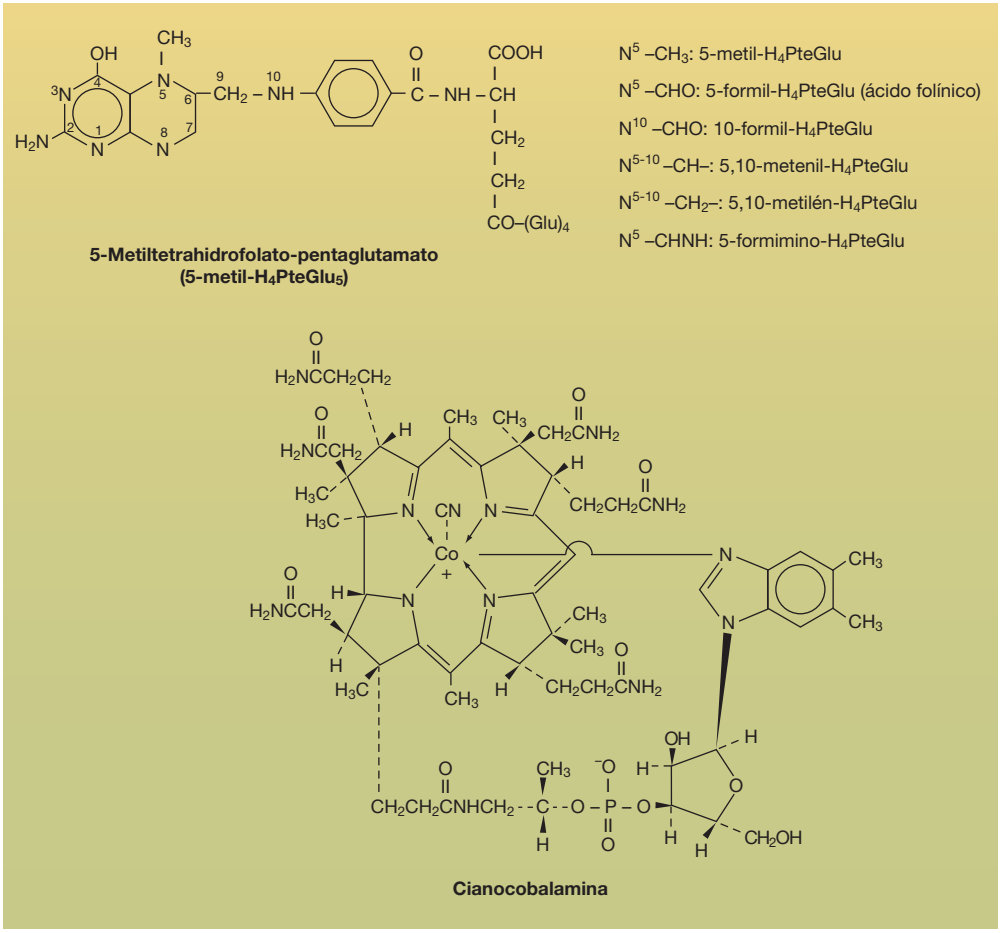


Figura 46-1. Estructura del ácido fólico y de la vitamina B_{12}.

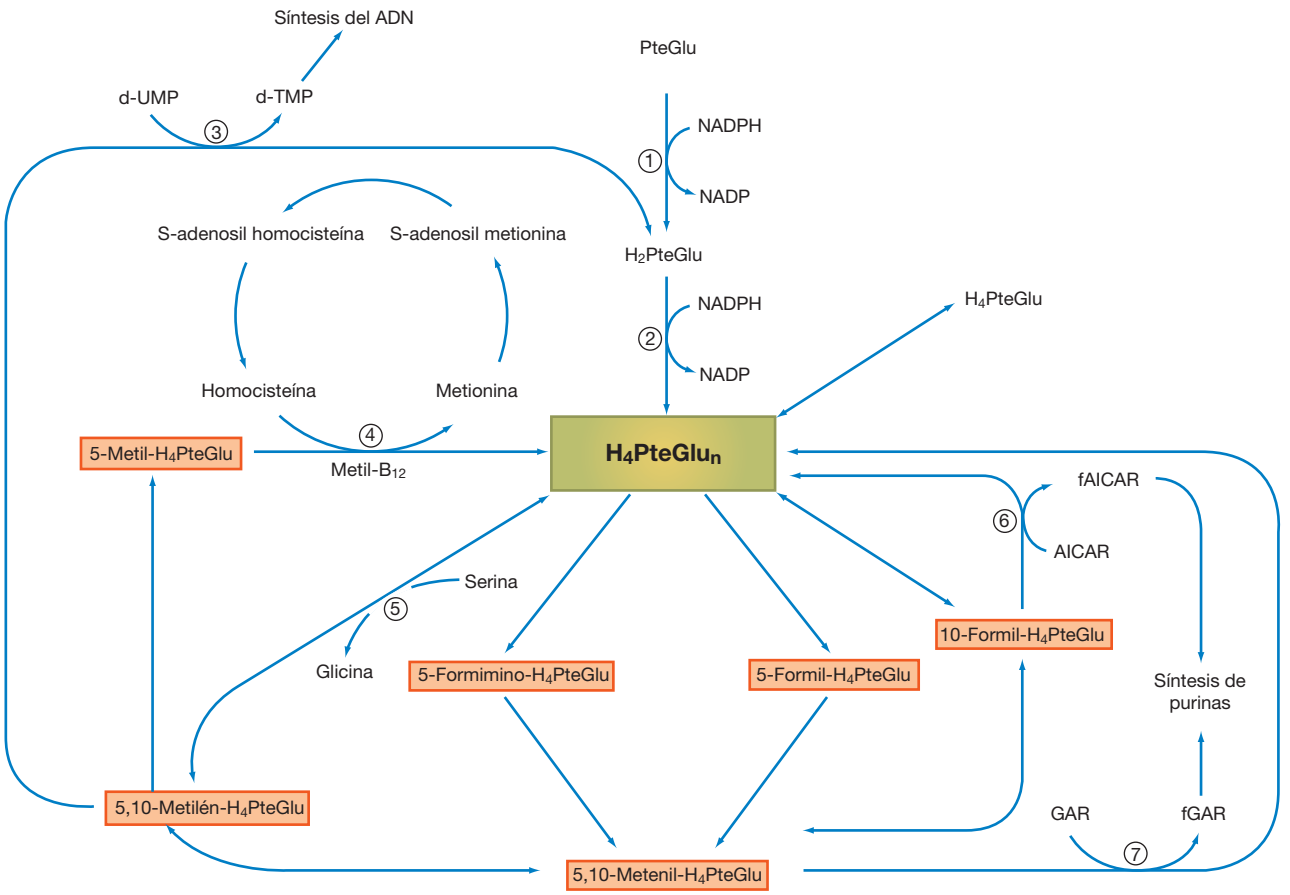


Figura 46-2. Principales reacciones mediadas por el ácido fólico y la vitamina B_{12} en la transferencia de unidades monocarbonadas. 1 y 2: dihidrofólico reductasa; 3: timidilato sintetasa; 4: metionina sintetasa; 5: serina transhidroximetilasa; 6: aminoimidazol-carboxamido-ribótido sintetasa; 7: glicinamido-ribótico sintetasa. ADN: ácido desoxirribonucleico; AICAR: aminoimidazol-carboxamido-ribonucleótido; d-TMP: desoxitimidina monofosfato; d-UMP: desoxiuridina monofosfato; fAICAR: formilaminoimidazol-carboxamido-ribonucleótido; fGAR: formilglicinamido-ribonucleótido; GAR: glicinamido-ribonucleótido; PteGlu: pteroilglutámico.

ma metilada y no se producen las demás reacciones que requieren otras formas de folato, como síntesis de purinas, de ácido timidílico, etc. (v. más adelante). En segundo lugar, la síntesis de metionina y la consiguiente formación de su derivado S-adenosil metionina resultan indispensables para que se puedan realizar varias reacciones de metilación de gran importancia biológica, así como la biosíntesis de proteínas y de poliaminas. La deficiencia de B_{12}, pues, ocasionará una deficiencia en metionina y S-adenosilmetionina con amplia repercusión metabólica.

b) Conversión de serina en glicina. El carbono β de la serina es la principal fuente de elementos monocarbonados; la donación se realiza al H_4PteGlu para formar 5,10-metilén-H_4PteGlu, convirtiéndose la serina en glicina; el fosfato de piridoxal actúa como cofactor. El 5,10-metilén-H_4PteGlu ocupa un papel central en el metabolismo de los folatos, ya que se puede oxidar y convertir en 5,10-metenil-H_4PteGlu (síntesis de purinas), puede ser reducido a 5-metil-H_4PteGlu (síntesis de metionina) o ser utilizado directamente en la síntesis de d-TMP.

c) Síntesis de bases púricas. Los folatos actúan en dos etapas distintas: el 5,10-metenil-H_4PteGlu para la formilación del glicinamido ribonucleótido (C8 de la base púrica) y el 10-formil-H_4PteGlu para la formación del aminoimidazol-carboxamida-ribonucleótido (C2 de la base púrica).

d) Síntesis de d-TMP. La síntesis de ácido timidílico es el paso limitante de la velocidad de síntesis de ADN. El ácido timidílico se forma por metilación del d-UMP merced a la acción de la timidilato sintetasa; actúa como cofactor el 5,10-metilén-H_4PteGlu, que queda reducido durante la reacción en ácido dihidrofólico (H_2PteGlu). Para recuperarlo y convertirlo en forma activa como ácido tetrahidrofólico se requiere la acción de la dihidrofólico reductasa. Los inhibidores de esta enzima, como el metotrexato, producen acumulación del folato en forma reducida, con grave repercusión para la vida celular (v. cap. 59, fig. 59-3).

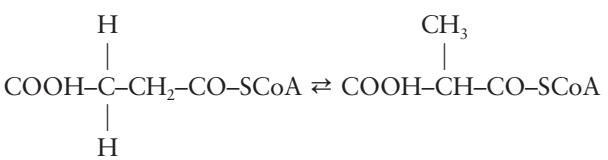
1.2. Funciones de la vitamina B_{12}

La **cianocobalamina** es la forma en que inicialmente se aisló y purificó la vitamina B_{12}, pero como tal es un artefacto del proceso con el que originalmente se aisló, y no la forma natural. Las dos formas activas como coenzimas son la **desoxiadenosil cobalamina** y la **metilcobalamina;** existe también la **hidroxicobalamina** como forma natural. Desde el punto de vista farmacológico, se emplean en clínica la cianocobalamina y la hidroxicobalamina por su buena absorción y estabilidad.

La estructura de las cobalaminas es compleja (fig. 46-1). Se caracteriza por poseer: *a)* un anillo de corrina que consta de cuatro núcleos pirrólicos unidos, en forma parecida a la del hem, a un átomo de cobalto; *b)* una estructura nucleotídica en la que la base es el 5,6-dimetilbenzimidazol, y el azúcar ribosa está unido mediante enlace α-glucosídico, y *c)* el nucleótido está unido al anillo de corrina por dos enlaces, uno fijado directamente al Co y otro al anillo pirrólico D mediante un radical aminopropanol.

La única reacción mediada por la metilcobalamina que se ha identificado en los mamíferos es la metilación de la homocisteína para formar metionina, antes descrita. Actúa como enzima la 5-metil-H_4PteGlu-homocisteína metiltransferasa, a la cual se asocia la cobalamina para ser metilada. Ya se ha indicado la problemática que se produce en el metabolismo de los folatos cuando faltan la cobalamina o el propio 5-metil-H_4PteGlu, y su repercusión sobre la síntesis de ADN; pero la metionina se convierte en S-adenosil metionina (SAM) por acción de la metionina adenosil transferasa y la SAM se comporta como un donador de radicales metilo en varias reacciones de gran importancia biológica. Entre ellas destacan las siguientes: *a)* síntesis del fosfolípido de membrana fosfatidilcolina, a partir de la fosfatidil etanolamina; *b)* síntesis de carnitina; *c)* O-metilación de catecolaminas por la COMT; *d)* N-metilación de la noradrenalina para formar adrenalina; *e)* síntesis de la melatonina, y *f)* metabolización de la histamina.

La desoxiadenosil cobalamina interviene en la conversión de la metilmalonil-CoA, en succinil coenzima A, lo que representa la migración de un grupo metilo desde la cadena principal a una cadena lateral:



Esta reacción es un paso de la vía catabólica de la propionil-CoA, que deriva de la degradación de la valina y la isoleukina.

La carencia de vitamina B_{12} origina la anemia perniciosa. El componente de anemia megaloblástica ya se ha analizado al explicar la participación del ácido fólico. La característica afectación del sistema nervioso, sin embargo, resulta más difícil de explicar porque es exclusiva de la carencia de la cobalamina y no de los folatos. Para algunos autores, la deficiencia de SAM contribuiría a perturbar la síntesis de membranas en el sistema nervioso. Para otros, sería consecuencia de la alteración en el metabolismo de la metilmalonil-CoA: su acumulación conllevaría la inhibición competitiva de la malonil-CoA y, por lo tanto, de la biosíntesis de ácidos grasos, indispensables para el rápido recambio lipídico de las vainas de mielina; además, la propia metilmalonil-CoA podría sustituir la malonil-CoA originando ácidos grasos con cadenas ramificadas, que alterarían la estructura de las vainas mielínicas.

2. Características farmacocinéticas

2.1. Folatos

Los folatos de la dieta son preferentemente derivados poliglutamato; en el tubo digestivo sufren hidrólisis para convertirse en pteroilmonoglutamato que, en su forma reducida, es absorbido en el duodeno y el yeyuno por un sistema de transporte. Una pequeña parte puede ser 5-metilada en la propia pared intestinal, pero la mayor parte lo hace en el hígado, desde donde sale al plasma; de ahí que la forma principal de folato en plasma sea como 5-metil-H_4-PteGlu. Este derivado (y otros monoglutamatos) penetra por transporte activo en las células de los tejidos, donde se transforma en poliglutamatos, que participan en el intercambio metabólico monocarbonado. El hígado excreta 5-metil-H_4PteGlu por la bilis, pero vuelve a ser reabsorbido en la circulación enterohepática. Una pequeña parte de folatos se elimina por la orina. El recambio de los depósitos de folatos en el organismo humano es lento, menos del 1% al día.

Se han descrito algunas proteínas que fijan folatos con particular afinidad en el plasma (en ciertas situaciones), en la leche e, intracelularmente, en las mitocondrias y en el citoplasma.

2.2. Vitamina B_{12}

La vitamina B_{12} de la dieta se halla en forma de hidroxicobalamina y adenosil cobalamina (o de cianocobalamina si se administra como tal). El ácido gástrico y las enzimas proteolíticas separan las cobalaminas presentes en los tejidos y, una vez liberadas, se fijan al *factor intrínseco* del estómago, una glucoproteína segregada por las células parietales. La formación de este complejo es indispensable para la absorción de la cobalamina: por una parte, queda protegido de la acción ulterior de enzimas digestivas y, por la otra, reconoce específicamente al receptor situado en la mucosa del íleon, al cual se une con gran afinidad y es transportado en forma activa. Este tipo de absorción activa, que requiere la existencia de factor intrínseco, tiene una importancia decisiva para la absorción de dosis fisiológicas de cobalamina (1-5 μg). Existe también un sistema de absorción por difusión que no requiere factor intrínseco, pero es operativo sólo cuando se proporcionan grandes cantidades de vitamina B_{12}.

En el proceso de absorción, la vitamina se disocia del complejo y pasa al plasma, donde se fija a otras proteínas específicas denominadas transcobalaminas (α y β-globulinas), de las que se conocen tres variedades. La cobalamina recién absorbida se fija a la transcobalamina II que la lleva al hígado y otros tejidos, entre ellos la médula ósea, donde será utilizada para la hemopoyesis. El hígado es el principal órgano de depósito, ya que contiene alrededor del 90% del total. La velocidad de recambio diaria es del 0,05-0,2% del depósito total, lo que representa 2-8 μg/día. Se eliminan 0,5-5 μg/día por la bilis, del que puede recuperarse el 65-75% al entrar en la circulación enterohepática; también se elimina por la orina y las heces. La eliminación urinaria aumenta cuando se administra cobalamina exógena: tras la inyección de 0,1-1 mg de cianocobalamina se elimina el 50-90% en 48 h; con la hidroxicobalamina, la eliminación urinaria es más lenta porque se fija más a proteínas.

3. Aplicaciones terapéuticas

La aplicación fundamental es en la *anemia megaloblástica;* puesto que sus características hematológicas son similares, tanto si se debe a una deficiencia de vitamina B_{12} como de ácido fólico, es preciso asegurarse primero del factor responsable, porque no son intercambiables. Ciertamente, dosis altas

de ácido fólico corrigen la anemia causada por deficiencia de cobalamina, pero no la alteración neurológica, por lo que si sólo se administra ácido fólico, la lesión neurológica puede progresar hasta hacerse irreversible, de ahí la necesidad obligada de conocer la etiología de toda anemia megaloblástica.

En los casos graves (trombocitopenia intensa con peligro de hemorragia, leucopenia intensa con riesgo de infección, anemia grave u otras complicaciones), está justificado iniciar el tratamiento sin esperar a establecer el diagnóstico exacto: 1 mg de vitamina B_{12} junto con 15 mg de ácido fólico por vía intramuscular o intravenosa. Fuera de estos casos, es preciso establecer el diagnóstico previamente y administrar sólo el elemento deficitario.

3.1. Indicaciones del ácido fólico

Las anemias megaloblásticas por deficiencia de ácido fólico pueden deberse a múltiples causas: *a)* desnutrición y dietas inadecuadas; *b)* embarazo y lactancia; *c)* enfermedad celíaca; *d)* anemia hemolítica que exige una intensa producción de hematíes; *e)* mielofibrosis crónica; *f)* dermatitis exfoliativa; *g)* malabsorción congénita de folatos; *h)* esprue tropical; *i)* fármacos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital y primidona) que incrementan el catabolismo del ácido fólico o alteran su absorción; *j)* anemia sideroblástica; *k)* escorbuto; *l)* fármacos antimaláricos que contienen pirimetamina; *m)* tratamientos con metotrexato, y *n)* tratamientos prolongados con cotrimoxazol. En todos estos casos, excepto en la terapia con metotrexato que requiere el ácido folínico, se administra ácido fólico o la dosis de 5 mg/día.

Es conveniente administrar ácido fólico de forma profiláctica en las siguientes situaciones: *a)* niños prematuros (50 µg/día); *b)* embarazo (100-200 µg/día); *c)* mielofibrosis crónicas (5 mg en días alternos); *d)* estados hemolíticos crónicos (5 mg/día), y *e)* diálisis por insuficiencia renal (1-5 mg después de cada diálisis).

Son ya numerosos los datos que indican que el ácido fólico a dosis bajas (unos 0,4 mg), administradas alrededor del tiempo de la concepción, limita el riesgo de que el embrión desarrolle *trastornos en el cierre del tubo neural*, que después se manifiestan en forma de anencefalia, encefalocele o espina bífida. Se desconoce el mecanismo de dicha influencia.

Cuando una mujer ha tenido ya un hijo con ese problema, el riesgo de recurrencia en el segundo es unas 10 veces mayor, pero el 95% de los casos aparece sin que haya habido antecedentes previos. Por lo tanto, una acción profiláctica exige una administración generalizada. Como el tubo neural se cierra hacia los días 15-28 de la concepción (29-42 después de la última menstruación), cuando todavía se desconoce si ha habido embarazo, es evidente que para que la administración sea eficaz, la mujer debe tomar el ácido fólico a diario estando en edad de concebir (y especialmente si ha dejado de tomar anticonceptivos). Las autoridades sanitarias recomiendan que las mujeres reciban preparados polivitamínicos diarios enriquecidos, como mínimo, con 0,4 mg de ácido fólico al día.

Los preparados son: **ácido fólico,** que en el organismo se convertirá en ácido tetrahidrofólico; la dosis habitual por vía oral es de 0,25-1 mg/día. Se encuentra incluido en numerosos preparados que constan de mezclas de vitaminas y minerales. La administración de estos productos con fines profilácticos sólo está justificada cuando hay razones para pensar que existe un consumo mayor que lo que se aporta en la dieta. El **ácido folínico** (**citrovorum** o **leucovorina**) es el 5-formil-tetrahidrofólico, forma reducida metabólicamente activa, que no requiere, por lo tanto, la existencia de dihidrofólico reductasa, sino que se convierte en el hígado en 5-metil-H_4PteGlu. Se absorbe con rapidez por vía oral y parenteral, empezando a actuar a los pocos minutos; su $t_{máx}$ es de 1,5-2 h, la duración de su acción, de 3-6 h y se elimina por orina en el 80-90%. Se utiliza principalmente para vencer la acción tóxica producida por dosis altas de metotrexato (v. cap. 59, II, A, 4).

Se ha propuesto que algunas alteraciones neurológicas y psiquiátricas del anciano pueden deberse a insuficiencia de folatos: fatiga, irritabilidad, olvidos, depresión, insomnio y estreñimiento; sin embargo, estos síntomas son característicos del envejecimiento natural y no es fácil responsabilizar a la carencia de folatos como causante específica de estos síntomas.

3.2. Indicaciones de la vitamina B_{12}

En las fases tempranas de la terapia de deficiencias en cobalamina es necesario rellenar los depósitos de cobalamina; esto se consigue administrando 10 inyecciones de 1 mg de cobalamina, una cada día o en días alternos.

Las indicaciones más precisas son las siguientes: *a)* anemia perniciosa por atrofia de mucosa gástrica, en la que se requiere tratamiento permanente; *b)* síndrome posgastrectomía total, que también requiere un tratamiento permanente; *c)* resección ileal que impide la absorción; *d)* anomalías anatómicas del intestino delgado; *e)* deficiencias nutritivas; *f)* mala absorción congénita de cobalamina; *g)* deficiencias congénitas de factor intrínseco o de transcobalamina II, y *h)* metilmalonilaciduria, defecto metabólico por el que el metilmalonato no se puede transformar en succinato.

Los preparados utilizados son la **cianocobalamina,** que en el organismo pierde el grupo CN^-, y la **hidroxicobalamina.** En la práctica, su eficacia es similar; es mejor administrarlas por vía parenteral, intramuscular o subcutánea; la vía oral debe quedar restringida a deficiencias nutritivas que cursan con normalidad de la capacidad absortiva del intestino.

En casos de anemia perniciosa no complicada o de deficiencia nutricional, la dosis es de 100 µg/día durante 5-10 días, seguida de 100-200 µg al mes hasta la remisión total. Si hay complicaciones graves que exigen una medicación inmediata, 1 mg de vitamina B_{12} más 15 mg de ácido fólico por vía parenteral, seguidos de 5 mg/día de ácido fólico y 1 mg/día de cobalamina durante 1 semana.

La vitamina B_{12} es absolutamente inútil, sola o combinada con otros preparados de vitamina B, para el tratamiento de neuralgia del trigémino, diversas neuropatías, esclerosis múltiple, hepatitis víricas, alteraciones psiquiátricas, tirotoxicosis o ambliopía.

III. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMOPOYÉTICO

Los factores de crecimiento hemopoyético son hormonas glucoproteicas que regulan la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras hemopoyéticas, así como la función de las células sanguíneas ya maduras. Se han aislado, purificado y clonado varias de estas hormonas, obteniéndose actualmente en cantidades abundantes merced a la tecnología de ADN recombinante las siguientes: los factores estimulantes de colonia granulocítica (G-CSF) y de colonia granulocítica-macrofagocítica (GM-CSF), la interleucina 3, la eritropoyetina y la trombopoyetina. Se utilizan el rhG-CSF (**filgrastim,** obtenido de *Escherichia coli,* **lenograstim** y **pegfilgrastim**), el rhGM-CSF (**molgramostim** o **sargramostim,** obtenido de levaduras), la rh-eritropoyetina o **epoetina,** obtenida de células ováricas de hámster, y el agonista del receptor trombopoyetínico **eltrombopag.**

1. Factor estimulante de granulocitos (G-CSF)

El lenograstim es idéntico al G-CSF natural; el filgrastim tiene una actividad biológica idéntica pero, al ser obtenido de bacterias, no está glucosilado y posee un grupo metionilo N-terminal; el pegfilgrastim es un conjugado covalente del filgrastim con una molécula de polietilenglicol que alarga su duración al reducir la eliminación renal. Su actividad es idéntica a la del factor natural, estimulando la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células progenitoras de la línea neutrófilo-granulocítica, hasta convertirlas en neutrófilos funcionalmente maduros. Estas células son estimuladas aún más en los sitios de inflamación e infección. En combinación con otros factores estimulantes, el filgrastim puede actuar también sobre otras líneas celulares dentro del sistema hemopoyético.

El G-CSF produce un incremento del número de neutrófilos que es proporcional a la dosis; acelera la recuperación de la neutropenia en pacientes con neutropenia idiopática, congénita o cíclica, en la anemia aplásica, en el síndrome mielodisplásico, en el sida tratado con zidovudina y otros antivíricos, así como en la neutropenia provocada por la terapia anticancerosa a la cual puede prevenir también. Ejerce el mismo efecto en la neutropenia secundaria al trasplante de médula ósea. La respuesta es rápida. A las 24 h causa un rápido incremento en el recuento de neutrófilos en sangre periférica en pacientes con función hemopoyética normal, o a los 7-14 días en pacientes con depresión de la médula ósea; cuanto mayor sea la neutropenia, más tiempo tardará en aparecer la respuesta. La intensidad final del efecto depende de la causa originaria de la neutropenia, de la dosis y de la duración total del tratamiento. Cuanto más grave sea la neutropenia, mayor y más sostenido deberá ser el nivel plasmático que deberá alcanzarse, y no siempre el efecto será clínicamente apreciable. Además, puede haber situaciones, como la neutropenia afebril causada por quimioterapia, en las que el producto acelere algo la recuperación de neutrófilo, pero que no repercuta en menor tiempo de hospitalización ni en el ahorro de otras medidas necesarias. Así pues, se deberá seleccionar bien a los pacientes, asegurándose de que realmente se les proporciona auténtico beneficio.

No se absorben bien por vía oral. La biodisponibilidad por vía subcutánea es del 45% y el $t_{máx}$ es de 2-8 h; la semivida por vía intravenosa es de 1,5 h y por vía subcutánea es de 4,7 h, pero baja a 2 h al aumentar el número de neutrófilos. Es completamente metabolizado en el organismo. En el caso del pegfilgrastim, la eliminación sigue una cinética no lineal con respecto a la dosis, debido probablemente a que el aclaramiento depende del número de neutrófilos: la concentración sérica disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de neutrófilos.

En general es bien tolerado. Puede producir dolores óseos (20-25%) que ceden con analgésicos, al cesar la medicación o, incluso, de forma espontánea. Aumenta la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica y el ácido úrico durante el tratamiento, pero no se aprecian síntomas clínicos. En ocasiones se ha observado esplenomegalia. En algunos pacientes con mielodisplasia ha desarrollado una leucemia mielógena.

No se conocen todavía las posibles interacciones entre el filgrastim y la quimioterapia citotóxica; puesto que las células mieloides en división rápida son potencialmente más sensibles a los citotóxicos, se recomienda no administrar el filgrastim en un período de 24 h antes y después de la quimioterapia.

El filgrastim se utiliza por vía subcutánea (en inyección o en infusión) en dosis iniciales de 1,5-5 µg/kg, una vez al día durante 14 días que se aumentan paulatinamente hasta un máximo de 100 µg/kg. Se recomienda la vía intravenosa, en infusión o en bolo, cuando existe trombocitopenia. En pacientes que reciben quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante de médula ósea, la dosis inicial es de 10 µg/kg/día. La dosis de lenograstim en los trasplantes de médula ósea es de 150 $\mu g/m^2$/día en perfusión intravenosa de 30 min; en caso de quimioterapia con citostáticos, se administra la misma dosis por vía subcutánea. El pegfilgrastim se administra por vía subcutánea 24 h después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

2. Factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)

Es una glucoproteína con una masa molecular de 14 kD. El factor obtenido por técnicas de ADN recombinante ejerce acciones idénticas a las del factor natural. Es producido por células T activadas, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. Su espectro de acción celular es mayor que el del G-CSF, ya que abarca un amplio número de líneas progenitoras de granulocitos y macrófagos, células eritroides, megacariocitos y eosinófilos. Su acción plena requiere la acción concurrente de otros factores hemopoyéticos según la línea celular que haya de desarrollarse. También actúa sobre células ya maduras,

manteniendo la viabilidad y la función de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos (p. ej., la función bactericida y tumoricida y la capacidad de producir sus propias citocinas). El GM-CSF es también un potente inhibidor de la migración de neutrófilos, inmovilizándolos en el área inflamatoria.

Puede administrarse por vía subcutánea e intravenosa. Se absorbe con facilidad por vía subcutánea, con un $t_{máx}$ de 4-6 h. Se metaboliza y excreta con rapidez, y su semivida de eliminación es de 1-2 h (por vía intravenosa) o de 2-3 h (por vía subcutánea). En personas sanas, la respuesta celular aparece a los 2 o 3 días; en pacientes con depresión de la médula ósea tarda más tiempo en aparecer (1-2 semanas). Se administra a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, pacientes cancerosos sometidos a quimioterapia, pacientes con sida que presentan neutropenia a causa del tratamiento con fármacos antivíricos y pacientes con anemia aplásica. Puede ser peligroso en síndromes mielodisplásicos por la posibilidad de que provoquen la progresión hacia la leucemia.

Sus reacciones adversas son la fiebre y el dolor de origen óseo, elevaciones pasajeras de creatinina y aminotransferasa plasmáticas, extravasación capilar de líquido con efusión pericárdica o pleural. Se ha observado existencia de anticuerpos sin consecuencias clínicas.

En la quimioterapia del cáncer se administra por vía subcutánea, 5-10 µg/kg/día, durante unos 14 días. En el trasplante de médula ósea se administra en infusión intravenosa durante 4-6 horas, por un máximo de 30 días, a la dosis de 10 µg/kg/día.

3. Eritropoyetina

3.1. Acciones fisiofarmacológicas

La eritropoyetina es una glucoproteína con una secuencia de 165 aminoácidos, glucosilada en varios sitios hasta alcanzar un peso molecular final de 30,4 kD. La **epoetina** se prepara mediante tecnología de ADN recombinante, a partir de cultivo de células ováricas de hámster en las que se ha insertado el gen humano.

La eritropoyetina estimula la diferenciación terminal de los progenitores de la línea eritroide (BFU-E y CFU-E: *burst-forming-unit-erythroid* y *colony-forming-unit-erythroid*), hasta formar los eritrocitos maduros; de este modo consigue elevar la masa total de hematíes. La eritropoyetina es sintetizada en el riñón, en las células adyacentes a los túbulos proximales, en respuesta a señales que actúan sobre detectores sensibles al oxígeno, probablemente proteínas de tipo hem; sin embargo, su lugar de acción es la médula ósea, donde activa receptores específicos situados en las células progenitoras de tipo eritroide, ejerciendo no sólo una acción estimulante sobre la producción, sino también favoreciendo su viabilidad. En consecuencia, provoca un aumento en el número de reticulocitos, en el hematocrito y en las concentraciones de hemoglobina. La naturaleza del receptor de la eritropoyetina no se conoce bien todavía, pero parece que posee un solo segmento transmembrana y está asociado a diversos procesos intracelulares de fosforilación. Ante una situación de anemia, la reducción del flujo de oxígeno al riñón hace aumentar la producción endógena de eritropoyetina de manera exponencial y restaurar la situación.

Pero en los pacientes con insuficiencia renal crónica existe una incapacidad parcial o completa de producir eritropoyetina y sobreviene la anemia. En estos casos, la administración exógena de la hormona produce un rápido incremento del hematocrito, proporcional a la dosis, de los reticulocitos y de la utilización del hierro por parte de los hematíes. El recuento de reticulocitos alcanza su máximo a los 3-4 días de la administración de una dosis intravenosa, para volver a los niveles basales a los 7 días. Es importante asegurarse de que el paciente posee adecuados depósitos de hierro; de lo contrario, la eritropoyetina sería ineficaz. Al mismo tiempo mejoran los parámetros cardiovasculares, con reducción del volumen minuto y la frecuencia cardíaca, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y de la isquemia cardíaca secundaria al ejercicio, y aumenta la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, suele producir elevación de la presión arterial diastólica secundaria al aumento del hematocrito y de la resistencia vascular periférica.

3.2. Reacciones adversas

La más frecuente e importante es la hipertensión arterial (30%), que ha llegado a ocasionar complicaciones graves, como encefalopatía hipertensiva con convulsiones. Es un fenómeno asociado a la propia enfermedad renal, ya que sólo aparece en los pacientes con insuficiencia renal y puede deberse al aumento de la viscosidad de la sangre o a la reducción de la vasodilatación hipóxica, factores suficientes para desenmascarar o agravar la hipertensión de origen renal. Existe una correlación positiva entre la incidencia de hipertensión y la velocidad con que aumenta el hematocrito; por ello se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y evitar aumentos bruscos de hematocrito. La hipertensión cede con el control de líquido y sal, y con la administración fármacos antihipertensores.

Puede producir malestar y escalofríos a las pocas horas de la inyección intravenosa, que ceden con antipiréticos. Puede aumentar el potasio y la creatinina en pacientes hemodializados, quizá por disminuir el aclaramiento renal como consecuencia de los cambios provocados sobre el flujo renal por el aumento de la viscosidad. De forma excepcional puede ocasionar trombocitosis y encefalopatopía hipertensiva.

3.3. Formas de eritropoyetina

Se han obtenido dos glucoformas de eritropoyetina humana recombinante, la **α-epoetina** y la **β-epoetina.** La vía de administración habitual es la subcutánea. Por esta vía, la forma α tiene una biodisponibilidad del 30% aproximadamente, con un $t_{máx}$ de 4-8 h, y se distribuye principalmente al hígado y riñón; actúa en la médula ósea. La β-epoetina administra-

da por vía subcutánea tiene una biodisponibilidad del 20-45%, un $t_{máx}$ de 12-18 h y una semivida de eliminación de 11-21 h por vía subcutánea y de 6-9 h por vía intravenosa.

La **α-darbepoetina** es una variante de la eritropoyetina humana recombinante en la que se ha modificado la secuencia de cinco aminoácidos para conseguir la adición de dos cadenas más de oligosacáridos, incrementando de este modo el número de residuos de ácido siálico que pasan a ser de 14 a 22. Esta modificación prolonga la semivida de eliminación que es de 21 h por vía intravenosa y de 49 h por vía subcutánea. De este modo la administración pasa a ser de una vez por semana o cada 2 semanas.

En la anemia de la *insuficiencia renal* (adulto), si el paciente está hemodializado, la α-epoetina se administra a la dosis de 50 U/kg, tres veces por semana por vía subcutánea (preferentemente) o intravenosa. El incremento o reducción de la dosis será de 25 U/kg, tres veces por semana, en etapas de 4 semanas, por lo menos. La dosis de mantenimiento es de 30-100 U/kg, tres veces por semana, por vía intravenosa o el 30% menos por vía subcutánea. En el paciente no hemodializado, la dosis de corrección es de 50 U/kg, tres veces por semana por vía subcutánea, con ajustes de la dosis si fuera necesario, y la dosis de mantenimiento es de 17-33 U/kg, tres veces por semana.

En *pacientes con sida* que reciben fármacos antivíricos, la dosis de α-epoetina es de 100 U/kg por vía intravenosa o subcutánea, tres veces por semana. Si a las 8 semanas la respuesta no es satisfactoria, se aumenta la dosis en incrementos de 50-100 U/kg, tres veces por semana. En anemias por *quimioterapia anticancerosa,* la dosis inicial es de 150 U/kg, tres veces por semana por vía subcutánea, y puede aumentarse a las 300 U/kg, tres veces por semana si no se aprecia respuesta a las 4 semanas.

Se utiliza en intervenciones quirúrgicas para *reducir la transfusión autóloga* de sangre. Los pacientes que al parecer se benefician más son los que tienen un hematócrito inicial del 33-39% y se espera que pierdan de 1 a 3 L de sangre. La dosis inicial es de 100 U/kg, cuatro veces por semana, pudiendo aumentar a 600 U hasta que se aprecie una buena respuesta reticulocítica.

La β-epoetina se administra a la dosis inicial de 20 U/kg, tres veces por semana, por vía subcutánea o 40 U/kg, tres veces por semana por vía intravenosa. Los incrementos mensuales son de 20 U/kg por ambas vías, hasta un máximo de 240 U/kg, tres veces por semana. Alcanzada la respuesta óptima (hematocrito del 30-35%, con un aumento del 0,5% por semana), la dosis de corrección se reduce a la mitad y se regula para mantener la respuesta.

La α-darbepoetina se administra por vía subcutánea en dos etapas: *a)* fase de corrección: 0,45 μg/kg/semana, y *b)* fase de mantenimiento: se ajusta la dosis en un 25% de acuerdo con las cifras de hemoglobina.

4. Factores de crecimiento trombopoyético

La trombopoyetina es la citocina que estimula más poderosamente la megacariopoyesis y trombopoyesis. Es una glucoproteína de 45.000 a 75.000 D que se produce en el hígado y otros órganos. Para ello ha de activar a su receptor específico situado en la membrana de los megacariocitos y desencadenar vías de señalización asociadas a la vía JAK2/STAT. Estimula tanto la prolferación como la diferenciación de los megacariocitos. Desde un punto de vista terapéutico, se obtuvieron inicialmente dos formas distintas de trombopoyetina recombinante, cuya administración consiguió elevar el número de megacariocitos y plaquetas, tanto en sujetos normales como en pacientes con trombocitopenia debida a diversas causas. Pero su eficacia real se vio reducida por la aparición de autoanticuerpos.

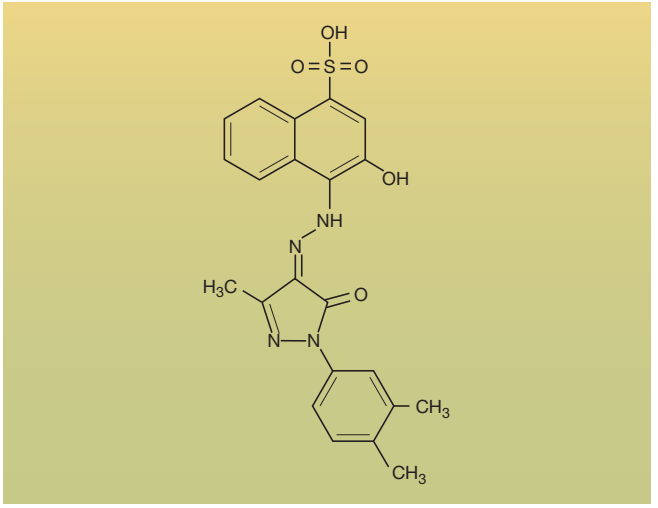


Figura 46-3. Estructura del agonista trombopoyetínico no péptido eltrombopag.

En la actualidad se han elaborado productos de segunda generación que se comportan como agonistas del receptor trombopoyetínico: unos son de carácter peptídico (AMG 531 y Fab59) y otros de carácter no peptídico, como son el eltrombopag, NIP-004 y AKR-501); estos últimos presentan la ventaja de su administración por vía oral.

El **eltrombopag** (fig. 46-3) estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y aumenta el número de plaquetas de forma dependiente de la dosis y, aunque activa el mismo receptor de la trombopoyetina, el mecanismo es algo diferente. Su actividad se demuestra en sujetos normales y en pacientes con diversas alteraciones, como son la púrpura trombocitopénica idiopática crónica, la hepatitis vírica C aun cuando los niveles de trombopoyetina sean normales. Las reacciones adversas hasta el momento actual son leves o moderadas en forma de cefalea, sequedad de boca, dorlor abdominal y náuseas. Se administra por vía oral a la dosis de 30-75 mg una vez al día.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Low dosage folic acid reduces the incidence of neural tube defects. Drugs Ther Perspect. 1997;10:10-2.

Arthur CK, Isbister JP. Iron deficiency: misunderstood, misdiagnosed and mistreated. Drugs. 1987;33:171-82.

Bloomfield M, Jaresko G, Zarek J, et al. Guidelines for using darbepoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia. Pharmacotherapy. 2003;23:110S-118S.

Brody T, Share B, Robert Storstad EL. Folic Acid: En: Machlin LJ, editor. Handbook of vitamins. Nueva York: Marcel Dekker; 1984.
Dunn CJ, Markham A. Epoetin beta: a review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. Drugs. 1996;51:299-318.
Ellenbogen L. Vitamin B_{12}. En: Machlin LJ, editor. Handbook of vitamins. Nueva York: Marcel Dekker; 1984.
Ersley AJ. Erythropoietin. N Engl J Med. 1991;324:1339-44.
Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Biologic aspects of thrombopoietin and the development of novel thrombopoietic agents for clinical use. Curr Drug Discov Technol. 2007;4:162-73.
Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. Drugs. 1994;48: 731-60.
Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. N Engl J Med. 1997;336:933-8.
Groopman JE, Molina JM, Seadden DT. Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. N Engl J Med. 1989;321:1449-59.
Harjn E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. Clin Pharmacokinet. 1989;17:69-89.
Hoelzer D. Hematopoietic growth factors-Not whether, but when and where. N Engl J Med. 1997;336:1822-4.
Ibbotson T, Goa KL. Darbepoetina alfa. Drugs. 2001;61:2097-104.
Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. Drugs. 1985;30:145-55.
Markham A, Bryson HM. Epoetin alfa: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. Drugs. 1995;49:232-54.
Pintado T. Ferropenia. Med Clin (Barc). 1986;87:151-2.
Rosenberg IH. Folic acid and neural-tube defects-time for action? N Engl J Med. 1992;327:1875-6.
Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy option. Am J Hematol. 1994;76:74-8.

47 Fármacos diuréticos

J. Flórez y J.A. Armijo

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Concepto y objetivos

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Esta interferencia puede llevarse a cabo en uno o varios sitios del recorrido tubular, pero la acción en un sitio más proximal puede ser compensada a nivel más distal o desencadenar mecanismos compensadores que contrarresten la acción inicial.

Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas.

Sin embargo, directa o indirectamente pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones, etcétera.

Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones; por lo tanto, la acción del diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrólitos. Y, viceversa, a partir de un patrón de eliminación iónica se puede deducir, al menos de manera aproximada, el segmento donde el diurético actúa. Por consiguiente, la comprensión de la acción fisiológica de los diuréticos exige el conocimiento de las funciones específicas de cada segmento tubular.

2. Mecanismos tubulares de transporte

2.1. Túbulo proximal

Unos dos tercios del líquido filtrado en el glomérulo se reabsorben en el túbulo proximal de forma isosmótica; esto se debe a la gran capacidad de reabsorción de cloruro sódico y bicarbonato sódico y a la gran permeabilidad de este epitelio para el agua. Al mismo tiempo, existe abundante reabsorción de glucosa, aminoácidos y otros solutos orgánicos (fig. 47-1). La riqueza de transporte a este nivel exige la existencia

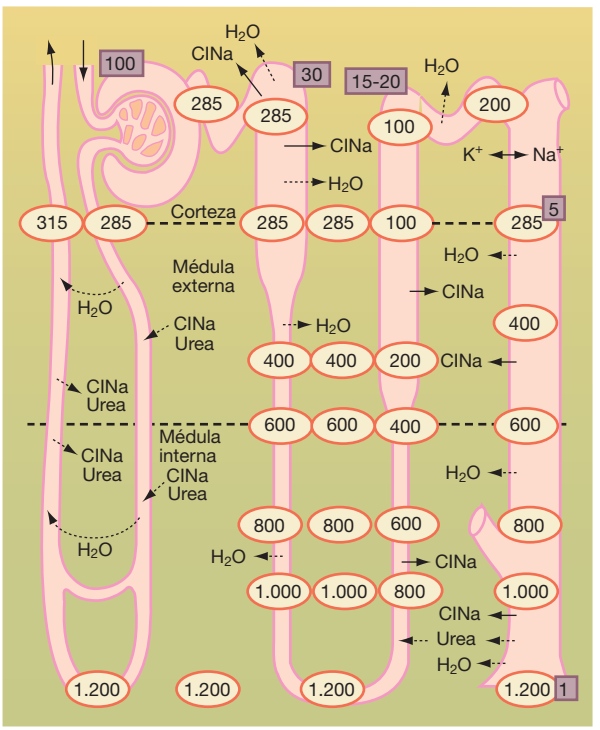


Figura 47-1. Movimiento de iones, urea y agua en el riñón durante la producción de orina concentrada al máximo (1.200 mOsm/kg de H_2O). Los números dentro de las elipses representan osmolalidad en mOsm/kg de H_2O. Los números de los *recuadros* son las cantidades relativas de agua presente en cada segmento. Las *flechas* continuas indican transporte activo y las *flechas* de puntos, movimiento pasivo. (De Rhoades y Tanner, 1997; con autorización.)

de múltiples bombas iónicas y canales de difusión pasiva y facilitada, a través de las células y a través de las laxas uniones intercelulares.

En el túbulo proximal, la energía acumulada en el gradiente de Na^+ se debe a la bomba de Na^+ (ATPasa-Na^+/K^+) que actúa en la membrana basolateral de la célula epitelial (v. cap. 3, ATPasas). Esta energía se utiliza en la acción del antitransportador (Na^+-H^+), merced al cual se intercambia la entrada de Na^+ dentro de la célula con la salida del H^+ hacia la luz del túbulo (fig. 47-2 *A*). En la luz del túbulo, el H^+ reacciona con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 que se rompe rápidamente en CO_2 y H_2O por la acción de la enzima anhidrasa carbónica presente en el borde luminal de la célula epitelial. El CO_2 difunde a través del epitelio tubular y dentro de la célula vuelve a formar H_2CO_3, de nuevo bajo la acción de la anhidrasa carbónica citoplásmica. Como la actividad del antitransportador Na^+-H^+ es constante y mantiene baja la concentración de

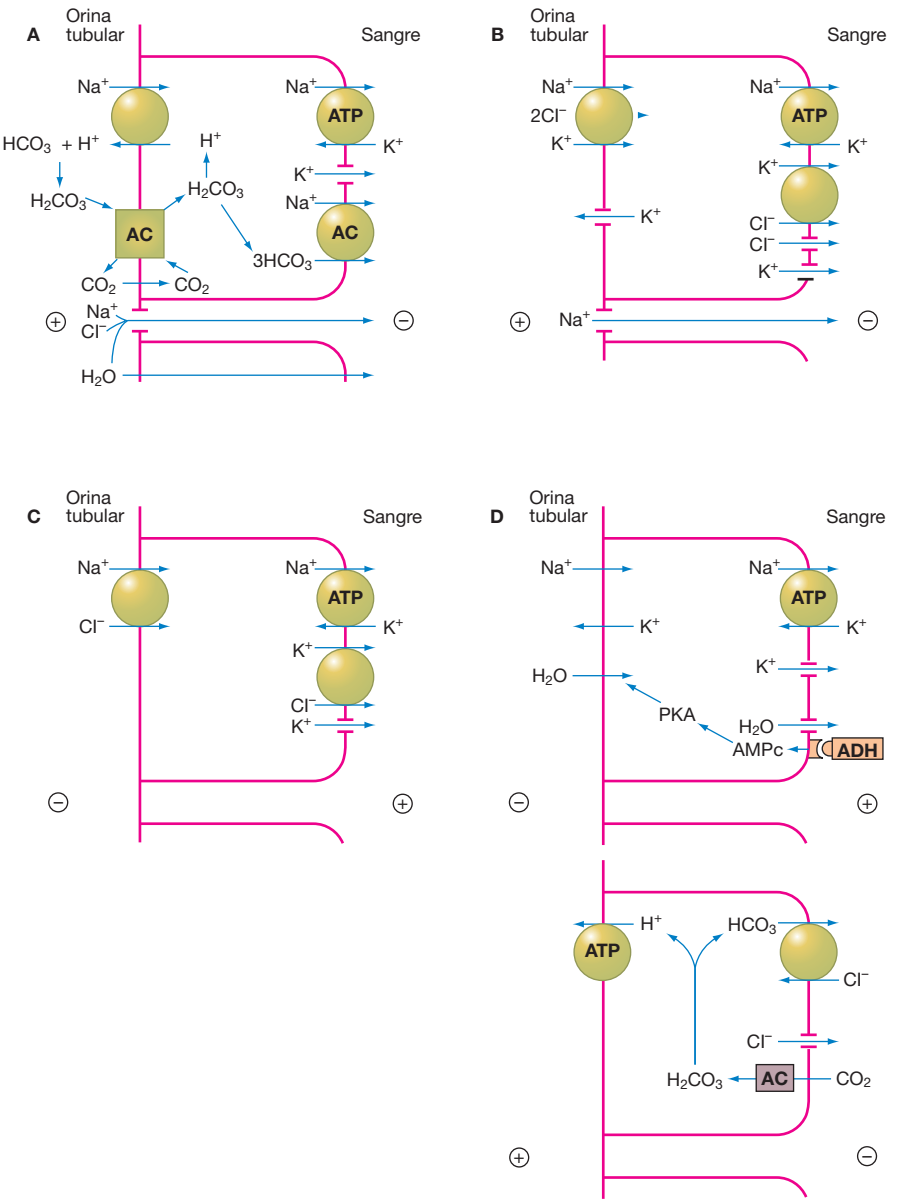


Figura 47-2. Transportes de electrólitos y agua en las células de los diversos segmentos del túbulo renal. *A)* Células del túbulo proximal. Véase explicación en el texto. *B)* Células del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Acción de la ATPasa-Na^+/K^+ en la membrana basolateral y del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la membrana luminal. La difusión de Kv hacia la luz y la del Cl^- hacia el intersticio generan voltaje positivo en la luz que impulsa la reabsorción de Na^+ por una vía paracelular. *C)* Células del túbulo contorneado distal. El cotransportador Na^+-Cl^- es distinto del Na^+-K^+-$2Cl^-$ del asa de Henle. La membrana luminal posee también un cotransportador Cl^--K^+. *D)* Células del tubo colector cortical, primaria (superior) e intercalar (inferior). Véase explicación en el texto. La fosforilación por PKA provoca la instalación de acuoporinas en la membrana luminal que permiten el paso de agua desde la luz tubular. Círculo con ATP: ATPasa-Na^+/K^+; círculo vacío: mecanismos realizados mediante transportadores; flechas: difusión a través de canales o poros. AC: anhidrasa carbónica; ADH: hormona antidiurética; PKA: proteincinasa dependiente de AMPc.

protones en la célula, el H_2CO_3 se ioniza de forma espontáneamente para formar H^+ y HCO_3^-, con lo que se origina un gradiente electroquímico para el HCO_3^- a través de la membrana basolateral; este gradiente es utilizado por un cotransportador Na^+-HCO_3^-, merced al cual ambos iones pasan al espacio intersticial. Junto con el paso neto de $NaHCO_3$, circula agua de forma isotónica; esto hace que se concentre el Cl^- en la luz tubular, por lo que difunde a favor de su gradiente de concentración.

En consecuencia, abandona el túbulo proximal una solución que se mantiene isotónica con respecto al plasma.

Además de los procesos de reabsorción existen procesos de secreción activa, específicos para ácidos orgánicos y bases orgánicas. Estos sistemas de secreción son fundamentales, precisamente, para que muchos fármacos diuréticos sean eliminados a la luz tubular y, desde ella, puedan actuar a lo largo de la nefrona.

Si el 65% del sodio y el agua filtrados se reabsorben en el túbulo proximal, se podría pensar que el diurético que actuara en dicho segmento inhibiendo la reabsorción sería el más eficaz. Sin embargo, no es así por dos razones: *a)* dadas las condiciones del epitelio proximal, el enlentecimiento del avance de la columna líquida, como consecuencia de la inhibición de la reabsorción, provoca un incremento en la capacidad de reabsorción, por unidad de superficie epitelial, y *b)* el aumento de la carga de sodio y agua que llega a porciones más distales de la nefrona estimula sus respectivos mecanismos de reabsorción.

2.2. Asa de Henle

Las modificaciones en la osmolaridad del líquido que recorre el asa de Henle están condicionadas por: *a)* la disposición estructural del asa en forma de horquilla, así como de los *vasa recta* que la acompañan, y *b)* la diferente capacidad de transporte de ambas ramas: mientras la descendente es permeable al agua y carece de sistemas de transporte activo, la ascendente es impermeable al agua y reabsorbe cloro y sodio por transporte activo (25% del sodio filtrado). Como consecuencia, el asa actúa como un sistema multiplicador contracorriente y los *vasa recta* que la acompañan se comportan como un sistema de intercambio contracorriente. Ello determina la producción de un ambiente hipertónico homogéneamente creciente en el espacio intersticial, a medida que se avanza desde la corteza hacia la médula renal. La hipertonía de la porción más interna de la médula está asegurada por el movimiento de urea desde el tubo colector hacia las dos ramas del asa.

En estas condiciones, el líquido que abandona el túbulo contorneado proximal y penetra en la rama descendente va perdiendo agua, porque ésta sale a favor del gradiente osmótico que va encontrando en su recorrido hacia la médula; la orina se hace hipertónica. En la rama ascendente se distinguen dos segmentos: el medular, de células epiteliales cúbicas, y el cortical, de células aplanadas que funcionalmente es asociable a la primera porción del túbulo contorneado distal. En su paso por ambos segmentos, el cloro y el sodio son extraídos de forma activa sin ser acompañados por el agua, por lo que la orina se va haciendo progresivamente hipotónica, y es así como alcanza el túbulo contorneado distal. Por ello, estos segmentos reciben el nombre de *diluyentes*.

A efectos de crear el ambiente hipertónico necesario en la médula renal, sólo es útil el segmento diluyente medular. En consecuencia, la actividad de dicho segmento ha de ser crítica para que la hormona antidiurética pueda concentrar después la orina, cuando ésta pase por los tubos colectores (v. apartado 3).

El elemento clave que condiciona dicha actividad es el sistema de cotransporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ existente en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, merced al cual circulan estos iones desde la luz del túbulo hasta el interior de la célula renal (v. cap. 3, I, B). Pero para que este cotransporte de la membrana luminal funcione, debe captar la energía en el gradiente electroquímico de Na^+ producido por la bomba de Na^+ (ATP-asa-Na^+/K^+) que se encuentra en la membrana basolateral. Gracias a ella, el Na^+ pasa al espacio intercelular e intersticial, mientras que el K^+ entra en la célula (fig. 47-2 *B*). De este modo se establece un gradiente electroquímico que permite que el Na^+ pueda difundir a través de la membrana luminal por canales propios. No obstante, al mismo tiempo, la energía liberada en la formación del gradiente electroquímico para el Na^+ es utilizada por las proteínas cotransportadoras de la membrana luminal. En la porción gruesa de la rama ascendente, el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ permite que tanto el Cl^- como el K^+ penetren desde la luz tubular hasta la célula contra gradiente; los iones Cl^- salen después de la célula hacia el espacio intersticial a través de los canales que se encuentran en la membrana basolateral, mientras que los de K^+ pueden hacerlo de nuevo hacia la luz tubular por sus propios canales. De forma complementaria, existe otro cotransporte Na^+-Cl^- en la membrana basolateral que permite al Cl^- fluir a favor del gradiente electroquímico, mientras que el Na^+ lo hace contra gradiente.

El cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ del epitelio renal pertenece a una superfamilia de transportadores de moléculas y ha sido clonado. Posee 1.099 aminoácidos, muestra analogía estructural con cotransportadores similares existentes en epitelios de diversas especies animales y presenta la característica disposición de 12 segmentos transmembrana con largos segmentos N- y C-terminales intracitoplásmicos (fig. 47-3). Se han aislado algunas variantes que derivan de procesos de corte y empalme *(splicing)*.

2.3. Túbulo contorneado distal y tubo colector

En el túbulo contorneado distal y tubo colector, la reabsorción de sodio alcanza el 5-10% del sodio filtrado. Las células epiteliales del túbulo distal poseen en su membrana luminal un cotransportador Na^+-Cl^- que, al igual que su homólogo de la rama gruesa ascendente (el Na^+-K^+-$2Cl^-$), utiliza la energía originada por la bomba de Na^+ de la membrana basolateral, que es la que crea el gradiente electroquímico para el Na^+ (fig. 47-2 *C*). De este modo entra el Cl^- en la célula contra gradiente y sale después hacia el intersticio. Este cotransportador también llamado ENCC1 o TSC, ha sido clonado y muestra abundante homología estruc-

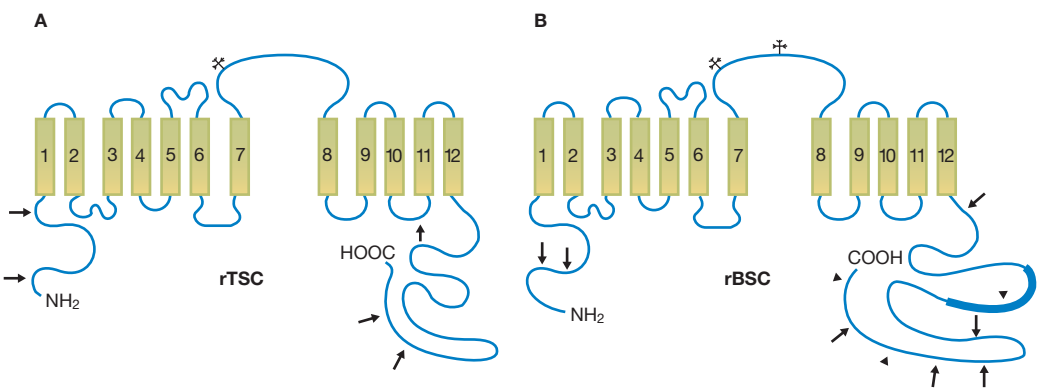


Figura 47-3. Modelos del cotransportador renal Na^+-Cl^- sensible a tiazidas *(A)* y del cotransportador renal Na^+-K^+-Cl^- sensible a bumetanida *(B)*. Obsérvense los 12 segmentos transmembrana de esta familia de proteínas y los sitios de fosforilación por PKA (▸) o PKC (→).

tural con el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$, si bien, como se verá más adelante, ambos son inhibidos por fármacos distintos (fig. 47-3).

Algunas de las células epiteliales del tubo contorneado distal y tubo colector (células principales) poseen en su membrana luminal canales de Na^+, compuestos por tres subunidades proteicas (α, β y γ) (v. cap. 3, I, A, 3.1), por los que el ion penetra a favor del gradiente electroquímico generado por la bomba de Na^+ de la membrana basolateral (fig. 47-2 D). Esto significa que la membrana es altamente permeable al Na^+, por lo que es despolarizada y crea una diferencia de potencial transepitelial con un valor negativo en la luz del túbulo. Este potencial transmembrana es la fuerza que atrae al K^+ intracelular y hace que este ion salga hacia la luz tubular a través de los canales de K^+. Por consiguiente, como se verá más adelante, los diuréticos que faciliten la llegada de Na^+ en grandes cantidades al túbulo contorneado distal y al tubo colector facilitarán la excreción de K^+ e H^+; en efecto, la mayor existencia de Na^+ aumenta la entrada de este ion en la célula y el grado de despolarización de la membrana luminal, con lo que se eleva la carga negativa en la luz tubular y la fuerza que arrastra al K^+ hacia ella.

Al mismo tiempo, las células del túbulo contorneado distal y del tubo colector poseen receptores de las hormonas mineralocorticoides, especialmente la aldosterona (v. cap. 52). El complejo hormona-receptor actúa sobre el núcleo y provoca la expresión de diversos productos génicos (proteínas inducidas por aldosterona o proteínas inducidas por la aldesterona [AIP]): *a)* síntesis, activación y redistribución de canales de Na^+, con lo que aumenta su número, existencia y actividad en la membrana luminal; *b)* activación de la ATPasa-Na^+/K^+, y *c)* incremento de la actividad mitocondrial con aumento de la formación de trifosfato de adonosina (ATP). Como consecuencia de estos efectos, aumenta la conductancia para el Na^+ en la membrana luminal y la actividad de la bomba de Na^+ en la basolateral, aumenta el transporte transepitelial de ClNa, la negatividad en la luz tubular y la consiguiente atracción del K^+ y del H^+ hacia ella.

La porción final del túbulo contorneado distal presenta un epitelio que, poco a poco, se va transformando en el tubo colector, el cual se caracteriza por su capacidad de ser modificado por la hormona antidiurética (ADH) (fig. 47-2 *D*). La ADH aumenta la permeabilidad de la membrana luminal al agua por un mecanismo que requiere la activación de receptores V_2, la estimulación de AMPc y la producción de canales de agua (acuosporinas, v. cap. 50). La orina, que llega hipotónica a este segmento, conforme avanza por el tubo colector hacia la médula renal encuentra un ambiente crecientemente hipertónico, creado por la actividad del segmento tubular de la rama ascendente del asa de Henle. Si existe ADH, el agua difundirá a favor de la concentración osmótica y la orina se irá haciendo hipertónica; si no hay ADH, la orina no podrá perder agua y saldrá hipotónica.

3. Clasificación y sitios de acción de los diuréticos

En la actualidad conocemos con ajustada precisión los mecanismos físicos y moleculares por los que actúan las diversas familias de diuréticos. Lógicamente, esos mecanismos moleculares se desarrollan en segmentos concretos de la nefrona; de ahí que una determinada acción molecular modifique el intercambio de agua y electrólitos con un *patrón* específico que corresponde a la función que dicho segmento desempeña en la producción de orina. Es decir, acciones específicas de los diuréticos originan un patrón específico de efectos diuréticos y electrolíticos. Esto permite ofrecer una clasificación de los diuréticos que combina el mecanismo con el patrón de la actividad diurética.

a) Diuréticos de asa: inhiben el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Comprenden a un conjunto heterogéneo de fármacos que, por su sitio y modo de acción, son los que tienen máxima eficacia diurética, con una fracción de eliminación de Na^+ que supera el 15%.

b) Diuréticos que actúan en la porción terminal del segmento diluyente cortical y primer segmento del túbulo contorneado distal, donde inhiben el cotransportador Na^+-Cl^-. Pertenecen a este grupo las tiazidas y sus derivados, y su eficacia diurética es moderada, con una fracción de eliminación de Na^+ de entre el 5 y el 10%.

c) Diuréticos que inhiben los canales de Na^+ en el último segmento del túbulo contorneado distal y primero del túbulo colector. Su eficacia diurética es escasa, con una fracción de eliminación de Na^+ inferior al 5%; no obstante, les caracteriza su capacidad de reducir la eliminación de K^+, por lo que también se denominan ahorradores de K^+.

d) Antagonistas de la aldosterona: actúan en los mismos segmentos que los anteriores pero bloquean selectivamente el receptor de la aldosterona, por lo que también ahorran K^+.

e) Diuréticos osmóticos: deben su actividad diurética a la acción osmótica que ejercen preferentemente en el asa de Henle y, en menor grado, en el túbulo contorneado proximal. La eficacia diurética puede ser elevada.

f) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: ejercen esta acción preferentemente en el túbulo contorneado proximal y, en menor grado, en el túbulo colector. Su eficacia diurética es escasa y facilitarán la eliminación de HCO_3^-.

II. DIURÉTICOS DE ASA: INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE NA^+-K^+-$2CL^-$

1. Características químicas

Así se denominan los diuréticos que actúan en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Conforman un grupo químicamente heterogéneo (fig. 47-4):

a) Sulfamoilbenzoatos: **furosemida, bumetanida, piretanida, azosemida.**
b) Sulfonilureas: **torasemida.**
c) Ácido fenoxiacético: **ácido etacrínico.**
d) Otros: **etozolina, muzolimina.**

En España se utilizan la furosemida, la bumetanida, la piretanida y la torasemida.

2. Sitio y mecanismo de acción

Son los diuréticos que, en general, producen la diuresis más copiosa aunque de breve duración. Actúan desde la luz tubular de la nefrona donde llegan después de haber sido se-

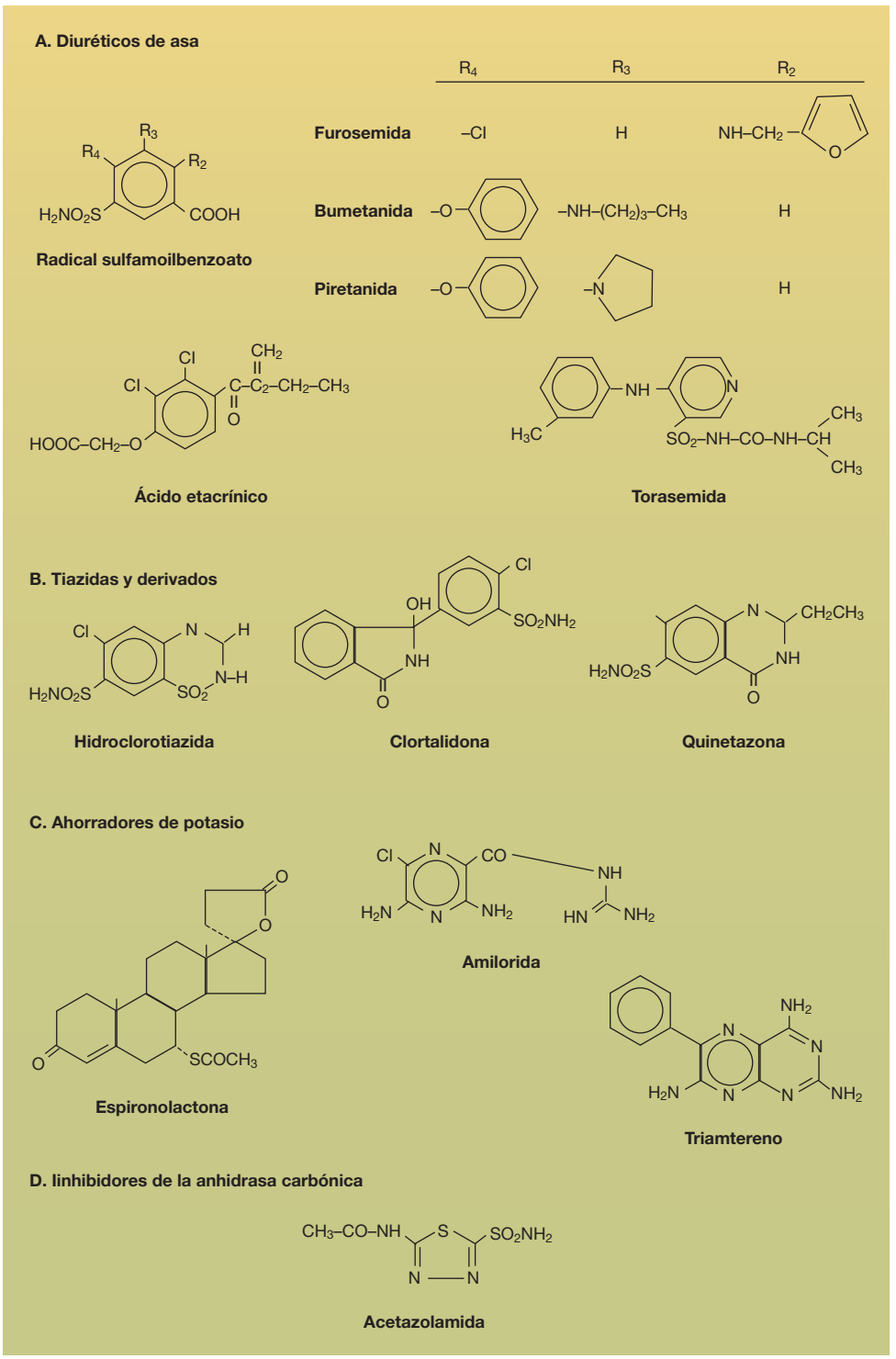


Figura 47-4. Estructura de los principales diuréticos.

cretados en el túbulo contorneado proximal por el sistema de transporte activo para ácidos orgánicos, o por difusión pasiva si poseen elevada liposolubilidad (bumetanida y muzolimina).

El sitio principal de acción es el segmento diluyente medular y cortical, y concretamente la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde se fijan y bloquean de

manera selectiva al cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ situado en la membrana luminal de dicho segmento, cuya función y mecanismo de actuación se han explicado en el apartado I, 2.2. Es posible que los fármacos se unan al sitio del cotransportador al que se fija el Cl^-. Al inhibir el transporte de estos iones, inhiben también la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} porque suprimen la diferencia de potencial transepitelial que normalmente constituye la principal fuerza que promueve esta reabsorción.

La inhibición de la reabsorción de Na^+ y Cl^- en este sitio concreto tiene importantes consecuencias diuréticas, ya que, normalmente, en este segmento grueso se absorbe alrededor del 25% del Na^+ filtrado. Por consiguiente, la inhibición del transporte hace llegar al túbulo contorneado distal y tubo colector abundante sal y agua, que son incapaces de ser reabsorbidas y, por tanto, son excretadas; de ahí que el índice de excreción de Na^+ y Cl^- pueda llegar a ser de hasta el 25%. A su vez, el aumento de Na^+ que llega al túbulo distal favorece su intercambio con el K^+, por lo que estos diuréticos frecuentemente incrementan la eliminación urinaria de K^+. Además, la inhibición de la reabsorción de NaCl en esta localización perturba un mecanismo crítico que fisiológicamente contribuye a la creación del ambiente hipertónico que caracteriza al intersticio medular renal; en consecuencia, los diuréticos del asa impiden que el riñón concentre la orina en condiciones de hidropenia. Y como la parte gruesa de la rama ascendente forma parte segmento diluyente, los diuréticos inhibidores de este cotransportador alterarán también la capacidad de diluir orina en situación de diuresis acuosa.

A esta acción fundamental, algunos de ellos (p. ej., la furosemida) suman una acción inhibidora de la anhidrasa carbónica que facilita la eliminación urinaria de HCO_3 y de fosfatos. Además de la acción directa inhibidora del transporte de sal, estos diuréticos modifican el tono de los vasos *intrarrenales,* provocando cambios regionales en el flujo sanguíneo que puede repercutir sobre el propio trasiego de iones y de agua a lo largo de la nefrona. La dilatación de la arteriola renal, por ejemplo, conlleva un aumento de la presión hidrostática en los *vasa recta* y, por lo tanto, una disminución en la reabsorción tubular neta de Na^+ y agua, con la correspondiente saluresis. Estos cambios de flujo al parecer son secundarios a la acción de los diuréticos sobre las *prostaglandinas* intrarrenales; varios de ellos estimulan la síntesis de algunas prostaglandinas intrarrenales, cuya función vasodilatadora dentro del riñón se ha expuesto en los capítulos 21 y 23, e inhiben parcialmente su catabolismo. En determinadas circunstancias se ha comprobado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la síntesis de prostaglandinas, antagonizan parcialmente la acción diurética de la furosemida y sus congéneres, y se piensa que pueda ser a través de la inhibición de esta actividad vascular. Los diuréticos de asa estimulan la producción de renina; en parte es una acción directa, en parte es consecuencia del aumento de producción de prostaglandinas y en parte puede deberse a la contracción del volumen extracelular.

La acción sobre la filtración glomerular es variable, ya que si la vasodilatación favorece su aumento, el incremento de la presión intratubular por aumento de líquido contrarresta la presión hidrostática del glomérulo.

3. Consecuencias electrolíticas

Provocan un rápido e intenso incremento en la eliminación urinaria de Cl^- y Na^+. Aumentan también la eliminación de K^+ porque, al aumentar la carga de Na^+ que llega al túbulo distal, se incrementa el intercambio con K^+ a ese nivel (v. apartado I, 2.3). La estimulación de la secreción de renina produce también aumento de la actividad de la aldosterona, lo cual facilita la eliminación de K^+. La pérdida de K^+, sin embargo, es inferior a la que producen las tiazidas para una acción natriurética determinada. Para algunos autores, la torasemida pierde menos K^+ que la furosemida para una misma actividad natriurética.

Aumentan también la eliminación de calcio y magnesio, que, en el caso de la furosemida, llega a ser en un grado superior a la magnitud de su acción salurética. Este efecto se debe a la inhibición de su reabsorción en el segmento grueso de la rama ascendente, donde, en condiciones normales, se reabsorbe el 65% del magnesio filtrado mediante un proceso asociado al transporte de cloro. En cuanto al bicarbonato, el ácido etacrínico no lo modifica, pero la furosemida y congéneres aumentan su eliminación urinaria, quizá como consecuencia de su ligera inhibición de la anhidrasa carbónica.

La diuresis no es modificada por cambios del pH sanguíneo, pero puede serlo por factores patológicos que perturben la llegada de los fármacos a la luz tubular o por otros que contrarresten la acción salurética.

La respuesta a los diuréticos de asa disminuye con el tiempo, y en este proceso se distinguen dos fases. La primera aparece incluso durante la respuesta aguda y se denomina *fase de rebote* o *de freno,* en ella se aprecia una disminución en el aclaramiento de agua y de sodio (pero no en el de potasio y magnesio), que puede caer por debajo del valor control pasado el efecto diurético de las primeras horas. No hay explicaciones precisas sobre este mecanismo, aunque se piensa en la posibilidad de que aumente de forma compensatoria la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal, o en el túbulo distal, o exista una desensibilización de los receptores de los diuréticos en el asa de Henle. La fase crónica se aprecia en los pacientes que toman los diuréticos durante períodos prolongados. Puede deberse a una hipertrofia del epitelio del túbulo distal con incremento de su función reabsortiva de sodio, de ahí que la pérdida de respuesta pueda ser vencida mediante la adición de tiazidas que actúan en este segmento de la nefrona (v. apartado III).

La bumetanida es unas 40 veces más potente que la furosemida y la piretanida unas 4-6 veces, pero su eficacia es similar. La torasemida es al menos dos veces más potente que la furosemida y presenta una duración de acción algo más prolongada (tabla 47-1), lo que permite administrarla una vez al día. No presenta una fase de rebote tan marcada como la furosemida. Es posible que un paciente que presente resistencia a alguno de estos diuréticos sea sensible a otro.

4. Otros efectos farmacológicos

A dosis altas producen dilatación venosa, con lo que reducen la precarga; este efecto aparece antes que la acción diuré-

Tabla 47-1. Características farmacocinéticas de los diuréticos de asa

	Biodisponibilidad (%)	$t_{máx}$ (h)	V_d (L/kg)	Cl (mL/kg/min)	Eliminación urinaria (% dosis)	$t_{1/2}$ (h)
Furosemida	11-90	1-5	0,07-0,35	1,5-4,4	49-94	0,3-3,4
Bumetanida	59-89	0,5-2	0,14-0,28	1,8-3,8	36-69	0,3-1,5
Piretanida	80	0,5-1	0,24-0,27	2,8-3,8	51	0,6-1,5
Torasemida	79-91	1	0,09-0,31	0,3-1,1	22-34	0,8-6
Ácido etacrínico	> 90				60	0,5-1

De Brater DC, 1991.

tica y puede ser utilizado en el tratamiento del edema agudo de pulmón. En tratamiento crónico producen, al igual que otros diuréticos, una reducción ligera de la presión arterial (v. cap. 39).

Aunque en menor grado que las tiazidas, pueden aumentar los niveles de ácido úrico y glucosa en sangre. La acción sobre el transporte tubular de ácido úrico es compleja. En fase aguda pueden facilitar la excreción de ácido úrico, pero en administración crónica la reducen, pudiendo ocasionar hiperuricemia. Esto puede deberse a que incrementan su transporte reabsortivo en el túbulo proximal como consecuencia de la depleción de volumen, o a que compiten con el ácido úrico a la altura de su mecanismo secretor de ácidos orgánicos, con lo que reducen su secreción. A dosis elevadas pueden producir una rápida acción uricosúrica, como consecuencia de la inhibición de la reabsorción, seguida de hiperuricemia. La indacrinona, en cambio, tiene una acción uricosúrica marcada y prolongada, especialmente su enantiómero dextrógiro.

5. Características farmacocinéticas

La acción diurética resulta de la acción del fármaco en el túbulo renal; por lo tanto, es función de la concentración que alcanza en la luz tubular, la cual depende, a su vez, de la dosis y del tiempo necesario para hacer llegar el diurético hasta su sitio de acción. Se absorben bien por vía oral: la biodisponibilidad de la furosemida es del 50% y la de la bumetanida, del 90-95%. Inician su acción, por vía oral, a los 10-30 min y alcanzan el efecto máximo a los 20-40 min con una duración de 4-6 h (tabla 47-1). Por vía intravenosa, el comienzo de la acción se aprecia en 2-5 min, pero esta ventaja es útil sólo en circunstancias muy urgentes, como el edema agudo de pulmón. Es dudoso que por vía intravenosa pueda conseguirse un efecto de mayor intensidad que el obtenido con dosis similares por vía oral, mientras que la ototoxicidad es más frecuente por vía intravenosa; es por esto que la vía oral se considera la de elección (tabla 47-2).

Tabla 47-2. Curso de la diuresis generada por diversos diuréticos y dosificación

Fármaco	Vía	Comienzo	Máximo	Duración	Dosis
Diuréticos de asa					
Furosemida	IV	5 min	30 min	2 h	20-120 mg
	Vía oral	30 min	1-2 h	6-8 h	20-160 mg, 1-2 veces al día
Bumetanida	IV	5 min	30-45 min	2 h	0,5-1 mg
	Vía oral	0,5-1 h	1-2 h	4-6 h	0,5-2 mg al día
Torasemida	IV	5 min	15-30 min	12-16 h	20-100 mg
	Vía oral	30 min	1 h	12-16 h	20-100 mg al día
Tiazidas y derivados					
Clortalidona	Vía oral	2 h	2-6 h	24-72 h	50-100 mg al día
Hidroclorotiazida	Vía oral	2 h	4-6 h	6-12 h	25-50 mg al día
Metolazona	Vía oral	1 h	2 h	12-24 h	5-10 mg al día
Ahorradores de K^+					
Amilorida	Vía oral	2 h	3-4 h	24 h	5-10 mg al día
Triamtereno	Vía oral	2-4 h	2 h	7-9 h	100 mg, 2 veces al día
Espironolactona	Vía oral	1-2 días	2-3 días	3 días	25-200 mg al día
Eplerenona	Vía oral	1 día			25-50 mg al día

IV: vía intravenosa.

Todos ellos se unen intensamente a las proteínas plasmásticas (> 95%), por lo que son filtrados en el glomérulo en escasa cantidad; en cambio, son segregados por transporte activo en el túbulo proximal, mecanismo que puede ser bloqueado por la probenecida y otros fármacos que utilicen ese transporte. La bumetanida pasa al líquido tubular también por difusión, debido a su elevada liposolubilidad. La eliminación de los diuréticos de asa es variable. Todos ellos son excretados parcialmente por la orina en forma activa (tabla 47-1) y, en parte, son también metabolizados. La furosemida sufre glucuronidación, con posible acumulación en caso de uremia; la bumetanida y la torasemida son metabolizadas por sistemas de oxidación dependientes del citocromo P450.

6. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas derivan de la propia acción diurética, y su incidencia y gravedad dependen de la intensidad del tratamiento y de la propia enfermedad base del paciente. Destacan la hipopotasemia y la alcalosis hipoclorémica, la hipovolemia y la retracción del volumen extracelular, la hiponatremia de dilución cuando la administración es mantenida y la hipomagnesemia; ésta puede ser suficientemente grave para producir, al igual que la hipopotasemia, alteraciones del ritmo cardíaco y agravamiento de la toxicidad digitálica.

La hipopotasemia es más frecuente cuando se utilizan dosis altas y mantenidas, como en el tratamiento de edemas refractarios, y aparece con más facilidad si existe una ingesta inadecuada de potasio (anorexia y restricciones dietéticas, en los ancianos) o una pérdida excesiva del ion por causa gastrointestinal (vómitos, diarrea, íleo paralítico y abuso de laxantes), renal (hiperaldosteronismo secundario y alcalosis) o iatrógena (corticoides). La hipopotasemia se observa en el 30-35% de los pacientes; aunque suele ser asintomática, puede resultar peligrosa en los pacientes tratados con digital, ya que aumenta la toxicidad digitálica (v. cap. 35, II), o en los cirróticos, en los que puede facilitar la aparición de encefalopatía hepática. Cuando el potasio es inferior a 3,5 mEq/L, pueden aparecer síntomas leves en forma de debilidad, fatiga, calambres (que también pueden deberse a hipovolemia), síntomas moderados, como somnolencia, confusión anorexia, náuseas, íleo paralítico y alteraciones electrocardiográficas o síntomas graves en forma de arritmias.

Se puede prevenir la hipopotasemia de varias maneras: *a)* utilizando las menores dosis posible; *b)* haciendo un tratamiento intermitente (p. ej., 2 días sí y 2 no, o 5 días sí y 2 no); *c)* aumentando el potasio de la dieta con zumos de naranja o plátano o frutos secos, aunque este método es poco eficaz si hay alcalosis; *d)* administrando potasio por vía oral, preferentemente ClK para corregir al mismo tiempo la alcalosis, ya que en este caso el citrato y el gluconato resultan poco eficaces, y *e)* asociando diuréticos ahorradores de potasio, en particular en los pacientes edematosos en los que se utilizan dosis altas, en los cardíacos tratados con digitálicos y en los cirróticos.

Una vez instaurada la hipopotasemia, su tratamiento dependerá de que exista o no alcalosis. Si ésta existe y no hay depleción de potasio, basta con corregir la alcalosis.

Si hay depleción potásica puede administrarse ClK por vía oral o intravenosa, asociado, si es necesario, a un ahorrador de potasio. Cuando hay acidosis, se utiliza ClK por vía intravenosa a dosis a veces muy altas, pero nunca rápidas para evitar el riesgo de fibrilación; también pueden emplearse sales alcalinas de K, pero no los ahorradores de potasio, ya que agravan la acidosis.

La hiponatremia dilucional, que cursa con edema, se origina por un equilibrio positivo de agua que diluye el sodio, incluso si se halla en exceso. Deben suprimirse los diuréticos, excepto los inhibidores de la anhidrasa carbónica, la aminofilina o el manitol, restringir la ingesta de agua a menos de 600 mL/día y, aunque menos importante, la ingesta de sodio.

Puede producirse hiperuricemia hasta en el 40% de los pacientes, por modificar el transporte de ácido úrico en el túbulo, pero suele ser asintomática; en pacientes con gota puede asociarse alopurinol o probenecida (v. cap. 57) o un diurético uricosúrico como la indacrinona. También puede aparecer hiperglucemia, de menor intensidad que con las tiazidas.

La ototoxicidad es una complicación que ocurría con mayor frecuencia con el ácido etacrínico, fármaco que en el momento actual se utiliza muy poco (ya no se comercializa en España). La furosemida y demás diuréticos de asa también la pueden ocasionar a dosis elevadas, en general administradas por vía parenteral, o en pacientes con insuficiencia renal. Consiste en la pérdida de la audición y la aparición de vértigo, y se debe a una lesión directa o indirecta de las células ciliares; es posible que modifiquen las condiciones de secreción o reabsorción de los líquidos linfáticos. La ototoxicidad es claramente potenciada por la asociación con los antibióticos aminoglucósidos.

También pueden provocar molestias gastrointestinales, en forma de intolerancia gástrica, reacciones alérgicas, calambres musculares (más relacionados con alteraciones electrolíticas).

Las *interacciones* con otros fármacos pueden ser numerosas en razón de su propio mecanismo. Destacan las siguientes: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (en especial la indometazina) reducen la actividad diurética por interferir en la acción de las prostaglandinas; los aminoglucósidos aumentan la ototoxicidad; en asociación con digital es mayor el riesgo de producción de arritmias y potencian la actividad de otros antihipertensores.

7. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VII. Las dosis más habituales se indican en la tabla 47-2.

III. BENZOTIADIAZINAS: INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE NA^+-CL^-

1. Características químicas

En el intento de obtener moléculas sulfamídicas con mayor actividad inhibidora sobre la anhidrasa carbónica, se

consiguió la clorotiazida que, produciendo menor inhibición de la anhidrasa carbónica, mejoraba la actividad diurética de los inhibidores de esta enzima. La clorotiazida es una benzotiadiazina a partir de la cual se desarrollan las hidrotiazidas, pero a todas ellas se las suele denominar *tiazidas*. Tienen un radical halógeno en posición 6 y un grupo sulfamoilo en posición 7, y diversos radicales en posiciones 2 y 3 (fig. 47-4). Las principales tiazidas se indican en la tabla 47-3.

2. Sitio y mecanismo de acción

Las tiazidas y fármacos afines actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal, donde se fijan de forma selectiva. Allí inhiben el cotransportador Na^+-Cl^- de la membrana luminal (fig. 47-2 *C*), interfiriendo de esta manera en la corriente iónica de Na^+ y de Cl^-. Puesto que las tiazidas actúan en el segmento diluyente cortical, la inhibición de la reabsorción de sal a ese nivel reducirá la capacidad del riñón para excretar orina diluida durante la diuresis acuosa, pero como ese segmento no interviene en la producción de ambiente hipertónico del intersticio, las tiazidas no modifican la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de hidropenia. No modifican el gradiente osmótico medulocortical.

Como poseen también cierta capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica, es posible que actúen adicionalmente en el túbulo proximal. Este efecto no tiene repercusión global en la acción diurética, pero explica el hecho de que exista una menor disponibilidad de H^+ en el túbulo distal para ser intercambiados con el Na^+, y tenga que ser compensada con un mayor intercambio con K^+. El hecho de que la xipamida mantenga su eficacia diurética si hay insuficiencia renal, la diferencia parcialmente de las demás tiazidas y la aproxima a los diuréticos de asa.

Como no incrementan el flujo renal, el aumento de presión intratubular secundario a la inhibición de reabsorción de agua hace caer la presión de filtración en el glomérulo, lo que en ocasiones lleva a aumentar la urea en sangre.

3. Consecuencias hidroelectrolíticas

Aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+, Cl^- y agua elevándose la fracción de eliminación de Na^+ entre el 5 y el 10%. La eficacia es similar para todas las tiazidas, si bien su potencia y el curso temporal de la acción varían considerablemente; incluso en algunos casos, como la xipamida, la eficacia puede aproximarse a la de los diuréticos de asa. Aumentan notablemente la eliminación de K^+ porque, al incrementar la carga de Na^+ en el túbulo distal, aumenta su posibilidad de intercambio con K^+, máxime en condiciones en que hay menos H^+ disponibles, como antes se ha indicado (v. apartado I, 2.3). Eleva ligeramente la eliminación de HCO_3^- como consecuencia de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

A diferencia de los diuréticos de asa, reducen la eliminación urinaria de Ca^{2+} por un mecanismo no bien conocido.

Tabla 47-3. Propiedades diuréticas de las principales benzotiadiazinas y sus variantes heterocíclicos

Diurético	Duración de la acción (h)	Dosis oral diaria	
		Adultos (mg)	Niños (mg/kg)
De acción corta			
Benzotiazida	6-12	50-100	1-4, en 3 dosis
Clorotiazida	6-12	500-2.000	22, en 2 dosis 6 meses: 33, en 2 dosis
Hidroclorotiazida	6-12	25-100	2, en 2 dosis 6 meses: hasta 3, en 2 dosis
De acción intermedia			
Bendroflumetiazida	8-16	2,5-15	Inicial: hasta 0,4, en 2 dosis
Ciclopentiazida	8-16	0,5-2	Inicial: 1
Ciclotiazida	18-24	1-2	
Clopamida	18-24	10-60	Inicial: 0,02-0,04
Hidroflumetiazida	18-24	25-200	Mantenimiento: 0,05-0,1, en 1 dosis
Indapamida	24-36	2,5-5	
Quinetazona	18-24	50-200	
Xipamida	12-20	40-80	
De acción prolongada			
Clortalidona	24-72	25-200[a]	2, tres veces a la semana
Metolazona	24-48	2,5-20[a]	

[a] Pueden administrarse cada 2 o 3 días.

En cambio, tras administración crónica facilitan la pérdida de Mg^{2+} provocando hipomagnesemia. En administración crónica reducen la eliminación de ácido úrico, al igual que los diuréticos de asa, por inhibir la secreción activa en el tubo contorneado proximal.

4. Otros efectos farmacológicos

Destaca la acción hipotensora, que se explica ampliamente en el capítulo 39. Inhiben la secreción tubular activa de ácido úrico en el túbulo contorneado proximal, produciendo hiperuricemia. Reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden causar hiperglucemia y agravar una diabetes. El mecanismo no es bien conocido, pero puede ser consecuencia de una reducción en la secreción de insulina en el páncreas o del bloqueo parcial en la utilización de la glucosa.

5. Características farmacocinéticas

Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 95%; la insuficiencia cardíaca puede reducir la velocidad de absorción. La unión a proteínas es variable: en general se unen en el 85-95%, pero la hidroclorotiazida lo hace en el 40% y, en cambio, se acumula en los hematíes donde alcanza una concentración 3,5 veces mayor que la del plasma. Aunque todas son excretadas por transporte activo de ácidos orgánicos en el túbulo proximal (condición indispensable para actuar), lo hacen en proporciones muy variables; este transporte es inhibido por la probenecida, y ellas a su vez compiten con la secreción de ácido úrico. Es también muy variable la cantidad que se metaboliza y que se elimina por vías extrarrenales.

La semivida de eliminación oscila de una tiazida a otra; por ejemplo, es de 3 h para la bendroflumetiazida, de 8-10 h (fase β) para la hidroflumetiazida en personas sanas y de 10 h en cardíacos, de 7 h para la xipamida, de 26 h para la politiazida y de 40-65 h para la clortalidona. En la tabla 47-3 se exponen los datos prácticos de utilización en función de sus peculiaridades cinéticas.

6. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de ellas derivan de su acción renal: hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia. Las más frecuentes y peligrosas son la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, que pueden ser intensas y provocar descompensaciones. Sus características, complicaciones y tratamiento ya se han descrito (v. apartado II, 7).

En ocasiones producen reacciones alérgicas, la mayoría de escasa intensidad (reacciones cutáneas), pero algunas pueden ser graves (anemia hemolítica, pancreatitis, ictericia colestásica y trombocitopenia). Las reacciones alérgicas pueden ser cruzadas con las de la furosemida y la bumetanida por su semejanza química, pero no con las de otros diuréticos como el ácido etacrínico o la clortalidona. En las embarazadas pueden agravar la miopía.

Pueden reducir la tolerancia a la glucosa y desenmascarar una diabetes mellitus latente, quizá porque reduzcan la secreción de insulina y alteren el metabolismo de la glucosa. Pueden elevar los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de colesterol total.

La anfotericina B y los corticoides incrementan el riesgo de hipopotasemia, y la reducción de K^+ incrementa la toxicidad arritmogénica de los fármacos digitálicos, así como la capacidad de la quinidina para inducir ciertas arritmias cardíacas *(torsades de pointes)*.

7. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VII. Las dosis diarias medias y las características diuréticas de las tiazidas se indican en las tablas 47-2 y 47-3.

IV. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de Na^+ por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y, de este modo, disminuyen la eliminación de K^+. La acción diurética es escasa, ya que el aumento de la fracción de eliminación de Na^+ que provocan no supera el 5%, pero esta acción diurética puede ser mayor cuando existe hiperactividad del túbulo distal por hiperaldosteronismo primario, o secundario a la acción de los diuréticos de asa. Su valor reside, sobre todo, en su capacidad de interferir en los procesos de pérdida de K^+.

Existen dos clases de ahorradores de potasio: los inhibidores de la aldosterona y los inhibidores de los canales de Na^+ en el epitelio renal (fig. 47-4).

1. Inhibidores de la aldosterona

1.1. Naturaleza y mecanismo de acción

La espironolactona posee una estructura esteroide similar a la de la aldosterona, con un anillo lactónico y un radical tioacetilo en posición 7. El canreonato de potasio es la sal potásica de un derivado γ-hidroxiácido de la canrenona, la cual es, a su vez, un metabolito de la espironolactona que ha perdido el radical tioacetilo. La potencia del canrenoato es inferior a la de la espironolactona (0,30-1 para dosis única y 0,68-1 para dosis repetidas), pero al ser una sal hidrosoluble permite su administración intravenosa. La eplerenona es otro esteroide con anillo lactónico pero el radical tioaceti-

lo ha sido sustituido por un radical carboxílico, y posee un grupo epóxido en posición 9,11.

Los antagonistas de la aldosterona son los únicos diuréticos que no necesitan estar presentes en la luz del túbulo renal para ejercer su acción. Inhiben de manera competitiva, estereoespecífica y reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico, que se encuentra en el citoplasma de sus células, las células epiteliales del túbulo distal.

En consecuencia, impiden que el complejo aldosterona-receptor se una a los elementos de respuesta a la hormona, presentes en el ADN, y regule la expresión de los múltiples productos génicos denominados proteínas inducidas por la aldosterona (AIP). De este modo los antagonistas impiden la activación de canales de Na^+ y de bombas de Na^+ preexistentes en la membrana celular, así como su reciclaje entre citosol y membrana, y la activación de las enzimas implicadas en la producción de ATP mitocondrial. De este modo, los antagonistas interfieren la reabsorción de Na^+ y la salida de K^+, un efecto similar al que ejercen los inhibidores directos del canal de Na^+; pero, a diferencia de éstos, los antagonistas de la aldosterona requieren la presencia de la hormona para ser activos y, además, su efecto será tanto mayor cuanto mayores sean los niveles de aldosterona endógena.

La espironolactona muestra cierta afinidad por receptores androgénicos y gestasgénicos en los que también ejercerá su acción antagonista. La eplerenona, en cambio, carece de afinidad por estos receptores debido a la presencia del epóxido 9,11.

Se ha propuesto que adiconalmente, la eplerenona reduce la acción proapoptótica de la aldosterona en las células miocárdicas.

1.2. Características farmacocinéticas

La espironolactona en forma micronizada por vía oral presenta una biodisponibilidad del 90 % con un $t_{máx}$ de 3 h. Se fija a proteínas en el 90% y su V_d es de 0,05 L/kg. Parte se metaboliza en canrenona, a la que debe el 33-75% de la actividad biológica antialdosterónica; el resto de la actividad se debe a otros metabolitos que mantienen el radical 7-tioacetilo. La semivida de la canrenona es de 10 a 22 h, dependiente de la dosis. La canrenona se convierte en ácido canrenoico, que es conjugado y se elimina por orina y bilis. La eplerenona posee buena biodisponibilidad por vía oral y alcanza niveles estables en 2 días. Se une a proteínas plasmáticas en un 50% y su semivida de eliminación es de 3-5 h. Es metabolizada por CYP3A4.

La espironolactona tarda en actuar 1-2 días, debido al tiempo necesario para que se agoten previamente las proteínas generadas por la aldosterona.

1.3. Reacciones adversas

La más frecuente es la hiperpotasemia que, aunque menos frecuente que la hipopotasemia, puede tener consecuencias más graves y difíciles de tratar. Aparece con mayor frecuencia en el anciano, en el paciente con insuficiencia renal o cuando se asocian suplementos de K^+ o fármacos que tienden a retener K^+ como son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Más de 6 mEq/L pueden originar alteraciones neuromusculares (parálisis, disartria y debilidad), respiratorias (paro respiratorio), circulatorias (hipotensión, arritmias y paro cardíaco), gastrointestinales (íleo, náuseas y vómitos, y dolor abdominal) y renales (oliguria y síndrome urémico). El tratamiento se basa en la administración de: *a)* bicarbonato, glucosa e insulina, para favorecer la entrada del K^+ en las células; *b)* calcio y solución salina hipertónica para evitar la cardiotoxicidad; *c)* resinas y diálisis para acelerar la eliminación del potasio, y *d)* marcapasos para evitar el paro cardíaco.

En tratamiento crónico la espironolactona puede provocar ginecomastia, impotencia y otros signos de feminización en hombres, y alteraciones menstruales en mujeres por competir con la fijación de la dihidroxitestosterona o de la progesterona a sus receptores tisulares (v. cap. 51, VII, 3); también se han descrito a dosis altas alteraciones mentales y gastrointestinales (incluida la úlcera péptica) y erupciones dérmicas. No se descarta todavía la posibilidad de que pueda producir crecimiento hiperplásico en algunos tejidos (p. ej., la mama) tras tratamientos prolongados.

La eplerenona puede producir hiperpotasemia y molestias gastrointestinales. Los fármacos inhibidores de CYP3A4 pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas, y viceversa.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La aplicación como diuréticos se explica en el apartado VII. Las características diuréticas se indican en la tabla 47-2. La eplerenona se utiliza especialmente en la insuficiencia cardíaca.

2. Inhibidores de canales de Na^+ del epitelio renal

2.1. Naturaleza, sitio y mecanismo de acción

Son dos los productos, ambos bases orgánicas: el **triamtereno** y la **amilorida.** El triamtereno deriva de las pteridinas, por lo que tiene débil actividad antifólica; la amilorida es un derivado pirazínico con un radical guanidínico (fig. 47-4). Al pH del plasma ambos se encuentran parcialmente ionizados como cationes.

Ambos productos actúan en el tubo contorneado distal y comienzo del colector desde la superficie luminal, si bien se conoce mejor el mecanismo molecular de la amilorida que el del triamtereno. La amilorida bloquea los canales de Na^+ que se encuentran en la membrana luminal de las células principales, por donde penetra el ion a favor del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na^+ situada en la membrana basolateral (fig. 47-2 D). Este bloqueo puede ser

competitivo o no competitivo según la concentración del fármaco. El bloqueo del canal hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice; en consecuencia, se pierde la carga negativa intraluminal que hacía salir a los cationes K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. Así pues, estos diuréticos inhiben la reabsorción de Na^+ en grado muy moderado (no más del 2% de la carga filtrada), y reducen la secreción del K^+. Como se comprende, la acción de estos compuestos es independiente de la actividad de la aldosterona. En consecuencia, provocan una moderada saluresis, reducen la eliminación de K^+ y elevan el pH urinario.

Existen también estos canales de Na^+ sensibles a la amilorida en las células de la mucosa bronquial (v. cap. 3, I, A, 3.1). En la fibrosis quística hay un defecto genético asociado al gen *CFTR* por el que aparece una reducción del transporte de Cl^- regulado por AMPc junto con un incremento de la reabsorción de Na^+ que promueve la absorción excesiva de agua de la luz bronquial. La aplicación de amilorida por aerosol ha conseguido en algunos casos reducir la reabsorción de agua y mejorar la hidratación de la mucosa en pacientes con fibrosis quística (v. cap. 42).

2.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad del triamtereno es superior a la de la amilorida, alcanzándose antes también el efecto máximo (alrededor de 2 h en lugar de 6 h). El triamtereno se une a proteínas en el 50-55% y se metaboliza con rapidez por parahidroxilación en el hígado, siendo su semivida de 2-4 h; el derivado p-hidroxilado se conjuga con un éster sulfato que mantiene la actividad biológica y se elimina por el riñón. Por ello, tanto la insuficiencia hepática como la renal prolongan la actividad de triamtereno. La amilorida se elimina por orina sin metabolizar; su semivida es de 6-9 h.

2.3. Reacciones adversas

La hiperpotasemia es la más importante, por lo que están contraindicados estos diuréticos en casos de insuficiencia renal u otras condiciones que presenten riesgo de producir retención de K^+, como es el caso de pacientes que toman IECA, AINE o suplementos de potasio. El triamtereno, debido a su estructura, podría comportarse como un débil antagonista del ácido fólico y desarrollar megaloblastosis.

Pueden ocasionar molestias gastrointestinales, alteraciones neurológicas (mareo y cefalea), dermatológicas y hematológicas.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis de triamtereno es de 100 mg, 1-3 veces al día, y la de amilorida, de 5-10 mg, una vez al día (tabla 47-2). La principal aplicación de estos diuréticos es potenciar la acción natriurética y antihipertensora de otros diuréticos (de asa y tiazidas), y contrarrestar su acción caliurética; por ello se administran en combinación con ellos cuando provocan pérdida de potasio, o cuando existe el riesgo de que la hipopotasemia ocasione un trastorno grave, como es el caso de la existencia de arritmias cardíacas o el paciente está tomando digital, cuya actividad arritmogénica aumenta en situación de hipopotasemia; o cuando el paciente presenta una condición que cursa con bajo potasio (síndrome nefrótico, diarrea, acidosis tubular renal e ingesta prolongada de anfotericina B o de corticoides).

Los resultados de la aplicación de amilorida en la fibrosis quística para mejorar la hidratación de las vías respiratorias han resultado hasta el momento contradictorios.

V. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

1. Naturaleza y mecanismo de acción

Se trata de sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes, que son filtradas en el glomérulo y no reabsorbidas (o sólo en forma parcial) en el resto de la nefrona. Las principales son: **manitol, urea, glicerina** e **isosorbida.** El manitol es una hexosa polihidroxilada formada de la reducción de la manosa; como su absorción intestinal es impredecible y se metaboliza abundantemente en el hígado, se administra por vía intravenosa.

Los agentes osmóticos pueden actuar en varios segmentos de la nefrona. En el *túbulo proximal,* por su actividad osmótica, retienen agua e impiden que acompañe al Na^+ en su reabsorción. Este hecho contribuye a que la concentración de Na^+ vaya cayendo a lo largo del recorrido, de forma que al final del túbulo proximal se origina un movimiento pasivo de salida de Na^+ desde el espacio peritubular hacia la luz del túbulo.

El sitio de mayor influencia, sin embargo, es el *asa de Henle*. Al extraer agua del compartimiento intracelular, los osmóticos expanden el volumen de líquido extracelular, reducen la viscosidad de la sangre e inhiben la secreción de renina. En consecuencia aumenta el flujo sanguíneo de la región medular, y ello contribuye a reducir la hipertonía medular necesaria para que el agua difunda en la rama fina descendente del asa, con lo cual disminuye también ahí la reabsorción de agua. En la rama ascendente, la dilución relativa del Na^+ evita que éste pueda difundir pasivamente en el segmento más bajo de la rama (la porción fina donde el Na^+ difunde pasivamente a favor de un gradiente de concentración). Por último, la existencia de manitol en el *tubo colector,* junto con la carencia de hipertonía medular, impide que el agua se reabsorba aun si existe ADH.

2. Consecuencias electrolíticas y reacciones adversas

Al permanecer más agua en el túbulo, se impide la formación de gradientes que facilitan la difusión pasiva de cier-

tos iones (Ca, P y Mg), así como ácido úrico y urea. Aumenta también algo la eliminación de K^+. La existencia de manitol en el líquido extracelular estimula la salida del agua intracelular, provocando una expansión pasajera del volumen plasmático y del extracelular y una reducción del espacio intracelular. Esto puede producir hiperosmolaridad con hiponatremia por dilución, si la función renal es insuficiente. En estas circunstancias existe el peligro de congestión y edema pulmonar, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca.

Debe vigilarse cuidadosamente la osmolaridad del plasma y de la orina, así como la concentración de Na^+ en plasma y orina, para evitar situaciones de hipernatremia o hiponatremia y cambios excesivos del espacio extracelular. En ocasiones producen cefalea, náuseas y vómitos.

3. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VII.

VI. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Son derivados sulfamídicos que inhiben la anhidrasa carbónica que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Los más conocidos son la **acetazolamida** y la **diclorfenamida.** En aplicación directa ocular se utilizan la **brinzolamida** y la **dorzolamida.**

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben ambas formas de la enzima, tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplásmica, suprimiendo casi por completo la reabsorción de $NaHCO_3$ en el túbulo proximal (v. mecanismos en I, 2.1). De este modo, aumenta la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na^+ y Cl^- que llegarán en gran proporción al asa de Henle. En esta localización, sin embargo, se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, por lo que, en parte, se compensa la acción del diurético; ésta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na^+ eliminada, sea moderada (no más del 5%). En cambio, la fracción de K^+ que se elimina alcanza el 70%, debido a la mayor existencia de Na^+ que llega al túbulo distal. La alcalinización de la orina provoca acidosis, que reduce la eficacia de las dosis siguientes del diurético.

También actúan en otros procesos de secreción en los que interviene el transporte de HCO_3^- y H^+ favorecido por la acción de la anhidrasa carbónica; el más destacado es el de producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo, en cuyos cuerpos ciliares actúa la isoforma II de la enzima. Los inhibidores reducen esta producción, por lo que se emplean en el tratamiento del glaucoma. La acidosis que produce puede ser causa de estimulación del centro respiratorio y, quizá, de una acción anticonvulsivante muy moderada.

Pueden ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalciuria con producción de cálculos renales, hipopotasemia intensa y reacciones de hipersensibilidad. En aplicación tópica ocular, la brinzolamida y la dorzolamida pueden ocasionar modificaciones del gusto y reacciones locales oculares.

Sus aplicaciones se indican en el apartado VII.

VII. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Insuficiencia cardíaca congestiva

En la insuficiencia cardíaca *aguda,* los diuréticos reducen la presión y el volumen diastólico ventriculares (precarga), disminuyendo la congestión. Su efecto sobre el gasto cardíaco depende de la presión de llenado (v. cap. 35): si ésta se mantiene, el volumen minuto no se modifica, pero si la reducción de la precarga es excesiva, el volumen minuto disminuye. El inconveniente de los diuréticos en el tratamiento agudo de la insuficiencia cardíaca es la variabilidad de la respuesta, ya que mientras en unos pacientes se aprecia una clara disminución de la precarga a los 15 min de administrar la furosemida por vía intravenosa, otros requieren dosis repetidas. Asimismo, la acción de los diuréticos es similar a la de los vasodilatadores venosos (v. cap. 36) y ambas acciones pueden sumarse, lo que hace que la utilización de los vasodilatadores sea peligrosa cuando la presión capilar pulmonar se ha normalizado con diuréticos.

En la insuficiencia cardíaca *crónica* moderada es cada vez más frecuente intentar controlar al paciente con un diurético —en particular si está en ritmo sinusal— y sólo añadir un digitálico o un vasodilatador si la respuesta no es adecuada (v. cap. 36). Pueden utilizarse de forma indistinta diuréticos de acción moderada, como las tiazidas (v. dosis en la tabla 47-3) o dosis bajas de diuréticos del asa (v. dosis en la tabla 47-1) por vía oral; estas dosis se duplican sucesivamente y se dan de modo fraccionado. Los principales problemas que deben tenerse en cuenta son: *a)* el riesgo de hipopotasemia e hipomagnesemia, que facilitan la aparición de arritmias digitálicas y que se evitan asociando complementos de potasio y de magnesio, en su caso (v. apartado II, 6), y *b)* el desarrollo de hiperaldosteronismo secundario, facilitado por la propia insuficiencia cardíaca y por la acción del diurético; este hiperaldosteronismo, además de agravar la hipopotasemia, reduce la eficacia del diurético, pero se evita o corrige con espironolactona.

Cuando la insuficiencia cardíaca es más *grave* o *resistente,* es más adecuado utilizar diuréticos de asa que tiazidas; en estos casos puede intentarse: *a)* aumentar las dosis, teniendo en cuenta que dosis únicas de 200 mg de furosemida o más rara vez aumentan la respuesta y agravan la toxicidad; *b)* estudiar si hay hiperaldosteronismo y tratarlo, y *c)* probar la asociación de diuréticos con distintos mecanismos de acción; por ejemplo, tiazida más diurético del asa más espironolactona, teniendo en cuenta que, si hay restricción de sodio, puede producirse hiponatremia.

Si existe fallo renal, se preferirán los diuréticos de asa o la xipamida a las tiazidas, ya que la acción de éstas disminuye con la tasa de filtrado glomerular (GFR) y es prácticamente nula por debajo de 30 mL/min. En cualquier caso, en los pacientes renales se extremará

la vigilancia de los ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperpotasemia y acidosis.

2. Edemas y ascitis en la cirrosis

La utilización de diuréticos en la cirrosis está condicionada por: *a)* el grave riesgo de su empleo, y *b)* la frecuente presencia de hiperaldosteronismo e insuficiencia renal. La ascitis rara vez representa una amenaza para la vida, mientras que una diuresis agresiva puede originar hipopotasemia (facilitada por el hiperaldosteronismo), empeoramiento de la encefalopatía hepática (por la hipopotasemia y la azoemia), depleción de volumen intravascular, insuficiencia renal progresiva y muerte.

Aparte otras medidas terapéuticas previas, no se debe forzar la diuresis, y basta con reducir el peso a razón de 500-1.000 g/día si hay edemas y 125-250 g/día si no los hay. El diurético de elección es la espironolactona, lógicamente, que se inicia con 100 mg/día y se aumenta cada 3-5 días hasta un máximo de 400 mg/día. Si no se tolera, se utiliza amilorida, 5 mg cada 12 h, aumentando progresivamente hasta 10 mg cada 12 h. Si no hay respuesta, se puede añadir furosemida, 20 mg cada 12 h, aumentando, si es preciso, hasta 120 mg/día, u otros diuréticos del asa a dosis equivalentes; se vigilará la posible depleción de volumen y la aparición de encefalopatía o insuficiencia renal. Cuando no hay insuficiencia renal, la asociación de ahorradores y perdedores de potasio consigue una buena acción diurética sin necesidad de recurrir a altas dosis de espironolactona. Cuando hay insuficiencia renal, la respuesta a los diuréticos es muy pobre; es preferible la espironolactona o la eplerenona al triamtereno o a la amilorida, ya que el acceso de estos diuréticos a su lugar de acción está muy comprometido.

3. Edema agudo de pulmón

Los diuréticos de asa son coadyuvantes de otras medidas terapéuticas (morfina, oxígeno y vasodilatadores), y se administran por vía intravenosa. La furosemida es, además, dilatador venoso, por lo que reduce la congestión pulmonar a los pocos minutos de su infusión, antes de que se establezca la acción diurética; se empieza con 40 mg administrados en varios minutos, que pueden aumentarse hasta 200 mg según respuesta; la bumetanida intravenosa se administra a dosis de 1-3 mg. En caso de dudas sobre el origen cardíaco o pulmonar del cuadro, el diurético resulta más inocuo que la morfina. Una vez resuelto el acceso agudo, se continúa con la vía oral para evitar recidivas.

4. Edemas del síndrome nefrótico

Se deben utilizar con precaución, ya que los pacientes pueden tener un volumen plasmático bajo al comienzo del tratamiento, que se agravaría por la administración inadecuada de diuréticos y originaría hipotensión, fracaso renal agudo o trombosis.

Cuando se recurra a un diurético, se empezará con dosis bajas; en los casos moderados pueden utilizarse indistintamente tiazidas o diuréticos de asa. Cuando se prevea la necesidad de dosis altas, es más conveniente la furosemida o la bumetanida debido a que tienen un techo más elevado, empezando con 40 mg de furosemida o 1 mg de bumetanida por vía oral y doblando la dosis hasta alcanzar 240-480 mg/día de furosemida o 6-10 mg/día de bumetanida. Si no hay buena respuesta, puede probarse con una dosis más baja por vía intravenosa, 20-40 mg, ya que la existencia de edemas en la mucosa intestinal reduce la absorción digestiva. Otras causas de resistencia pueden ser la restricción inadecuada de sodio o la de hiperaldosteronismo secundario. En casos particularmente resistentes se pueden asociar tiazidas y furosemida.

5. Insuficiencia renal aguda y crónica

La furosemida o un diurético osmótico como el manitol son útiles para prevenir o tratar la necrosis tubular aguda. La furosemida se utiliza a dosis altas, 250 mg en infusión intravenosa de 1 h; si no se consigue una diuresis de 40-50 mL/h, se aumenta a 500 mg en 2 h y, si no hay respuesta, a 1.000 mg en 4 h. El mayor riesgo es el de la ototoxicidad, especialmente si se administra junto con aminoglucósidos. El manitol se administra en infusión intravenosa de 12,5-25 g (50-100 mL de una solución al 25%) en 510 min para conseguir una diuresis mayor de 50 mL/h; si no hay respuesta, debe repetirse 1 h más tarde. El riesgo del manitol es la insuficiencia cardíaca izquierda y el edema pulmonar. A veces se combina furosemida, 40-80 mg, con la infusión de manitol.

En la insuficiencia renal crónica, si es de carácter estable, los pacientes pueden permanecer con un equilibrio sódico en condiciones normales de ingesta sódica, pero pueden descompensarse ante cambios bruscos de ingestión o de excreción. Si es necesario controlar los edemas o la hipertensión, se prefieren los diuréticos de asa en lugar de las tiazidas (con excepción de la indapamida y la metolazona) porque las tiazidas son ineficaces con GFR inferiores a 30 mL/min. El ajuste de la dosis ha de ser cuidadoso para evitar una depleción excesiva de sodio, pero las dosis han de ser más bien altas, pudiendo llegar a 100-200 mg de furosemida o torasemida al día o incluso más. La torasemida puede tener la ventaja de su mayor semivida y de que pierde menos calcio.

6. Hipertensión arterial

Su utilización se explica en el capítulo 39. De entrada se utilizan tiazidas solas en casos de hipertensión leve o moderada o se combinan con otros antihipertensores en escalones sucesivos. En pacientes con alteraciones renales (GFR inferior a 25 mL/min) es necesario utilizar furosemida, 20-80 mg/día por vía oral, aunque la xipamida también al parecer mantiene su actividad. En las urgencias hipertensivas se emplea la furosemida por vía parenteral como coadyuvante de otra medicación.

7. Hipertensión intracraneal

La indicación más precisa es el edema cerebral progresivo con peligro de herniación. Se emplean los diuréticos osmóticos; el más utilizado es el manitol. Como todos ellos atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, ejercen su presión osmótica desde la circulación cerebral, reducen el espacio extracelular encefálico y, finalmente, el intracelular. Sin embargo, su eficacia está limitada por la posibilidad de que, al suspender su administración, aparezca un fenómeno de rebote con exacerbación de los síntomas. En el caso del glicerol y la urea, esto se debe a que las moléculas terminan por penetrar la barrera y se introducen en el compartimento intracelular, de modo que, al desaparecer el agente osmótico de la sangre, ejerce su acción desde el propio cerebro. En el caso del manitol, que no atraviesa la barrera, al parecer se crean «osmoles idiogénicos» que tratan de mantener la osmolaridad cerebral.

En la tabla 47-4 se exponen las características y los sistemas de administración utilizados en el edema cerebral; el manitol se emplea a la concentración del 20%. En los pacientes con traumatismo cerebral y riesgo de rotura de la barrera hematoencefálica, la dosis de manitol ha de reducirse a 0,25-0,5 g/kg en infusión de 30-60 min. También la furosemida a dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa reduce la presión intracraneal, en parte, por su acción diurética y, en parte, por disminuir directamente el transporte de Na^+ en el cerebro.

En los edemas cerebrales por neoplasia y en el seudotumor cerebral son más útiles los glucocorticoides (v. cap. 53). En el infarto y las trombosis cerebrales no están indicados los osmóticos en los primeros 2 días y después sólo si hay signos clínicos que indiquen empeoramiento de la evolución por edema.

8. Intoxicaciones

La eliminación de sustancias tóxicas mediante una diuresis forzada sólo es útil cuando: *a)* la sustancia tóxica se distribuye por el plasma; *b)* se une poco a proteínas plasmáticas, y *c)* se excreta por la orina en forma activa. Por el contrario, está contraindicada cuando hay insuficiencia renal, cardiopatías, edema cerebral, síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto o hipopotasemia. Junto con la diuresis forzada, se alcalinizará o acidificará la orina según si la sustancia activa que deba eliminarse se ionice como ácido o como base, respectivamente, para así facilitar su expulsión.

9. Otras aplicaciones

La *hipercalciuria idiopática* y los individuos que generan cálculos de calcio con un metabolismo normal responden en general a las tiazidas, a las dosis habituales (tabla 47-3). En cambio, la furosemida está indicada en el tratamiento agudo de las *hipercalcemias* porque facilita la eliminación renal de calcio; se administra en dosis pequeñas y frecuentes por vía intravenosa, 20-40 mg cada 2 h junto con infusión de suero salino (v. otras medidas en el cap. 56).

En el tratamiento agudo del *glaucoma de ángulo cerrado* se utiliza la acetazolamida como coadyuvante de otras medidas, a dosis de 500 mg por vía intravenosa más 500 mg por vía oral, hasta que la presión se normalice. En el tratamiento crónico del glaucoma simple se puede añadir acetazolamida, 62,5-250 mg, 2-4 veces al día por vía oral. La diclorfenamida se administra a la dosis de 200 mg/día en dos tomas por vía oral, hasta reducir la presión intraocular; la dosis de mantenimiento es de 25-50 mg, 1-3 veces al día. Para reducir los efectos sistémicos de la administración oral se recurre a los inhibidores en aplicación tópica, la brinzolamida y la dorzolamida, a razón de una gota dos o tres veces al día. No siempre alcanzan la eficacia de la vía oral.

En ciertas formas de *epilepsia*, la acetazolamida puede mostrar alguna utilidad, aunque está limitada por la aparición de tolerancia en 3-6 meses. Su acción se prolonga si se administra asociada a otros fármacos, como suele ser lo habitual.

Las tiazidas son útiles en algunos casos de *diabetes insípida* (v. cap. 50), en la *angina nocturna*, en especial si hay hipertensión, en el tratamiento crónico de la *enfermedad de*

Tabla 47-4. Agentes osmóticos en el edema cerebral

	Urea	Manitol	Glicerol
Dosis	1-1,5 g/kg	1,5-3,0 g/kg	0,5-1,5 g/kg
Método de administración	Cada 5-6 h, IV	Cada 4-6 h, IV	Cada 4-6 h, IV
Comienzo de acción	10 min	20-30 min	En 30 min
Máximo de acción	20-30 min	30-50 min	30 min, IV 30-60 min (oral)
Duración de acción	2-6 h	3-8 h	24-48 h, IV
Rebote hipertensivo	Sí	Sí (diferido)	Sí
Contraindicaciones	Insuficiencias renal o hepática graves, hemorragia intracraneal e insuficiencia cardíaca congestiva		Deshidratación grave, hemorragia intracraneal e insuficiencia cardíaca congestiva

IV: vía intravenosa.

Ménière, asociadas o no a restricción de sodio, y en el tratamiento inicial de la *obesidad* como apoyo psicológico al facilitar la pérdida de agua.

La espironolactona normaliza la presión arterial y la *alcalosis hipoclorémica* del hiperaldosteronismo. En el *síndrome de Liddle*, en cambio, es inútil, por lo que debe administrarse triamtereno o amilorida.

En el *mal de montaña* agudo se produce alcalosis respiratoria. Es útil la acetazolamida administrada antes de la exposición inicial a una gran altura y durante ella; mejora los síntomas agudos probablemente por producir acidosis metabólica y estimulación respiratoria, pero no reduce el riesgo del edema pulmonar o cerebral o de hemorragias retinianas (v. cap. 42).

10. Resistencia y tolerancia a la acción de los diuréticos. Precauciones

Hay circunstancias que reducen la eficacia de los diuréticos, exigiendo el empleo de dosis más elevadas (v. cap. 36, II,2). Entre las causas de resistencia se encuentran: *a)* los edemas (cardíacos, cirróticos o nefróticos), que aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal; *b)* la azoemia, que reduce el paso de los diuréticos a su lugar de acción, y *c)* la acción de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometazina y otros AINE, que reducen la acción de la furosemida (v. cap. 23).

El desarrollo de tolerancia puede tener diversas causas. La más frecuente es la aparición de hiperaldosteronismo secundario a la acción de los diuréticos; otras son la disminución de la GFR en el caso de las tiazidas, triamtereno o la amilorida, y la aparición de estasis en el túbulo proximal, provocado por tiazidas y diuréticos de asa. La acidosis reduce la de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Además de las precauciones ya comentadas, si existe enfermedad hepática, renal, hiperaldosteronismo secundario o tratamiento con digitálicos, hay que tener cuidado con las tiazidas en la embarazada porque pueden producir trombocitopenia en el recién nacido; en el anciano, porque está aumentado el riesgo de producir hipopotasemia, pueden provocar incontinencia, alterar el descanso nocturno o provocar retención urinaria en prostáticos.

BIBLIOGRAFÍA

Benos DJ, Cunningham S, Baker RR, Beason KB, Oh Y, Smith PR. Molecular characteristics of amiloride sensitive sodium channels. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1992;120:31-113.

Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1998;339:387-95.

Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. Br Heart J. 1994;72:S40.

Cody RJ. Diuretic therapy. En: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, editors. Heart failure. Nueva York: Churchill Livingstone; 1997.

Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1995;49:121-42.

Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potasium)-chloride cotransporter family expressed in the kidney. J Biol Chem. 1994;269:17713-22.

Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure and regulation. Physiol Rev. 1997;77:359-96.

Gerber JC, Nies AS. Interaction between furosemide-induced renal vasodilatation and the prostaglandin system. Prostaglandins Med. 1981;6:135-45.

Grahame-Smith DG, Aronson JK, editors. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford: Oxford University Press; 1992.

Greger R. Principles of renal transport: concentration and dilution of urine. En: Greger R, Windhorst U, editors. Comprehensive human physiology, vol. 2. Berlín: Springer; 1996.

Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. Am J Physiol. 1994;267:C869.

Kleyman TR, Sheng S, Kosari F, et al. Mechanisms of action of amiloride: A molecular perspective. Semin Nephrol. 1999;19:524-52.

Knauf H, Mutschler E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide. Clin Pharmacokin. 1998;34:1-24.

Monroy A, Plata C, Hebert SC, et al. Characterization of the thiazide-sensitive Na^+-Cl^- cotransporter: A new model for ions and diuretics interaction. Am J Physiol, Renal Physiol. 2000;279:F161-F169.

Mount DB, Baekgaard A, Hall AE, Plata C, Xu J, et al. Isoforms of the Na-K-2Cl cotransporter in murine TAL: I. Molecular characterization and intrarenal localization. Am J Physiol. 1999;276:F347-F358.

Obermüller N, Bernstein P, Velázquez H, et al. Expression of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in rat and human kidney. Am J Physiol. 1995;269:F900-F910.

Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1996;335:179-88.

Rhoades RA, Tanner GA. Fisiología médica. Barcelona: Elsevier-Little, Brown; 1997.

Saggar-Malik AK, Cappuccio FP. Potassium supplements and potassium-sparing diuretics. A review and guide to appropriate use. Drugs. 1993;48:986-1008.

Seldin DW, Giebisch G. The kidney: physiology and pathophysiology. 2.ª ed. Nueva York: Raven Press; 1992.

Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. Am J Physiol, Renal Phisiol. 2003;284:F11-F21.

Sica DA, Gehr TWB. Diuretic combinations in refractory oedema states. Clin Pharmacokinet. 1996;30:229-49.

Velázquez H, Wright FS. Control by drugs of renal potassium handling. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1986;26:293-309.

Wang W, Hebert SC, Giebisch G. Renal K^+ channels: structure and function. Annu Rev Physiol. 1997;59:413-36.

Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weis RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild to moderate hypertension. Am J Hypertens. 2002;15:709-16.

Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. Semin Nephrol. 1999;19:557-68.

Wittner M, DiStefano A, Wangeman P, Gregor R. How do loop diuretics act? Drugs. 1991;41(Suppl 3):1-13.

48 Expansores plasmáticos. Nutrición artificial

J.A. Amado y J. Flórez

I. EXPANSORES PLASMÁTICOS

1. Definición y objetivos

Son moléculas de elevado peso molecular que ejercen el efecto coloidosmótico necesario para asegurar un volumen plasmático adecuado y así garantizar la perfusión tisular. Su función inicial, pues, es restituir temporalmente la volemia.

Entre sus principales propiedades deben tener una viscosidad y una presión coloidosmótica similares a las del plasma; han de estar constituidas por sustancias que resulten lo menos extrañas posible al organismo; han de ser eliminadas por metabolización o excreción; deben permanecer en el plasma un tiempo suficientemente largo; no deben producir reacciones alérgicas o pirógenas, ni tener propiedades antigénicas; deben resistir la esterilización y ser suficientemente estables para ser conservadas durante períodos de tiempo prolongados.

Estas propiedades son las del expansor ideal, pero no se cumplen de forma completa en la práctica. Los expansores plasmáticos de que se dispone en la actualidad son los siguientes:

a) De naturaleza polisacárida: dextranos e hidroxietilalmidón.
b) De naturaleza proteica: gelatinas.

Todos los preparados carecen de homogeneidad en el tamaño molecular de sus componentes, hecho que hay que tener presente al analizar su acción y su duración en el organismo.

2. Dextranos

2.1. Características químicas

Son polisacáridos compuestos por residuos ramificados de α-D-glucosa; las unidades están unidas predominantemente (90%) por enlaces glucosídicos α-1,6 en la rama principal y en las laterales, aunque algunas ramificaciones presentan enlace α-1,3. Se obtienen por hidrólisis ácida producida por el *Leuconostoc mesenteroides* (cepa B512) sobre una macromolécula original en ambiente de sacarosa. Variando las condiciones de la hidrólisis se obtienen moléculas de longitud diversa; en la práctica, y aunque la distribución de pesos moleculares es amplia, se considera el peso molecular medio. Los dextranos más utilizados en la clínica son:

a) *Dextrano 40:* su peso molecular medio es de 40.000, con distribución de los pesos moleculares entre 10.000 y 80.000 en más del 90%.
b) *Dextrano 70:* su peso molecular medio es de 70.000, con distribución de los pesos moleculares entre 15.000 y 160.000 en más del 90%.
c) Existen también, aunque son poco utilizados, el dextrano 1 (peso molecular de 1.000) y el dextrano 60 (peso molecular de 60.000).

2.2. Acciones farmacológicas

Fundamentalmente aumentan el volumen plasmático como consecuencia de su actividad coloidosmótica. La presión osmótica de una solución es directamente proporcional a la concentración de la sustancia e inversamente proporcional al peso molecular del soluto:

$$\pi = \frac{R \cdot T}{M} \cdot C$$

donde π = presión osmótica; R = constante de los gases; T = temperatura en valores absolutos; M = peso molecular del soluto, y C = concentración. Cuando las concentraciones son elevadas,

$$\pi = \frac{R \cdot T}{M} \cdot C + AC^2$$

El término AC^2 incluye: el factor A, que depende de las interacciones moleculares, grado de hidratación, etc., que en el caso del dextrano vale 14. El factor C se constituye en elemento dominante de la presión coloidosmótica, de importancia superior incluso a la del peso molecular. En la tabla 48-1 se indican las principales propiedades; como se puede comprobar, la acción coloidosmótica y, por lo tanto, el aumento temporal del volumen plasmático es más intenso en el caso del dextrano 40 que en el del dextrano 70. Sin embargo, y en virtud de las características farmacocinéticas, es mayor la duración de acción del dextrano 70.

El dextrano 40 mejora, además, el flujo capilar cuando está disminuido. Esta acción al parecer es el resultado de un conjunto de efectos: reducción de la aglomeración eritrocíti-

Tabla 48-1. Propiedades de los expansores plasmáticos

	Dextrano		Hidroxietilalmidón	
	40	70	450/0,7	200/0,5
Peso molecular medio	40.000	70.000	450.000	200.000
Concentración eficaz (g/L)	10	6	6	10
Máxima fijación de agua (mL de H_2O/g de coloide)	37	29	20	30

ca por interacción con moléculas de la membrana del hematíe, reducción del hematocrito como consecuencia de la entrada de agua y reducción de la viscosidad sanguínea aun cuando no se altere el hematocrito. Además, posee cierta actividad antitrombótica por interferir en la adhesividad plaquetaria, por lo que ha sido utilizada en el tratamiento de trombosis venosas profundas y de embolia pulmonar, así como en la circulación extracorpórea.

Los dextranos pueden liberar histamina y provocar reacciones de tipo anafiláctico.

2.3. Características farmacocinéticas

Puesto que ni el dextrano 40 ni el dextrano 70 son un conjunto homogéneo de polímeros, no habrá uniformidad completa en la disponibilidad y el movimiento de las moléculas dentro del organismo. Los elementos de dextrano con un peso molecular inferior a 15.000 se filtran completamente por el riñón; conforme aumenta el tamaño, la eliminación renal es más difícil y lenta, y entran en juego procesos de metabolización por dextranasas y acumulación en tejidos. Se metaboliza en glucosa, a razón de 70-90 mg/kg al día. La eliminación se lleva a cabo en dos fases; en la primera, la $t_{1/2}\alpha$ es de 0,2 h para el dextrano, de 1,5 h para el dextrano 40 y de 24 h para el dextrano 70; en la segunda, la $t_{1/2}\alpha$ es de 2 h para el dextrano 1, de 10 h para el dextrano 40 y de varios días para el dextrano 70. Si la velocidad de filtración glomerular (GFR) desciende por debajo de 10 mL/min, la $t_{1/2}$ del dextrano 40 se eleva a más de 40 h, por lo que convendrá reducir la dosis en pacientes con función renal alterada para evitar complicaciones: sobrecarga de líquido, nefrosis osmótica, alteraciones en la hemostasia. Las cifras expuestas son valores medios, pero las fracciones de alto peso molecular aún permanecerán más tiempo en el organismo.

No atraviesan las barreras placentaria ni hematoencefálica, ni la membrana dializadora de la hemodiálisis.

2.4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad (erupciones, prurito, congestión nasal, disnea, opresión respiratoria e hipotensión); su incidencia es, sin embargo, pequeña y de grado moderado, siendo menos antigénico el dextrano 40 que el 70. En ocasiones producen reacciones anafilácticas más graves.

Por su interferencia con las plaquetas pueden producir hemorragias, sobre todo con las moléculas grandes y con dosis mayores de 1-1,5 L; esto puede ocurrir a las 6-9 h de la infusión. El exceso de dosis puede producir también retención líquida y síntomas congestivos, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca o renal.

Pueden interferir en las reacciones de laboratorio que requieren agrupación eritrocítica, como la determinación de grupos sanguíneos.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean para ayudar a mantener la circulación en estados hipovolémicos, en el *shock,* para corregir la oligoemia en el *shock* del quemado y para mantener temporalmente la presión coloidosmótica durante ciertos tipos de cirugía cardiovascular.

El dextrano 40 se emplea también, solo o como aditivo, para primar las bombas oxigenadoras de la circulación extracorpórea, para prevenir las trombosis venosas y la tromboembolia.

En el *shock,* la dosis de dextrano 40 es de 10 mg/kg de una solución al 10%, infundida primero con rapidez hasta conseguir el efecto y después en infusión más lenta; es conveniente controlar la presión venosa central. En las primeras 24 h no conviene pasar de los 20 mL/kg; si se ha de continuar más de 24 h, la dosis diaria total no debe exceder los 10 mL/kg ni prolongarse más de 5 días. El dextrano 70 en solución al 6% se emplea a la dosis de 500 mL (20-40 mL/min), sin pasar de los 20 mL/kg en las primeras 24 h.

3. Hidroxietilalmidón

3.1. Características químicas

Es un polímero muy ramificado compuesto en el 98% por amilopectina, con una estructura que se asemeja a la del glucógeno (fig. 48-1). Los enlaces de las unidades de glucosa son preferentemente α-1,4, y porciones de 16 a 25 residuos pueden estar unidos por enlaces α-1,6. Los grupos hidroxietilo se encuentran en los carbonos 2, 3 y 6 de las moléculas de glucosa. La abundancia de estas sustituciones y la extensión de los polímeros varían mucho según el proceso de síntesis, lo que origina grandes modificaciones en el peso molecular (los valores medios son de 200.000 y de 450.000). El grado de sustitución de los coloides usados clínicamente varía entre el 70% para el hidroxietilalmidón 450/0,7 y el 50% para el hidroxietilalmidón 200/0,5.

3.2. Acciones farmacológicas

Una solución al 6% tiene aproximadamente la misma capacidad osmótica que la albúmina al 5% a concentraciones

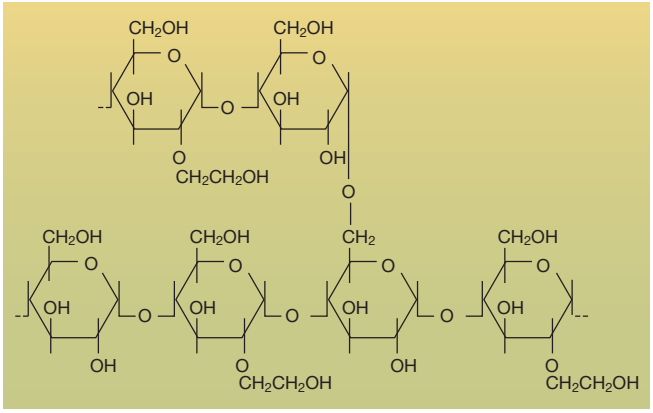


Figura 48-1. Fórmula del hidroxietilalmidón (fracción). Los grupos hidroxietilo (CH_2CH_2OH) pueden ir unidos a cualquier grupo hidroxilo libre.

fisiológicas. El pH es de 5,5 (intervalo entre 4,5 y 7) y la osmolaridad de 310 mOsm/L. Después de una infusión intravenosa se produce una expansión del volumen plasmático, ligeramente por encima del volumen inyectado.

3.3. Características farmacocinéticas

El hidroxietilalmidón sale de la circulación por dos mecanismos: la excreción renal y la redistribución. La excreción renal consta de dos fases; la primera ocurre casi inmediatamente después de la administración porque los polímeros con un peso molecular inferior a 59 kD son eliminados rápidamente por filtración glomerular; la segunda fase se prolonga durante más tiempo, mientras el producto es metabolizado. La existencia de grupos hidroxietilo en la amilopectina retrasa la degradación metabólica, pero la amilasa termina por hidrolizar el compuesto. Cuando la hidrólisis reduce el peso molecular del producto por debajo de los 72 kD, comienzan a eliminarse por el riñón. En la redistribución, el hidroxietilamidón es captado por los tejidos.

Pasadas 24 h, el 38% permanece todavía en el espacio intravascular, el 39% se ha eliminado por la orina y el 23% es secuestrado en los tejidos. El 64% de una dosis tarda 8 días en eliminarse y el 90% tarda 40 días, pero la duración real de la expansión de volumen es de unas 24 h, valor similar al de la albúmina.

3.4. Reacciones adversas

Puede producir escalofríos, náuseas, vómitos, reacciones febriles, prurito y urticaria; las reacciones anafilácticas son infrecuentes (al parecer, inferiores al 1%). Las dosis excesivas reducen el hematocrito, diluyen las proteínas plasmáticas e interfieren en la función plaquetaria, por lo que pueden alterar la actividad hemostática.

Por su lenta eliminación puede provocar hipervolemia, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o con insuficiencia renal.

Puede afectar a los procesos de coagulación, a diferencia de la albúmina, quizá por formar complejos con algunos de los factores (factor VIII y fibrinógeno) y acelerar la conversión de fibrinógeno en fibrina con formación de coágulos poco útiles. Deberá tenerse en cuenta en pacientes con coagulopatías o a quienes se practique intervenciones quirúrgicas con especial riesgo hemorrágico.

En personas con muerte cerebral, que son potenciales donantes de órganos, se ha utilizado el hidroxietilalmidón como expansor del volumen plasmático para contrarrestar la acción de la diabetes insípida, la pérdida del tono simpático y la vasoplejía. Se ha descrito que el producto puede provocar lesiones renales del tipo de la nefrosis osmótica, con el consiguiente riesgo sobre la función renal, una vez que el riñón ha sido trasplantado.

3.5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea como expansor en cuadros de hipovolemia y *shock* de diversas causas, y su eficacia es comparable a la del dextrano 70. La dosis más frecuente es de 500-1.000 mL al día, sin exceder los 1.500 mL/día, pero si la hipovolemia es grave, se llega a los 3-4 L. En el *shock* hemorrágico agudo, la dosis es de 20 mL/kg/h; en el *shock* séptico o del quemado, la velocidad de infusión es más lenta.

4. Gelatinas

Existen diversas modificaciones: el **hemacel** tiene un peso molecular de 35.000, su presión coloidosmótica es de 350-390 mmH_2O; la gelatina líquida modificada (**plasmagel** y **fisiogel**) presenta una presión coloidosmótica de 28,5 mmHg. Su capacidad expansora, pues, es pequeña y en ese sentido entrañan menos riesgo de provocar sobrecarga circulatoria.

Se eliminan por el riñón con rapidez y sus semividas oscilan entre 1,1 y 16,2 h en personas sanas. En caso de insuficiencia renal, la semivida aumenta. Carecen de efecto antitrombótico, por lo que no presentan riesgo de hemorragias; afectan a la agregabilidad de los hematíes y elevan la velocidad de sedimentación.

II. NUTRICIÓN ARTIFICIAL

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Definición y objetivos

Cuando el paciente es incapaz de alimentarse de forma normal por sí mismo, llega un momento en que es obligatorio que el personal sanitario o los familiares le administren

los nutrientes necesarios con el fin de prevenir, disminuir o corregir la desnutrición. Esta técnica se denomina nutrición artificial y comprende diversas posibilidades:

a) Administración de suplementos dietéticos por vía oral que garanticen y completen una correcta nutrición de los pacientes que mantienen cierto grado de ingestión de alimentos.

b) Administración de glucosa por vía intravenosa (150 g/día son suficientes para frenar el catabolismo) en pacientes bien nutridos que van a estar sometidos a un ayuno no superior a 1 semana.

c) Administración de todos los nutrientes exclusivamente a través de una sonda colocada en el tracto gastrointestinal en pacientes con capacidad para digerir y absorber los preparados: *nutrición enteral*.

d) Administración de todos los nutrientes exclusivamente a través de una vía venosa: *nutrición parenteral*.

Cuando se habla de nutrición artificial, habitualmente se refiere a la nutrición enteral o parenteral total. Sólo se deben emplear en enfermedades no terminales y cuando los beneficios que se esperen sean superiores a los riesgos que derivan de la utilización de la técnica.

El objetivo de la nutrición artificial es suministrar al paciente los nutrientes necesarios. El tipo y la cantidad de nutrientes dependerán, en primer lugar, de la situación nutricional previa del paciente, ya que las necesidades serán mayores en el paciente previamente desnutrido; en segundo lugar, de la enfermedad de base, puesto que las necesidades de todos los nutrientes serán altas en un paciente en situación hipercatabólica o relativamente bajas en nutrientes energéticos en pacientes obesos; y por último, de la duración previsible del período durante el cual el paciente será incapaz de alimentarse con normalidad. En general, es mejor prevenir la desnutrición que tratarla, de ahí que, si se prevé la necesidad de nutrición artificial, ha de usarse lo antes posible. En algunas enfermedades, la nutrición artificial total puede mantener un estado nutricional correcto del paciente indefinidamente, mientras que en situaciones hipercatabólicas, como sepsis, politraumatismo, etc., sólo aminora el deterioro del estado nutricional. Se está estudiando si representa alguna ventaja asociar la hormona de crecimiento, por sus efectos anabolizantes, a la nutrición artificial en las situaciones de hipercatabolismo.

La desnutrición es un problema frecuente en los enfermos hospitalarios (hasta el 50% en algunos estudios), que debe evitarse, ya que aumenta el riesgo de infecciones, retrasa la cicatrización de las heridas y la consolidación de las fracturas, favorece la dehiscencia de las suturas y las úlceras de decúbito y, por la atrofia muscular, facilita las caídas y las neumonías de aspiración y dificulta la retirada del respirador del paciente.

2. Necesidades de nutrientes

Es preciso garantizar que el paciente reciba los mismos nutrientes que integran una dieta normal, con las modificaciones lógicas que sean pertinentes en su estado. Para ello es necesario hacer una valoración del estado nutricional, de las exigencias basales de nutrientes del paciente y del grado de estrés metabólico al que se encuentra sometido.

La valoración del estado nutricional se lleva a cabo mediante: *a)* la historia clínica y dietética (porcentaje de pérdida de peso, tipo de alimentación habitual, etc.); *b)* la exploración física (talla, peso, índice de masa corporal, pliegues cutáneos de grasa y perímetro muscular mediobraquial); *c)* los parámetros bioquímicos (índice de creatinina urinaria/talla, concentraciones plasmáticas de albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína fijadora de retinol y somatomedina C); *d)* los parámetros inmunológicos (recuento total de linfocitos y pruebas de sensibilidad cutánea), y *e)* las determinaciones instrumentales (bioimpedancia eléctrica, densitometría, etc.).

Mediante la cuantificación de algunos de estos datos se pueden establecer distintos índices, como son la valoración global subjetiva del estado nutricional de Jeejeebhoy, que permiten clasificar a los pacientes en bien nutridos, moderadamente desnutridos o gravemente desnutridos. Las necesidades basales por vía oral de la mayoría de los nutrientes para personas sanas han sido definidas por el *Food and Nutrition Board* de Estados Unidos (raciones dietéticas recomendadas) y se encuentran expuestas en numerosos textos especializados. Según el estrés metabólico, las necesidades de los distintos nutrientes pueden llegar a duplicarse.

2.1. Necesidades de agua

Las necesidades habituales son de 30-35 mL/kg de peso/día o 1 mL/kcal administrada en los adultos o 120 mL/kg de peso en los lactantes, pero estas cifras deberán modificarse teniendo en cuenta el equilibrio de líquidos del paciente (hipovolemia previa, pérdidas por sudoración, fístulas, etc.) y la enfermedad de base (insuficiencia cardíaca, ascitis, etc.). En estos casos deben considerarse también las pérdidas de electrólitos.

2.2. Necesidades basales de energía

Dependen de la edad, el sexo, el peso y la talla. Se pueden calcular aproximadamente mediante las fórmulas de Harris y Benedict (tabla 48-2) o medir mediante calorimetría indirecta donde se disponga del aparato. Otra fórmula fácil para estimar el gasto energético basal es considerar 25 kcal/kg/día. El gasto energético real se evalúa multiplicando los requerimientos basales por un factor estimado empíricamente que oscila entre 1,2 (cirugía programada) y 2 (grandes quemados), mientras que en los politraumatizados o sépticos este factor oscila alrededor de cifras intermedias.

2.3. Necesidades basales de proteínas

Oscilan entre 0,8 y 1 g de proteínas de alto valor biológico por kilo y día. En situaciones de estrés pueden elevarse a 1,5-2,5 g de proteínas/kg/día. El nitrógeno de la dieta, que es otra forma de expresar el contenido proteico de la dieta, se calcula dividiendo los gramos de proteínas entre 6,25. Para que las proteínas se utilicen exclusivamente con fines anabólicos, es necesaria la administración simultánea de

Tabla 48-2. Cálculo de los requerimientos basal y real de energía

Fórmulas de Harris y Benedict

Gasto energético basal (GEB) en kcal/día:
- Hombres = 66,47 + (13,75 × P) + (5 × A) – (6,76 × E)
- Mujeres = 655,1 + (9,56 × P) + (1,85 × A) – (4,67 × E)
- P: peso en kilos; A: altura en centímetros, y E: edad en años

Gasto energético real (GER) = GEB × factor de corrección

Factores de corrección
- Fiebre: 1 + 0,13 por grados centígrados de exceso
- Cirugía programada: 1-1,2
- Peritonitis: 1,2-1,5
- Traumatismo de partes blandas: 1,14-1,37
- Politraumatismo: 1,2-1,35
- Sepsis: 1,4-1,8
- Traumatismo craneoencefálico sin esteroides: 1,2
- Quemaduras: 0-20%: 1-1,5
  20-40%: 1,5-1,85
  más del 40%: 2

Si en un paciente se asocian varias situaciones, el GEB se multiplica solamente por el factor de corrección de la más alta.

calorías que provengan de otras fuentes energéticas, como los hidratos de carbono o las grasas.

El aprovechamiento óptimo de las proteínas se obtiene cuando la relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno se sitúa entre 120 y 150. En general, cuanto más desnutrido esté el paciente previamente, mejor es el aprovechamiento de las proteínas. En un paciente estable puede evaluarse cómo evoluciona la situación mediante la medición del equilibrio nitrogenado (proteínas ingeridas menos proteínas perdidas) y la respuesta de las proteínas plasmáticas antes referidas.

2.4. Necesidades de hidratos de carbono y lípidos

La glucosa es el principal combustible celular. Se debe administrar una dosis mínima de 100 g/día para evitar el catabolismo proteico. Los hidratos de carbono en general representan el 50-60% de la energía no proteica (aproximadamente, 3-4 g/kg/día), mientras que los lípidos representan el resto (1,2-2 g/kg/día). Los lípidos deben cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales (el 1-2% de las calorías deben ser en forma de ácidos linoleico y linolénico).

2.5. Necesidades de nutrientes no energéticos

Deben suministrarse en cantidades adecuadas para el mantenimiento de las necesidades diarias y para reponer las pérdidas previas o las que se vayan produciendo. Un punto clave que debe tenerse en cuenta en la nutrición artificial es que la deficiencia de cualquier nutriente esencial produce un equilibrio negativo de nitrógeno o de otros nutrientes; por ejemplo, la deficiencia de cinc causa un equilibrio nitrogenado negativo, aunque se suministren proteínas y otros nutrientes energéticos en cantidades adecuadas.

Para vigilar si se están cumpliendo las exigencias nutricionales es esencial que, en todos los pacientes sometidos a nutrición artificial, se valore el estado de nutrición, la determinación diaria del peso y del equilibrio de líquidos, así como determinaciones seriadas de parámetros hematológicos, de coagulación, de función renal y hepática, de glucosa y electrólitos (sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y cloro).

B. NUTRICIÓN ENTERAL

Cuando es necesario suministrar la nutrición artificial a un paciente, debe considerarse en primer lugar la nutrición enteral, ya que es una técnica más fácil de aplicar, más fisiológica, más barata y con menos complicaciones que la nutrición parenteral. Los alimentos y la nutrición enteral tienen un efecto trófico positivo sobre la mucosa intestinal porque estimulan la función del tubo digestivo y evitan la translocación bacteriana y también tienen efectos beneficiosos sobre la función pancreática y hepatobiliar.

1. Indicaciones y contraindicaciones

La nutrición enteral está indicada en pacientes que no quieren, no pueden o no deben comer alimentos en las cantidades adecuadas, pero conservan una función gastrointestinal suficiente (al menos, 100 cm de yeyuno o 150 cm de íleon sanos, con válvula ileocecal competente) para permitir la digestión y absorción de una serie de preparados que se administran al tubo digestivo mediante sondas. En algunos casos, la nutrición enteral es necesaria aunque el paciente pueda comer, porque la dieta oral es insuficiente para cubrir las necesidades de nutrientes (p. ej., en estados hipercatabóli-

Tabla 48-3. Indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral

Indicaciones
- Anorexia grave y persistente: enfermedades psiquiátricas, enfermedades graves, sida, drogas, etc.
- Disfagia grave por obstrucción o disfunción de la orofaringe o el esófago
- Náuseas o vómitos debidos a anomalías gástricas
- Obstrucción parcial del estómago o del intestino
- Fístulas del intestino delgado distal o del colon
- Malabsorción secundaria a disminución de la capacidad absortiva del tracto gastrointestinal (intestino acortado, enfermedad inflamatoria intestinal o enteritis tras radiación)
- Delirio o trastorno grave de la conciencia
- Aspiración recidivante
- Aumento de las necesidades nutricionales que no pueden alcanzarse mediante alimentación oral (pacientes con grandes quemaduras, politraumatismo, sepsis, etc.)

Contraindicaciones
- Hemorragia digestiva aguda
- Pancreatitis aguda grave (fase inicial)
- Obstrucción intestinal completa
- Íleo paralítico
- Obstrucción seudointestinal grave
- Malabsorción extrema
- Peritonitis difusa

cos). En la tabla 48-3 se exponen las indicaciones y contraindicaciones de esta nutrición.

2. Soluciones para nutrición enteral

La composición de las diferentes soluciones varía enormemente, como se aprecia en la tabla 48-4.

2.1. Preparados a base de alimentos naturales triturados

Pueden elaborarse en casa del paciente, en el hospital o bien pueden ser de producción industrial. Estos preparados se hacen a base de leche, carne, frutas y otros productos vegetales, por lo que su contenido en nutrientes puede ser variable y no se conoce con exactitud. Debido a que los alimentos no están predigeridos, se requiere un buen funcionamiento del aparato digestivo. Si son de elaboración artesanal se corre el riesgo de contaminación bacteriana. Su elevada viscosidad requiere la utilización de sondas de calibre grueso para evitar su obstrucción.

Los productos comerciales elaborados ofrecen ventajas sobre las dietas a base de alimentos triturados, ya que se garantiza su composición al estar enriquecidas en nutrientes no energéticos, lo que hace que sean completas desde el punto de vista nutricional, así como su osmolaridad, con lo que mejora su tolerancia. Además, proporcionan mayor seguridad bacteriológica y son más fáciles de preparar y almacenar.

2.2. Fórmulas poliméricas

Contienen los macronutrientes en forma de proteína intacta (10-30% de las calorías totales), triglicéridos (30-40% de las calorías totales) e hidratos de carbono complejos (40-60% de las calorías). El contenido en lactosa es bajo o nulo y carecen de gluten.

Tabla 48-4. Soluciones para nutrición enteral

- Alimentos naturales triturados
  - En casa o en el hospital
  - Preparados comerciales
- Fórmulas poliméricas
  - Normoproteicas
  - Normoproteicas concentradas
  - Normoproteicas enriquecidas en fibra
  - Hiperproteicas
- Fórmulas hidrolizadas
  - Oligoméricas (normo o hiperproteicas)
  - Monoméricas (dietas elementales)
  - Mezclas de oligoméricas y monoméricas
- Fórmulas especiales
  - Para defectos enzimáticos hereditarios (p. ej., fenilcetonuria)
  - Enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada
  - Para insuficiencia renal
  - Enriquecidas en grasas
  - Con efectos inmunomoduladores
- Módulos nutricionales

a) En las *fórmulas poliméricas normoproteicas* o estándar la relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno es superior a 120 (en general, alrededor de 150), de manera que la contribución calórica de las proteínas representa el 11-18% de la energía total del preparado. La osmolaridad suele ser inferior a 300-350 mOsm/L.

Las fuentes proteicas más frecuentes son la caseína, la lactoalbúmina, el suero lácteo, la clara de huevo y, en algún caso, la proteína aislada de la soja. Se trata, por lo tanto, de proteínas de alto valor biológico que aportan todos los aminoácidos esenciales. Los hidratos de carbono suelen ser derivados del almidón y los lípidos son triglicéridos de cadena larga, aunque en algunos preparados existen triglicéridos de cadena media (aceites vegetales). El resto de los nutrientes están presentes en cantidad suficiente para garantizar las raciones dietéticas recomendadas diarias.

La sobrecarga osmolar de cualquier solución para el riñón depende básicamente de las proteínas que contenga (1 g de proteína = 5,7 mOsm) y de los electrólitos (1 mEq = 1 mOsm). Los hidratos de carbono y las grasas no contribuyen, ya que se metabolizan sin producir derivados que se excreten por la orina. De todas maneras, este aspecto está modulado dependiendo de si el enfermo está en fase anabólica o catabólica. La sobrecarga osmolar debe tenerse en cuenta al calcular las necesidades de agua.

Las soluciones para nutrición enteral se presentan en forma líquida, son de sabor agradable, por lo que pueden administrarse por vía oral y su densidad calórica es de 1 kcal/mL, de manera que se administran en volúmenes de 1.500-2.500 mL/día. Se utilizan con más frecuencia y garantizan un aporte equilibrado de nutrientes.

b) Las *fórmulas poliméricas normoproteicas concentradas* o *energéticas* son iguales a las anteriores, pero diluidas en un volumen de agua menor; tienen una densidad calórica de 1,25-2 kcal/mL y su osmolaridad se eleva de forma importante. Pueden provocar problemas de tolerancia que se evitan enlenteciendo el ritmo de la perfusión. Se utilizan en situaciones en las que, existiendo mala tolerancia a volúmenes grandes de líquido, se precisan requerimientos altos de energía.

c) Las *fórmulas normoproteicas con fibra* contienen fibra dietética añadida (5-20 g/L). Se utilizan para prevenir el estreñimiento que es frecuente en estos pacientes y también son útiles en la diarrea colónica. La fibra soluble es atacada por las bacterias del colon, produciéndose ácidos grasos de cadena corta y otras sustancias que poseen un efecto trófico beneficioso sobre el epitelio del colon. Este tipo de fibra, además, enlentece la absorción de los hidratos de carbono.

d) Las *fórmulas poliméricas hiperproteicas* tienen una relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno entre 75 y 120, de manera que las proteínas representan entre el 18 y el 30% del aporte energético total. Están indicadas en pacientes con un catabolismo exagerado o cuando hay malnutrición proteica grave. Se suelen presentar en forma de polvo, que puede diluirse hasta alcanzar la concentración deseada. La osmolaridad suele superar los 300 mOsm/L.

2.3. Fórmulas hidrolizadas

Pueden ser oligoméricas o monoméricas. Las oligoméricas se caracterizan porque las proteínas han sido hidrolizadas hasta obtener oligopéptidos de 2-6 aminoácidos y pueden ser normo o hiperproteicas. Las fórmulas monoméricas o dietas elementales se caracterizan porque la hidrólisis se ha continuado hasta obtener aminoácidos libres; también existen

fórmulas que contienen una mezcla de oligopéptidos y aminoácidos.

Las fórmulas hidrolizadas requieren menos digestión que los alimentos triturados o las fórmulas poliméricas. La absorción neta de las fórmulas oligoméricas de 2-3 aminoácidos suele ser mejor que la de las monoméricas y además tienen menos osmolaridad; la osmolaridad de las fórmulas oligoméricas oscila entre 320 y 570 mOsm/L, mientras que la de las monoméricas varía entre 440 y 700 mOsm/L, dependiendo del contenido. Los hidratos de carbono presentes suelen ser almidón parcialmente hidrolizado (oligosacáridos). Las grasas suelen ser una mezcla de ácidos grasos de cadena larga y media de origen vegetal. La mayoría de las calorías se encuentran en los hidratos de carbono (80%), mientras que las grasas representan sólo el 1-5% (pobres en grasas), pero el contenido en grasa es necesario para garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. La densidad calórica varía de 1 a 1,5 kcal/mL.

Estas fórmulas carecen de lactosa y de fibra. Están más indicadas, en teoría, para pacientes con trastornos graves de la digestión (pancreatitis aguda, intestino corto, etc.), pero no hay estudios que demuestren su superioridad sobre las fórmulas poliméricas.

2.4. Fórmulas especiales de nutrición enteral

Están diseñadas para pacientes con defectos enzimáticos específicos hereditarios, como es el caso de las fórmulas sin fenilalanina y enriquecidas en tirosina para fenilcetonúricos o para pacientes con situaciones clínicas crónicas específicas, aunque su utilidad definitiva no está probada. Las fórmulas enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada (constituidas por el 40-50% de leukina, isoleukina y valina, y una concentración baja de aminoácidos aromáticos, como triptófano, tirosina y fenilalanina) son, asimismo, ricas en hidratos de carbono y pobres en electrólitos. Se diseñaron para ser usadas en la encefalopatía hepática y en las situaciones de gran estrés metabólico, como la sepsis o el politraumatismo. En la encefalopatía hepática no han demostrado claro beneficio pese a que en teoría reducen los niveles de falsos neurotransmisores derivados de los aminoácidos aromáticos. En las situaciones de estrés metabólico, al parecer mejoran el equilibrio nitrogenado, pero sin demostrar beneficios en términos de morbilidad o mortalidad. En este caso, los aminoácidos de cadena ramificada serían utilizados de forma preferente por el tejido muscular.

Existen fórmulas para pacientes con insuficiencia renal que tienen un contenido elevado de hidratos de carbono, pobre de proteínas (los productos nitrogenados son fundamentalmente aminoácidos esenciales y histidina) y con pequeñas cantidades de grasa y electrólitos, de manera que se intenta mejorar el perfil de aminoácidos en sangre, sin generar una sobrecarga de electrólitos o productos nitrogenados que produzcan urea. Es necesario suplementar aparte vitaminas, minerales y oligoelementos. Su ventaja sobre las fórmulas habituales no está probada.

Para los pacientes con insuficiencia respiratoria existen fórmulas enriquecidas en grasas (50-55% del total de calorías) y bajas en hidratos de carbono, que originan menor consumo de O_2 y menor producción de CO_2, lo que sobrecarga menos el aparato respiratorio. Finalmente, se están probando fórmulas enriquecidas en diversas sustancias que pueden mejorar la respuesta inflamatoria (ácidos grasos poliinsaturados ω-3, nucleótidos, arginina, etc.) o la función intestinal (glutamina).

2.5. Módulos nutricionales

Están constituidos por nutrientes aislados, en las diversas formas químicas (proteína entera, péptidos, aminoácidos, etc.), diseñados para permitir un tratamiento nutricional individualizado, dependiendo de las necesidades específicas de cada paciente. Así, hay módulos proteicos, hidrocarbonados, lipídicos, minerales, vitamínicos, espesantes, etc. Pueden asociarse a otros preparados enterales, pero deben considerarse las posibles incompatibilidades (p. ej., si se añade fosfato, puede precipitar con el calcio y obstruir la sonda o reducirse la absorción).

3. Vías y técnicas de administración de la nutrición enteral

Las soluciones para uso enteral se suelen administrar mediante sondas porque el paciente no puede o no debe tragar, o porque el sabor o el volumen de las soluciones dificulta su administración directa por vía oral. Las sondas actuales son plegables, de pequeño calibre y se mantienen blandas en contacto con los jugos digestivos, lo que evita lesiones por decúbito; suelen ser de poliuretano o silicona.

La vía de administración depende de la duración previsible de la nutrición artificial, del estado del tracto gastrointestinal y del riesgo de broncoaspiración. Si la duración se prevé inferior a 1 mes, se prefiere una sonda nasogástrica o nasoentérica, mientras que si la duración va a ser mayor o si existe una obstrucción alta es preferible colocar la sonda mediante una gastrostomía o enterostomía bajo control radiológico o endoscópico, o mediante abordaje quirúrgico abierto. La colocación del extremo distal de la sonda en el estómago es la más frecuente, pero si hay riesgo de broncoaspiración es preferible colocarla a nivel pospilórico. En las pancreatitis o fístulas digestivas proximales se debe colocar el extremo de la sonda en el yeyuno.

La nutrición enteral a través de la sonda puede realizarse en bolos, de forma intermitente o de forma continua. La administración en forma de bolos cada vez se usa menos, ya que es la que provoca más complicaciones. La administración de forma intermitente (4-6 dosis de 350-500 mL infundidas en un período de 30-60 min) es la más parecida al patrón normal de alimentación, pero exige una función gástrica adecuada y suele reservarse para pacientes ambulatorios. La administración continua durante las 12 h de la noche suele usarse también en pacientes ambulatorios, ya que les permite realizar sus actividades normales durante el día. La administración continua durante 24 h se utiliza en pacientes ingresados y al inicio de la nutrición enteral, ya que es la forma mejor tolerada, aunque es la que más limita los movimientos al paciente. Para la administración continua puede utilizarse un sistema de gravedad o bombas de perfusión programables. Al iniciar la administración de la nutrición enteral, el flujo debe ir aumentándose de forma progresiva. Se puede empezar con 500 mL en las pri-

meras 12 h y comprobar la capacidad de vaciado gástrico antes de aumentar el ritmo de perfusión.

4. Complicaciones

La complicación más grave es la aspiración. Ocurre más frecuentemente en pacientes con trastornos en el vaciado gástrico, cuando la punta de la sonda está colocada demasiado alta o cuando el paciente recibe la alimentación en posición supina; en estos casos, la sonda debe colocarse en el yeyuno. La contaminación bacteriana de las soluciones enterales puede ocurrir fácilmente, pero no suele provocar problemas clínicos. También pueden producirse náuseas, vómitos y molestias abdominales inespecíficas, que pueden mejorar si se reduce la velocidad de infusión.

Si se han de administrar fármacos junto con las fórmulas enterales, habrá de valorarse cuidadosamente cuáles pueden ocasionar interacciones indeseables. En algunos pacientes aparece diarrea, que depende de la capacidad funcional del intestino, de la velocidad de infusión, del tipo de fórmula y de los fármacos que recibe el paciente (en particular, antibióticos). Este problema puede mejorarse reduciendo la velocidad de infusión o mediante la utilización de fórmulas isoosmolares o retirando los antibióticos de amplio espectro cuando es posible. Algunos pacientes, por el contrario, presentan estreñimiento; no se ha demostrado que las fórmulas enriquecidas en fibra alivien este problema. Las lesiones por decúbito debido a sondas gruesas no suelen ocurrir en la actualidad, ya que se dispone de sondas de calibre fino y material inerte. La obstrucción de la sonda se evita lavándola de forma periódica.

C. NUTRICIÓN PARENTERAL

Consiste en la administración de los nutrientes por vía parenteral con el fin de mantener una situación nutricional adecuada en los pacientes que no pueden o no deben alimentarse por vía digestiva.

1. Indicaciones de la nutrición parenteral

En general está indicada para mejorar una desnutrición previa o para evitar el riesgo de desnutrición cuando se considera que la utilización de los sueros habituales (salino y glucosado) con suplementos minerales ha de ser insuficiente. En la tabla 48-5 se exponen las indicaciones de este tipo de nutrición.

Tabla 48-5. Indicaciones de la nutrición parenteral

Pacientes con incapacidad de absorber nutrientes (tracto gastrointestinal no funcional):

- *a)* Resección masiva del intestino delgado (más del 70%)
- *b)* Enfermedades graves del intestino delgado (colagenosis con atrofia intestinal, esprue, isquemia intestinal inoperable, enterocolitis necrosante, enteritis posradiación grave, etc.)
- *c)* Diarrea grave
- *d)* Vómitos persistentes intratables

Pacientes con quimioterapia o radioterapia, con incapacidad para utilizar nutrición enteral
Pancreatitis grave que no mejora en 5 días
Desnutrición grave con incapacidad para usar la nutrición enteral
Situación hipercatabólica (quemaduras graves, politraumatismo, sepsis, etc.) con o sin desnutrición en los que no se pueda utilizar la nutrición enteral en un plazo de 5 días
Pacientes sin hipercatabolismo en los que no se puede usar la nutrición enteral en un plazo de 7 días
Fístulas intestinales en las que no se pueda colocar una sonda entérica más allá de la fístula
Enfermedad inflamatoria intestinal en la que es necesario reposo intestinal
Obstrucción intestinal mecánica total
Íleo postoperatorio prolongado

2. Soluciones para nutrición parenteral

2.1. Preparados para infusión en una vena periférica

Cuando las soluciones para uso parenteral tienen un pH neutro y no superan los límites máximos de osmolaridad recomendables (800 mOsm/L), se utiliza la infusión por una vía venosa periférica; si superan esta osmolaridad, es obligatorio recurrir a una vía central de alto flujo, que permita una rápida dilución de las soluciones de elevada osmolaridad. Existen preparados comerciales que contienen una mezcla de aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos y otros nutrientes no energéticos que son capaces de proporcionar hasta 10 g de nitrógeno proteico (62,5 g de proteínas) y 2.000 kcal/día a través de una vía periférica, aunque en estos casos los lípidos son el 75% de la energía suministrada. Otros preparados son hipocalóricos, por lo que es necesario infundir grandes volúmenes, lo cual puede ser problemático para algunos pacientes (ancianos, pacientes con insuficiencia cardíaca o anuria). La nutrición parenteral periférica puede utilizarse como suplemento a la alimentación oral o a la nutrición enteral. Su uso suele estar limitado a poco más de 1 semana debido a la aparición de flebitis.

2.2. Preparados para infusión a través de una vía central

a) Soluciones nitrogenadas. En forma de nutrición parenteral central, las soluciones nitrogenadas aportan una mezcla de distintos aminoácidos puros cristalizados cuya composición es variable (modelo de Rose, modelo plasmático, modelo huevo-patata, etc.) y pueden contener además electrólitos. Todas las fórmulas para adultos contienen los aminoácidos esenciales (isoleukina, leukina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina), mientras que las de los niños contienen además histidina y arginina, esenciales en esta edad. Los aminoácidos esenciales representan

aproximadamente el 50% de los aminoácidos totales y debe evitarse el déficit de alguno de ellos, ya que impediría el anabolismo proteico aunque exista exceso de todos los demás. La mayoría de los preparados contienen glicina, alanina y prolina como fuentes de nitrógeno no esencial. Algunos fabricantes añaden serina, tirosina, ácido glutámico y ácido aspártico en cantidades variables, y algunos también incluyen taurina o carnitina en cantidades pequeñas. Hay fórmulas modificadas para pacientes con insuficiencia hepática, renal, estrés metabólico, etc., de modo similar a lo expuesto en los preparados para nutrición enteral. Su osmolaridad es muy variable.

Conviene recordar que los aminoácidos en nutrición parenteral se administran a través de una vía sistémica, no a través de la porta como ocurre en condiciones fisiológicas, lo que produce modificaciones en el metabolismo de los aminoácidos, especialmente de los que contienen azufre. Debido a ello, la metionina tiende a metabolizarse más mediante aminación, por lo que alguno de sus derivados se produce en pequeñas cantidades. Estos hechos quizás explican los bajos niveles de taurina, carnitina y glutatión circulante en los pacientes con nutrición parenteral. Sin embargo, todavía está por demostrar que el enriquecimiento en estas sustancias o en S-adenosil metionina sea realmente útil.

Las fórmulas habituales de aminoácidos libres no contienen glutamina debido a su mala solubilidad e inestabilidad; aunque este aminoácido no es esencial, se ha sugerido que podría mejorar las situaciones hipercatabólicas, ya que desempeña un papel central en el metabolismo del enterocito, del hepatocito y del músculo. Existen algunos estudios en los que se infunde alanil glutamina o glicil glutamina en este tipo de pacientes, pero se necesita más información para valorar su ventaja potencial.

b) Soluciones lipídicas. Aportan energía y ácidos grasos esenciales. Están compuestas por una emulsión de aceite de soja, cártamo, girasol o coco, en la que diversos fosfolípidos o lecitina de yema de huevo actúan como agentes emulsificantes y el glicerol como agente isotonificante. Los triglicéridos pueden ser de cadena larga, media o una mezcla de ambos. Los de cadena media se metabolizan más rápidamente que los de cadena larga. Durante su circulación en la sangre se recubren de lipoproteínas y se metabolizan como las lipoproteínas normales a través de la lipoproteína lipasa endotelial que es activada por la apolipoproteína C adherida a estas partículas. Son productos de alto valor calórico, ya que una solución de lípidos al 20% equivale a una solución de glucosa al 59% y de baja osmolaridad (menos de 300 mOsm/L). Si se perfunden más de 4 g de lípidos/kg/día (que corresponden aproximadamente a 35 kcal/kg/día), se satura la lipoproteína lipasa.

c) Soluciones de hidratos de carbono. Contienen glucosa, fructosa o polialcoholes, como el xilitol o el sorbitol, o mezclas de ellos. Su osmolaridad puede llegar a ser muy alta. El hígado oxida la glucosa, con lo que consume O_2 y produce CO_2, pero tiene una capacidad oxidativa limitada (no más de 7 mg/kg/min en los pacientes con estrés metabólico mínimo), de modo que si se infunde en más cantidad, se transforma en triglicéridos que, en parte, permanecen en el propio hígado, produciendo esteatosis hepática. La metabolización de la glucosa en el hígado, músculo y tejido adiposo es dependiente de la insulina, cuya sensibilidad está disminuida en las situaciones de estrés metabólico, lo que facilita la aparición de hiperglucemia. La fructosa se convierte en glucosa en el hígado y entonces requiere insulina para ser metabolizada. Cuando se administra en cantidades superiores a 2,5 mg/kg/min produce acumulación de fructosa-1-fosfato en el hígado, de manera que baja el trifosfato de adenosina (ATP) intrahepático y aparece hiperlactacidemia, hiperuricemia e hiperbilirrubinemia, por lo que debe restringirse su uso. El sorbitol se transforma en fructosa.

d) Fórmula estándar de nutrición parenteral. Contiene una solución de aminoácidos al 3,5% (35 g de proteína/L) y glucosa al 25% (250 g/L), de la que si se administran 2 l/día representa 1 g de proteína/kg de peso y 1.700 kcal (24 kcal no proteicas/g de proteína) a una persona de 70 kg de peso. Al añadir 500 mL/día de una solución lipídica al 10% se aumentan las kilocalorías no proteicas a 2.250 (32 kcal no proteicas/g de proteína). Los preparados de alta densidad calórica contienen aminoácidos al 5% y glucosa al 35%.

Existen preparados comerciales que contienen mezclas de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos (mezcla triple), cuya estabilidad está garantizada. Finalmente se dispone de preparados comerciales que aportan los diversos tipos de electrólitos, vitaminas y oligoelementos en cantidades variables. Las vitaminas K y B_{12} suelen administrarse aparte, por vía intramuscular. Las necesidades de algunas vitaminas administradas por vía parenteral pueden ser mayores que por vía oral, ya que al no pasar inicialmente por el hígado se pierden más por la orina. También se pueden perder a través del tubo digestivo las que están sometidas a la circulación enterohepática (cobalamina, folato y vitaminas liposolubles) y se pueden degradar más por la exposición al oxígeno y a la luz (retinol).

3. Vías y técnicas de administración

La vía central más frecuentemente utilizada es la vena subclavia, porque en esta zona se puede preparar mejor la asepsia, la vena tiene un flujo importante y es una zona fácil para fijar el catéter. La punta del catéter se sitúa en la vena cava superior. También puede utilizarse una yugular interna y se aconseja menos la vena femoral. Como venas periféricas se pueden usar la cefálica o la basílica. Existen finalmente catéteres especiales para el acceso prolongado al sistema venoso (tipo Hickman o Broviac), o reservorios subcutáneos. Las soluciones se administran a un ritmo constante mediante bombas de perfusión. Cuando el paciente mejore, se debe pasar paulatinamente a la vía oral o enteral, antes de suspender la nutrición parenteral, ya que, si ésta se ha mantenido durante mucho tiempo, el epitelio intestinal estará atrofiado y necesitará cierto tiempo para normalizar su función.

4. Complicaciones

La nutrición parenteral puede provocar diversas complicaciones. Unas están relacionadas con la inserción o el mantenimiento del catéter, como son el neumotórax, la lesión del plexo nervioso o de la arteria subclavia, la obstrucción del catéter, la trombosis, la sepsis, etc.; otras son reacciones anafilactoides, al iniciar la infusión de soluciones lipídicas; por último, pueden producir complicaciones metabólicas. Entre estas últimas está la hiperglucemia que se evita mediante administración de insulina o reducción del ritmo de infusión de la glucosa; la hipoglucemia que aparece cuando se interrumpe de forma brusca la infusión de una solución rica en glucosa; los trastornos electrolíticos, debiendo vigilarse, sobre todo, el déficit de K y P en las fases anabólicas, ya que se trata de iones intracelulares; la hiperlipemia si se inyectan lípidos a excesiva velocidad; los trastornos de las pruebas de función hepática, de etiopatogenia oscura y el hígado graso cuando se infunden hidratos de carbono en exceso de los requerimientos calóricos; el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria cuando la fuente calórica es sobre todo glucosa; la acidosis metabólica que se solía ver cuando el aporte nitrogenado era a base de hidrolizados de proteínas o si las soluciones de aminoácidos no contienen soluciones electrolíticas con poder tampón; la pérdida de masa ósea, y la formación de barro biliar que puede evolucionar hacia la litiasis. Para evitar todos estos problemas es necesario realizar un control periódico de todos estos parámetros.

III. REHIDRATACIÓN ORAL

El éxito de la rehidratación oral se basa en el principio de que en la mayoría de las diarreas de causa infecciosa, tanto bacteriana (*Vibrio cholerae, Salmonella* spp., *Escherichia coli, Shigella* spp. o *Campylobacter*), como protozoaria *(Entamoeba histolytica)* o vírica (rotavirus), el sistema de cotransporte de glucosa y sodio situado en la membrana apical de la mucosa del intestino delgado se encuentra completa o parcialmente indemne y funcionante, a pesar de la enorme secreción provocada por las toxinas de los distintos gérmenes. Este sistema de transporte acoplado arrastra también consigo aminoácidos y, por supuesto, agua, que sigue el gradiente osmótico generado por el transporte transcelular de nutrientes y electrólitos (v. cap. 43).

Hay dudas sobre si es posible que exista una fórmula general de rehidratación oral válida para todo el mundo. En la tabla 48-6 se expone la fórmula avalada por la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, en países con mayor índice de desarrollo y menos problemas nutricionales donde existen numerosas modificaciones que tienden a reducir la concentración de Na^+ (35-60 mmol/L) y aumentar la de glucosa (hasta 200-300 mmol/L), hay que incorporar lactato o bicarbonato, de acuerdo con la especificidad de la alteración metabólica que se desee corregir. En ocasiones se emplea sacarosa en lugar de glucosa, lo que permite la elaboración casera del preparado; puede utilizarse también polvo de arroz como fuente de almidón (80-90%) y proteína (10%).

Tabla 48-6. Fórmula de la Organización Mundial de la Salud de rehidratación oral

	mmol/L		g/L
Bicarbonato[a]	—		
Citrato	10		
Cloro	80	Cloruro potásico	1,5
Glucosa	111	Glucosa anhidra	20,0
Potasio	20	Citrato trisódico	2,9
Sodio	90	Cloruro sódico	3,5

[a] Existente en otras fórmulas de rehidratación.

Pero, además de emplear la rehidratación oral en las diarreas de origen infeccioso, está cobrando interés la utilización oral de soluciones de glucosa y electrólitos diseñadas específicamente para su rápida absorción en el intestino delgado en pacientes con traumatismos o incluso tras cirugía abdominal (colecistectomía, gastrectomía o colectomía). Esto tiene la ventaja de reducir la infusión parenteral. Lo mismo se está intentando en la rehidratación del anciano, los quemados y en las unidades de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN. 2002;17(Suppl):1SA-138SA.

Bank S, Farthing MJG. Advances in oral rehydration. Drugs. 1988;36(Suppl 4): 1-108.

Cittanova ML, Leblanc I, Legendre Ch, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethyl starch in brain —dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. Lancet. 1996;348:1620-2.

ESPEN guidelines on adult enteral nutrition. Clin Nutr. 2006;25:177-360.

Gil Hernández A, editor. Tratado de nutrición. Madrid: Acción Médica; 2005.

Klotz U, Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expanders. Clin Pharmacokinet. 1987;12:123-35.

Korttila K, Groehn P, Gordin A, Sundberg S, Salo H. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. J Clin Pharmacol. 1984;24:273-82.

Mataix Verdú J, editor. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergon; 2002.

Mishler JM. Synthetic plasma expanders: their pharmacology, safety and clinical efficacy. Clin Haematol. 1984;13:75-92.

Sack DA. Use of oral rehydration therapy in acutte watery diarrhoea. Drugs. 1991;41:566-73.

Salas Salvadó J, Bonada I, Sanjaume A, et al, editores. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Elsevier Masson; 2000.

Shils M, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. Modern nutrition in health and disease. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006.

Task force for the revision of safe practice for parenteral nutrition. JPEN. 2004;28S:S39-S70.

Toquero de la Torre F, coordinador. Evidencia científica en soporte nutricional especializado. Madrid: IM&C; 2006.

Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? Anesth Analg. 1996;84:206-12.

SECCIÓN IX

Hormonas, metabolismo, vitaminas

49 Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas

50 Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos y acuaréticos. Farmacología uterina

51 Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales

52 Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos

53 Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos

54 Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón

55 Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad

56 Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación

57 Fármacos hipouricemiantes y antigotosos

58 Vitaminas liposolubles e hidrosolubles

49 Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas

J.A. Amado y J. Flórez

I. CONSIDERACIONES GENERALES

La adenohipófisis humana secreta seis hormonas que regulan la función de órganos muy diversos; dos gonadotropinas, la **gonadotropina estimulante del folículo** (FSH) y la **hormona luteinizante** (LH); la **somatotropina** u hormona del crecimiento (GH); la estimulante del tiroides o **tirotropina** (TSH); la adrenocorticotropa o **corticotropina** (ACTH), y la **prolactina** (PRL). Estas seis hormonas son sintetizadas y liberadas en cinco tipos de células independientes: las células gonadotrofas para las dos gonadotropinas, y las células somatotrofas, tirotrofas, corticotrofas y lactotrofas para las correspondientes hormonas. Además, las células corticotrofas pueden sintetizar, a partir de la misma molécula precursora proopiomelanocortina o POMC (v. caps. 25, apartado IV, B, 5 y 26, I, 2), dos **melanotropinas** (MSH) y dos **lipotropinas** (LPH) cuya función en la especie humana aún no está aclarada (tabla 49-1).

Desde un punto de vista estructural, todas estas hormonas son de carácter proteico, e inicialmente son sintetizadas como preprohormonas. Se suelen agrupar del siguiente modo:

a) Glucoproteínas: son las gonadotropinas y la tirotropina. Están compuestas por dos cadenas independientes de aminoácidos, la α y la β, cuya síntesis depende de genes también independientes. Existe una extraordinaria similitud en la secuencia de aminoácidos de todas las cadenas α, pero la especificidad biológica reside en la cadena β, si bien en ésta se aprecia un notable grado de homología. El contenido de glúcidos es variable en cantidad y composición para cada hormona. A este grupo se puede asociar también por su naturaleza la **gonadotropina coriónica humana** (hCG) secretada por la placenta.

b) Proteínas de una cadena y elevado peso molecular: son la GH, la prolactina, y puede asociarse la hormona lactogénica placentaria. También en este caso existe una gran homología en la secuencia de aminoácidos de la somatotropina y la prolactina, por lo que se piensa que sus correspondientes genes evolucionaron de un gen común. No contienen glúcidos.

c) Hormonas polipeptídicas derivadas de la POMC: son la corticotropina, las melanotropinas y las β-lipotropinas. En comparación con las hormonas de los otros grupos, poseen un número pequeño de aminoácidos.

Tabla 49-1. Hormonas hipofisarias y sus correspondientes hormonas reguladoras hipotalámicas

Hormona hipofisaria	Naturaleza y número de aminoácidos	Hormona hipotalámica reguladora	Número de aminoácidos
Gonadotropinas		Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (LHRH)	10
— Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína (α = 89, β = 117)		
— Hormona luteinizante (LH, ICSH)	Glucoproteína (α = 89, β = 121)		
— Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Glucoproteína (α = 92, β = 145)		
Tirotropina (TSH)	Glucoproteína (α = 89, β = 112)	Hormona liberadora de tirotropina (TRH) (α = 89, β = 112)	3
Hormona del crecimiento o somatotropina (GH)	Proteína (191)	Hormona liberadora de GH (sermorelina) (GHRH)	44
		Ghrelina (de secreción gástrica)	28
		Hormona inhibidora de GH (somatostatina) (GH-RIH)	14
Prolactina	Proteína (198)	Factor liberador de prolactina (PRF)	
		Factor inhibidor de prolactina (PIF)	
Hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH)	Polipéptido (39)	Hormona liberadora de la ACTH (corticoliberina) (CRH, CRF)	41
Melanotropinas (MSH)	Polipéptido		
Lipotropinas (LPH)	Polipéptido		

Como indica su nombre, la función primordial de muchas de estas hormonas es regular el crecimiento y la función de ciertos órganos que, a su vez, segregan otras hormonas; tal es el caso de las gonadotropinas, que contribuyen a regular la secreción de hormonas gonadales, de la ACTH, que regula la secreción de los corticoides, y de la tirotropina, que estimula la secreción de tiroxina. En todos estos casos, las hormonas segregadas en las glándulas diana tienen la capacidad de controlar la secreción de su correspondiente hormona adenohipofisaria, mediante un sistema de retroalimentación.

Pero, además, la síntesis y la liberación de todas las hormonas adenohipofisarias se encuentran sometidas al control ejercido por elementos hormonales procedentes del hipotálamo: las hormonas hipotalámicas señaladas en la tabla 49-1; se denominan factores cuando su naturaleza todavía no ha sido identificada. En su mayoría, estas hormonas son péptidos de bajo peso molecular, sintetizadas en neuronas localizadas en varios grupos hipotalámicos que emiten su neurosecreción a través de prolongaciones que proyectan a la eminencia media, donde vierten el contenido al sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario (fig. 49-1). Pero, como se ha explicado en el capítulo 25, apartado IV, A, las neuronas sintetizantes de estos péptidos no sólo proyectan a la eminencia media sino a otras muchas estructuras del encéfalo, el tronco cerebral y la médula espinal; tampoco todos los grupos neuronales que sintetizan estos neuropéptidos han de proyectar a la eminencia media, sino sólo algunos. Por ello, este producto de secreción adquiere un papel intermedio entre la hormona y la molécula neurorreguladora, cuya función en el sistema nervioso central (SNC) ha de ir aclarándose.

En los casos en que la secreción de hormona adenohipofisaria se encuentra autorregulada por la hormona de su glándula diana, la autorregulación se debe, al menos en parte, a la influencia de esa hormona periférica sobre las células hipotalámicas. Pero, además, las neuronas hipotalámicas productoras de esta neurosecreción están sometidas a un complejo conjunto de influencias neurales y humorales que, a través de varios sistemas de neurotransmisión, controlan su actividad. Así se comprende cómo las cambiantes situaciones de una persona (cambios fisiológicos y patológicos, estados afectivos diversos, estrés, etc.), y las variaciones ambientales que la rodean con sus diversos ritmos, modulan la secreción hipotálamo-hipofisaria en una forma específica para cada especie y, dentro de ella, para cada individuo.

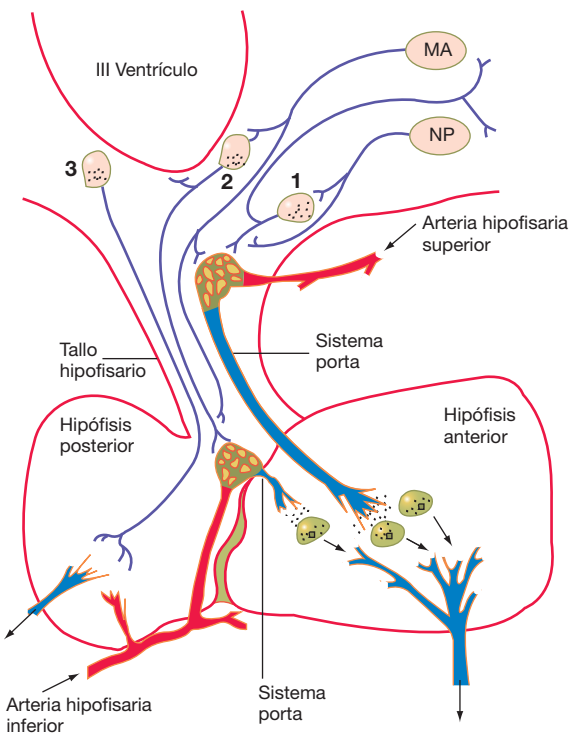


Figura 49-1. Control neuroendocrino de la secreción hipofisaria. Las neuronas hipotalámicas 1 y 2 segregan sus hormonas hipofisoliberadoras en la eminencia media, en estrecha relación con los sistemas porta que las vehiculan hacia las células secretoras de la adenohipófisis. Algunas de estas neuronas (p. ej., la 1) proyectan también hacia otras áreas nerviosas. Las neuronas 1 y 2 reciben influencias reguladoras de otros núcleos encefálicos, de carácter monoamínico (MA) o neuropeptídico (NP), mediante contactos axosomáticos o axoaxónicos. Alguna neurona monoaminérgica puede liberar su transmisor (p. ej., dopamina) directamente en el sistema porta. La neurona 3 está en el núcleo supraóptico y paraventricular, y proyecta directamente a la neurohipófisis. (Modificado de Reichlin, 1992; con autorización.)

Por considerarlo más didáctico y funcionalmente más correcto, en lugar de agrupar primero la descripción de hormonas hipofisarias y, luego, las hipotalámicas, se presentarán agrupadas cada hormona adenohipofisaria con su correspondiente hormona u hormonas hipotalámicas.

El interés farmacológico de todo este conjunto de hormonas es evidente. En primer lugar, sirven para sustituir a la hormona endógena cuando ésta resulta deficitaria; en segundo lugar, es creciente la síntesis de análogos que imitan la acción de la hormona o que ejercen acciones inesperadas, pero no menos útiles; en tercer lugar, es posible producir fármacos antagonistas que resultan eficaces para contrarrestar una acción exagerada; por último, existen fármacos que interfieren en el control regulador hipotálamo-hipofisario y que pueden, por lo tanto, incrementar o disminuir la secreción de la hormona adenohipofisaria.

II. SECRECIÓN CON INFLUENCIA GONADAL

A. GONADOTROPINAS: FSH, LH Y HCG

1. Origen y características químicas

Como ya se ha indicado, la **FSH** y la **LH** son secretadas en las mismas células gonadotropas de la hipófisis. La FSH posee las cadenas α y β de 89 y 117 aminoácidos, respectivamente, con el 16% de componente glucídico; la LH posee las cadenas α y β de 89 y 121 aminoácidos, respectivamente, con un componente glucídico del 18%. En la actualidad se dispone de FSH humana pura sintetizada mediante ingeniería genética en células de hámster chino, de la que se dispone de dos formas: la **folitropina β** (peso molecular 10.205) y **folitropina α** (peso molecular 12.485). Además, la **urofolitropina** posee también actividad FSH pura y se extrae de la orina de la mujer menopáusica. Se dispone igualmente de la

lutropina alfa, hormona luteinizante humana recombinante, que se emplea como coadyuvante de la FSH en la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con grave deficiencia de gonadotropinas.

Se incluye también en este grupo la **gonadotropina coriónica humana** (hCG), segregada en la placenta, cuya estructura y función son muy parecidas a las de la LH; está formada por cadenas α y β de 92 a 145 aminoácidos, respectivamente, con un resto de glúcidos que representa el 31% de la molécula. La gonadotropina coriónica se obtiene de orina de mujer embarazada y por ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante.

Se utiliza también la **gonadotropina menopáusica humana** (hMG) o **menotropina,** con actividad conjunta FSH y LH. Se obtiene de la orina de mujer menopáusica y contiene extracto purificado que corresponde a 75 U de FSH y 75 U de LH.

2. Funciones fisiológicas y mecanismos de acción

2.1. En la mujer

Durante la infancia y la prepubertad, las concentraciones plasmáticas de FSH y LH son bajas y relativamente constantes. En la pubertad, los niveles aumentan notablemente y se establecen las variaciones características a lo largo del mes, como se indica en la figura 49-2. La FSH controla el crecimiento y desarrollo de los folículos del ovario durante la primera parte del ciclo (fase folicular). Estimula también la secreción de estrógenos y de inhibina en el ovario, aunque para ello requiere el concurso de pequeñas cantidades de LH. Las concentraciones plasmáticas de FSH están aumentado durante la fase folicular, aunque desciende algo en el transcurso de dicha fase, probablemente como consecuencia del aumento en la secreción de estrógenos, pero poco antes de la ovulación se inicia un pico de FSH, junto con el gran pico de LH, que ejerce una influencia decisiva para que se desarrollen los procesos ováricos que culminan en la ovulación. Durante la segunda parte del ciclo (fase lútea), la secreción de FSH y sus concentraciones plasmáticas alcanzan el mínimo valor.

La LH, que se halla en concentraciones mínimas durante la fase folicular, empieza a ser secretada en gran cantidad un par de días antes de la ovulación. La LH ejerce un papel fundamental en la ovulación, en la secreción de progesterona por parte del folículo y, posteriormente, del cuerpo lúteo, y en el mantenimiento del cuerpo lúteo hasta que la secreción de estrógenos y progesterona decae y aparece la menstruación. Si hay embarazo, la gonadotropina coriónica, cuya secreción se inicia en los sincitiotrofoblastos de la placenta fetal a los 7 días de la ovulación, se encarga de mantener la función del cuerpo lúteo, su secreción de estrógenos y progesterona, y de evitar una nueva ovulación.

La secreción de gonadotropina coriónica alcanza su máximo a las 6 semanas de la ovulación, después disminuye y se estabiliza; entonces, la placenta segrega suficiente estrógeno y progesterona, y ya no es necesaria la secreción lútea.

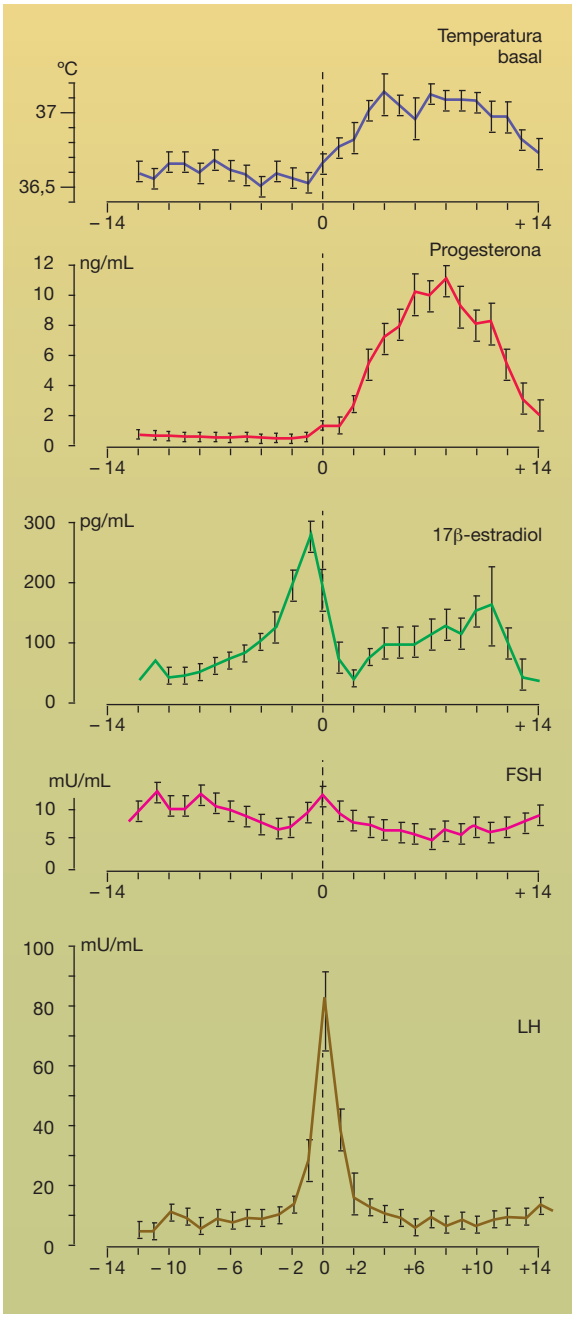


Figura 49-2. Variaciones hormonales y de la temperatura a lo largo del ciclo femenino. FSH: gonadotropina estimulante del folículo; LH: hormona luteinizante.

2.2. En el hombre

En la pubertad aumenta la secreción de gonadotropinas. La FSH mantiene la actividad de los conductos seminíferos y

la gametogénesis para producir espermatozoides. La LH estimula las células intersticiales de Leydig y su secreción de testosterona, la cual, a su vez, se comporta como un factor trófico de los propios túbulos seminíferos, de ahí que, directa o indirectamente, la LH influye sobre ambas funciones del testículo: la secreción de testosterona y la producción de espermatozoides.

2.3. Mecanismo de acción

Tanto la FSH como la LH actúan sobre sus respectivos receptores específicos localizados en los órganos diana. La estimulación de los receptores está asociada a la activación de la adenilil ciclasa y la producción de AMPc. El AMPc estimula, entre otras acciones, la luteogénesis y la esteroidogénesis mediante la conversión de colesterol en pregnenolona (v. cap. 51) y las siguientes reacciones hasta que se forman las hormonas sexuales específicas de la célula estimulada.

3. Control de la secreción de las gonadotropinas: FSH y LH

El hecho de que la FSH y la LH sean secretadas en cantidades distintas y con una secuencia diferente, a pesar de que son producidas en una misma célula y de que su liberación está regulada por la misma hormona hipotalámica GnRH, resulta particularmente intrigante y conlleva la existencia de varios mecanismos complementarios de regulación.

Las gonadotropinas son liberadas en la hipófisis de forma pulsátil, no continua; de hecho, cada pulso de LH hipofisaria es el resultado de un pulso de GnRH hipotalámica. El sistema de secreción pulsátil de GnRH es esencial para el mantenimiento de la secreción de gonadotropinas, hasta el punto de que la infusión continua y constante de GnRH provoca la desensibilización en el sistema hipofisario de liberación de gonadotropinas. La frecuencia de los pulsos de secreción de GnRH y la cantidad secretada en cada pulso son factores condicionantes de la liberación de cada gonadotropina; así, por ejemplo, una frecuencia baja puede favorecer más la secreción de FSH que la de LH. De hecho, los esteroides gonadales que ejercen una notable influencia sobre la secreción de gonadotropinas, lo hacen en parte modificando la frecuencia de pulsos de la GnRH.

Pero la influencia de los esteroides gonadales sobre la secreción de gonadotropinas es muy compleja, ya que depende de varios factores: *a)* es ejercida directamente sobre las células hipofisarias e, indirectamente, a través de las neuronas hipotalámicas; *b)* la influencia no es lineal, es decir, el resultado puede ser de signo distinto según la concentración de esteroide, y *c)* la actuación simultánea del estrógeno y el gestágeno puede provocar una acción sinérgica o antagónica.

Puesto que la ovariectomía aumenta la frecuencia de pulsos de LH, cabría deducir que el estradiol inhibe la frecuencia de secreción de GnRH, pero esto no es siempre así. En la fase tardía del período folicular del ciclo (preovulatorio) hay un aumento progresivo en la secreción de estradiol y, al mismo tiempo, aumenta la frecuencia de pulsos de LH. El estradiol, por una parte, inhibe la secreción de FSH (*feed-back* negativo), mientras que, por la otra, ejerce un efecto bifásico sobre la secreción de LH: en las primeras horas inhibe la liberación de LH, pero después no sólo puede facilitar la producción de GnRH, sino que además sensibiliza a las células hipofisarias frente a la acción de GnRH, haciendo que produzcan más LH (*feed-back* positivo); esto es lo que ocurre, por ejemplo, en el período inmediatamente anterior a la ovulación. Concentraciones suprafisiológicas de estrógenos modifican el patrón de respuesta, como se verá en el capítulo 51.

La progesterona y los andrógenos, en cambio, inhiben la frecuencia de pulsos de LH, lo cual se ve muy claramente en la fase lútea del ciclo, pero también la progesterona puede aumentar la respuesta gonadotrópica a la GnRH, si bien es indispensable que haya habido una exposición previa de las células al estradiol. Así, ambos esteroides llegan a actuar en forma sinérgica para producir FSH y LH a mitad del ciclo.

La inhibina es una glucoproteína producida por las células de Sertoli del testículo y por las células de la granulosa del ovario, que inhibe selectivamente la secreción de FSH. Está constituida por una subunidad α y dos posibles subunidades , (A y B). La molécula α-βA se denomina inhibina A y la molécula α-βB, inhibina B. Ambas moléculas circulan en sangre e inhiben la secreción de FSH. La molécula βA-βA se denomina activina A y la βA-βB activina AB. Las activinas, que se han aislado en el líquido folicular ovárico, producen el efecto contrario de la inhibina, es decir, activan la síntesis y secreción de FSH, pero no se ha comprobado que circulen en sangre. Las activinas actúan como factores paracrinos en el ovario y en la hipófisis anterior, donde ejercen un efecto estimulante sobre los gonadotropos. Las tres subunidades de la inhibina son codificadas en genes separados y son miembros de una extensa familia de factores de crecimiento que incluye el factor de crecimiento transformante β y el factor inhibidor de los conductos mullerianos.

4. Características farmacocinéticas

Las gonadotropinas no se absorben por vía oral. Administradas por vía parenteral muestran una semivida de 10-12 h para la α-lutropina, de 17-40 h para la α-folitropina, de unas 40 h para la β-folitropina y de 8 h para la hCG. La eliminación urinaria es del 5-10% de la dosis.

5. Reacciones adversas

En la clínica humana se emplean la hCG, que posee función preferente LH, la hMG, que presenta una ligera mayor actividad FSH que LH y la FSH humana pura; por ello, sus reacciones adversas, debidas casi siempre a un exceso de actividad, serán diferentes. En el caso de la hMG, la hiperestimulación ovárica puede ocasionar agrandamiento excesivo del ovario en el 20% de las pacientes, que por lo general se resuelve de forma espontánea. En el 1-4% de las pacientes aparece el síndrome de hiperestimulación, con agrandamiento ovárico, ascitis, hidrotórax, hipovolemia y, a veces, *shock*. Puede producirse un hemoperitoneo por rotura de un quiste ovárico, fiebre y tromboembolia arterial. La frecuencia de embarazo múltiple es del 20%. En el caso de la hCG, puede aparecer cefalea, depresión, edema, seudopubertad y ginecomastia.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Infertilidad femenina y masculina: se expone más adelante en este capítulo (v. apartado D).

b) Criptorquidia: si no hay obstrucción mecánica, la hCG estimula el descenso de los testículos al escroto; se emplea a la dosis de 150 U/kg, dos veces por semana durante 3-6 semanas. Puede provocar signos de virilización o ginecomastia, debido a la estimulación de la secreción de andrógenos y estrógenos en el testículo.

Si después de completar el ciclo terapéutico no hay descenso testicular, se debe indicar cirugía. La terapia con hCG ocasiona el descenso de ambos testículos que descenderían de forma espontánea al llegar la maduración sexual.

B. HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GnRH)

1. Origen y control de la secreción

La GnRH es un decapéptido del que existen dos formas (tipo I y tipo II), que se diferencian en tres aminoácidos (figura 49-3), cuyos genes se localizan en los cromosomas 8 y 20, respectivamente. La GnRH tipo I es la responsable de los típicos efectos neuroendocrinos reproductivos al activar los receptores tipo I de la GnRH. La GnRH tipo II parece desempeñar una función paracrina/autocrina en múltiples tejidos y activa los receptores tipo II, cuya vía de señalización es diferente.

La GnRH tipo I se produce en el hipotálamo, en una región que se extiende desde el área preóptica, a través de la supraquiasmática, hasta la eminencia media y el núcleo arqueado. Se encuentra también en otros núcleos encefálicos extrahipotalámicos: hipocampo, corteza cingulada y bulbo olfatorio.

La secreción de GnRH es de carácter pulsátil y está influida principalmente por dos sistemas neuroquímicos: el α-adrenérgico, de carácter estimulador, y el opioide, de carácter inhibidor. Posiblemente, la acción inhibidora de los esteroides ováricos sobre la frecuencia de la secreción pulsátil se apoya en la acción reguladora de los opioides endógenos; tanto la progesterona como el estradiol incrementan la β-endorfina en el sistema porta hipofisario y lo mismo sucede en la fase lútea del ciclo, cuando disminuye la frecuencia pulsátil; la aplicación de naloxona, en cambio, incrementa esta frecuencia.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

La GnRH activa receptores específicos tipo I situados tanto en células hipofisarias como en células extrahipofisarias (p. ej., gonadales). El resultado de la activación consiste en la facilitación de la entrada de Ca^{2+} extracelular, la movilización del Ca^{2+} intracelular y la activación de fosfolipasas, particularmente la C (v. cap. 3). La acumulación de Ca^{2+} activa la calmodulina y ésta facilita la liberación de las gonadotropinas. El diacilglicerol formado por la acción de la fosfolipasa C y el propio Ca^{2+} provocan la activación de la proteincinasa C, elemento necesario para estimular la síntesis de la cadena β de la LH.

2.1. A nivel hipofisario

Como se ha explicado en el apartado A, 3, la secreción pulsátil de GnRH provoca la liberación pulsátil de ambas gonadotropinas, pero conforme la respuesta de FSH es rápida, existe un marcado período de latencia en el caso de la LH, ya que tiene que promover la síntesis previa de LH a partir de su correspondiente ARN. En cambio, la administración continuada de GnRH produce el fenómeno de desensibilización de sus receptores, con supresión de la liberación de gonadotropinas, no porque se haya agotado su depósito sino por un bloqueo en los mecanismos desencadenados tras la ocupación del receptor.

GnRH

p–Glu–His–Trp–Ser–Tyr–Gly–Leu–Arg–Pro–Gly–NH_2
p–Glu–His–Trp–Ser–His–Gly–Trp–Tyr–Pro–Gly–NH_2

Agonistas hiperactivos

Buserelina: p–Glu–His–Trp–Ser–Tyr–D–Ser–Leu–Arg–Pro–Etilamida
But

Goserelina: p–Glu–His–Trp–Ser–Tyr–D–Ser–Leu–Arg–Pro–Aza–Gly
But

Leuprorelina: 5 Oxo–Pro–His–Trp–Ser–Tyr–D–Leu–Leu–Arg–Pro–Etilamida
Triptorelina: p–Glu–His–Trp–Ser–Tyr–D–Trp–Leu–Arg–Pro–Gly

Antagonistas

Abarelix: D-Ala–D-Phe–D-Ala–Ser–Tyr–D-Asp–Leu–Lys(Ipr)–Pro–D-Ala
Cetrorelix: D-Nal–D-Phe–D-Pal–Ser–Tyr–D-Cit–Leu–Arg–Pro–D-Ala
Ganirelix: D-Nal–D-Phe–D-Pal–Ser–Tyr–D-hArg–Leu–hArg–Pro–D-Ala

Figura 49-3. GnRH y análogos agonistas y antagonistas.

La acción de la GnRH sobre las células gonadotrofas hipofisarias es regulada por la existencia y la actuación de las hormonas gonadales, estrógenos, progesterona, andrógenos e inhibinas ovárica y testicular. El estradiol tiene una acción sensibilizadora, facilitando así la liberación de LH, mientras que el resto de las hormonas tiende a reducir la acción de la GnRH. La insulina aumenta también la sensibilidad de las células gonadotropas a la GnRH.

2.2. A nivel gonadal

La GnRH tiene capacidad de actuar directamente sobre las células de la granulosa en el ovario y las células de Leydig en el testículo, porque existen en estos tejidos receptores específicos para dicha hormona. El hecho de que se hayan identificado en las gónadas péptidos del tipo de la GnRH puede explicar la existencia de estos receptores.

En concentraciones fisiológicas es posible que la GnRH no actúe directamente sobre las gónadas, pero a concentraciones elevadas o mediante agonistas potentes inhibe la acción de la FSH sobre la esteroidogénesis de estrógenos (fig. 49-4 *A*) y la acción de la LH sobre la de testosterona. En los ovarios, la FSH tiene también capacidad de estimular la formación de receptores LH y de prolactina, pero la acción mantenida de la GnRH o de sus agonistas bloquea también esta acción.

3. Agonistas y antagonistas de la GnRH

3.1. Agonistas

Estos compuestos se caracterizan por el hecho de que el sexto aminoácido de la hormona natural (glicina) se sustituye por otro aminoácido en forma D (fenilalanina, leukina y triptófano) u otra asociación molecular más compleja y la glicinamida terminal por etilamida u otra asociación molecular. Se producen así compuestos más hidrófobos que la molécula natural, que presentan mayor afinidad por el receptor, mayor resistencia a la degradación enzimática y mayor fijación a las proteínas plasmáticas, lo que aumenta marcadamente su actividad. Se han sintetizado numerosos análogos: **buserelina, deslorelina, goserelina, histrelina, taltirelina, leuprorelina, lutrelina, meterelina, nafarelina, triptorelina** o **decapeptilo,** etc. (fig. 49-3).

Estos productos, a dosis muy bajas, muestran la acción estimuladora propia de la GnRH, mientras que a dosis mayores y tras una acción hipersecretora de LH, generan *hiposensibilización* de los receptores GnRH y, por lo tanto, inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario e hiposensibilización de los receptores LH y FSH en las gónadas, impidiendo así la expresión de sus acciones en las gónadas. En consecuencia, pueden presentar actividad proconceptiva o anticonceptiva (incluso, tras fertilización e implantación del cigoto) según la dosis. Además, la inhibición de la esteroidogénesis gonadal produce una reducción de la secreción de estrógenos y de andrógenos (fig. 49-4), que se utiliza en el tratamiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (mama, próstata: v. cap. 59, apartado VIII. 2) y en otros síndromes que cursen con hipersecreción gonadal.

3.2. Antagonistas

Se trata de análogos de la GnRH con efecto antagonista selectivo del receptor tipo I. Son decapéptidos en los que los aminoácidos 1, 2, 3, 6 y 10 son D; para evitar los efectos liberadores de histamina, la posición 6 ha de ser ocupada por

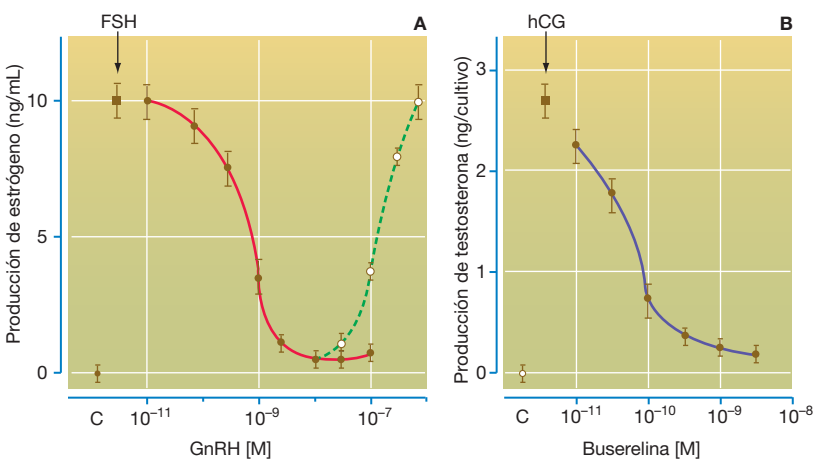


Figura 49-4. Acción inhibidora directa de la GnRH y sus agonistas sobre la secreción *in vitro* de hormonas gonadales. *A)* Producción de estrógenos en células de la granulosa de rata en condiciones control (C), tras estimulación con gonadotropina estimulante del folículo (FSH) y tras estimulación con FSH seguida de dosis crecientes de GnRH; la aplicación de un antagonista de la GnRH revierte la acción de ésta (curva de línea discontinua). *B)* Producción de testosterona en un cultivo de células testiculares en condiciones control (C), tras estimulación con hCG, y tras estimulación con hCG seguida de dosis crecientes de buserelina.

aminoácidos D-ureidoalquilos neutros. Entre estos análogos se encuentran el **cetrorelix, ganirelix, iturelix, abarelix** y **antarelix** (fig. 49-3). También se están desarrollando antagonistas de la GnRH de estructura no peptídica para que resulten activos por vía oral. Compiten con la hormona natural en la ocupación de receptores en las células gonadotropas y, de este modo, impiden la producción de LH y FSH en respuesta a la acción de GnRH. También actúan sobre receptores situados en las gónadas, donde se comprueba que antagonizan la acción inhibidora de altas concentraciones de GnRH y sus superagonistas sobre la esteroidogénesis (fig. 49-4 *A*).

Su acción última puede ser similar a la de los agonistas de acción potente y prolongada antes descritos, pero se diferencian de ellos en importantes aspectos: *a)* la acción inhibidora sobre la liberación de gonadotropinas es inmediata (horas en lugar de días); *b)* no provocan estimulación inicial de la liberación, como puede ocurrir con los agonistas, y *c)* el antagonismo es vencible, por lo que la hipófisis puede continuar respondiendo en caso de necesidad a la administración exógena de GnRH.

4. Características farmacocinéticas

La GnRH natural tiene una acción corta debido a la rápida degradación que sufre por parte de peptidasas; es también metabolizada en el tubo digestivo, por lo que se administra por vía parenteral. Puesto que se emplea como medida terapéutica para sustituir la deficiencia de la hormona endógena, se intenta acompasar su administración al ritmo pulsátil fisiológico mediante el empleo de bombas de infusión que automáticamente inyectan por vía subcutánea o intravenosa la solución prevista.

Los análogos agonistas sufren también degradación en el tubo digestivo, por lo que se administran por vías diversas: subcutánea, intravenosa, nasal e inhalatoria. Existen diversas formas galénicas de liberación retardada para la goserelina, la leuprorelina y la triptorelina que consisten en que el agonista se encuentra unido a microesferas de coglicólido DL-poliáctico; por vía subcutánea o intramuscular, provocan efectos mantenidos durante 4 semanas. La biodisponibilidad de la buserelina por vía nasal es muy baja, mostrando una eficacia del 3-5% de la obtenida por vía parenteral, pero suficiente para producir los efectos requeridos. La eliminación del plasma suele ser rápida; en parte se fijan a los tejidos y en parte son metabolizadas por peptidasas de diverso tipo. En cualquier caso, la duración de la acción biológica es muy superior a la de la GnRH. La semivida de la goserelina es de 4 h y aumenta en casos de insuficiencia renal, pero dado que se administra en forma medicamento de absorción lenta *(depot)* una vez al mes, el nivel plasmático está determinado fundamentalmente por la velocidad de liberación en el sitio de depósito.

La $t_{1/2}$ plasmática de los antagonistas varía entre 5 y 30 h después de la inyección subcutánea, de manera que la duración de la acción del cetrorelix y ganirelix es de 24 h. El abarelix en forma de medicamento de absorción lenta alcanza concentraciones aceptables durante 28 días tras inyección intramuscular. Con todos los análogos se alcanza un descenso del 70% de la LH y del 30% de la FSH a las 6 h de su administración.

5. Reacciones adversas

La GnRH puede provocar hiperestimulación ovárica, pero ocasiona embarazos múltiples con menor frecuencia que las gonadotropinas.

Los agonistas utilizados con fines supresores de la función gonadal provocan efectos secundarios a la carencia de estrógenos en la mujer o de andrógenos en el hombre. Dado que su aplicación más frecuente es en el hombre (cáncer de próstata), aparecerán sofocos, pérdida de la libido, impotencia sexual e inhibición de la espermatogénesis; estos efectos son reversibles.

Se han descrito algunos casos de compresión espinal y obstrucción uretral tras administración de goserelina, quizá relacionados con el aumento inicial de testosterona provocado por el agonista y su repercusión sobre la masa del tumor prostático. En pacientes con enfermedad metastásica diseminada pueden producir dolor óseo en los primeros días, de ahí la necesidad de protegerlos con la asociación de un antiandrógeno (v. cap. 51, apartado VIII).

Los primeros antagonistas de la GnRH tenían una gran capacidad para liberar histamina, que ha sido muy recortada en los nuevos análogos (se ha tratado a más de 2.000 pacientes sin que haya habido reacciones anafilácticas). Pueden provocar molestias locales en el lugar de la inyección. Como es lógico, producen las consecuencias de la falta de estrógenos en la mujer y de andrógenos en el hombre. La existencia de receptores extrahipofisarios de la GnRH, en particular en las células del ovario, obliga a vigilar el efecto de estos fármacos sobre el desarrollo embrionario. No obstante, este mismo hecho puede significar una ventaja en el tratamiento de los tumores de próstata, ovario y endometrio, ya que al efecto directo de los antagonistas sobre el tumor se sumaría el efecto supresor de las hormonas sexuales.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Normalización de la función gonadal en hipogonadismos de origen hipotalámico. La GnRH, administrada de forma pulsátil mediante bomba automatizada que infunde 5-10 µg cada 90 min por vía intravenosa o subcutánea, normaliza la secreción de gonadotropinas tanto en hombres como en mujeres con hipogonadismo por déficit de GnRH. El funcionamiento normal de todo el eje hipofisogonadal durante el tiempo suficiente (al menos 21 días en mujeres y hasta 2 años en hombres) permite una gametogénesis normal y, por lo tanto, la corrección temporal (mientras se suministre GnRH) de la infertilidad. En el *síndrome de ovarios poliquísticos,* antes de administrar GnRH se aconseja administrar

durante 4-6 semanas buserelina, 0,3 mg/12 h por vía subcutánea (o su equivalente de otro análogo) con el fin de facilitar la ovulación, ya que disminuye los altos niveles intrafoliculares de andrógenos que interfieren en la foliculogénesis.

b) Descenso de testículos criptorquídicos. Se ha utilizado GnRH, 1-1,2 mg/día durante 4 semanas para activar la producción de LH y provocar el descenso de testículos.

c) De carácter anticonceptivo. Los agonistas de la GnRH tienen un efecto anticonceptivo, ya que, administrados de torma continuada, producen un hipogonadismo hipogonadotrópico al bloquear la secreción de gonadotropinas, pero la falta de hormonas sexuales produce sofocos y pérdida de masa ósea, además de regresión de los caracteres sexuales secundarios y disminución de la libido, por lo que no se utilizan con fines anticonceptivos.

d) Supresión de la secreción de gonadotropinas y hormonas sexuales. Los análogos de la GnRH tienen importantes aplicaciones en el tratamiento de enfermedades cuyo desarrollo está estimulado por los esteroides sexuales, como son la *endometriosis*, los *leiomiomas uterinos*, las *hemorragias uterinas funcionales*, el *hirsutismo de origen ovárico*, el *cáncer de mama* en la mujer, el *carcinoma de próstata* en el hombre, los cuadros de actividad inapropiada del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal como la *pubertad temprana verdadera* y el *síndrome de ovarios poliquísticos*.

Cuando la enfermedad motivo del tratamiento es potencialmente letal (neoplasia), se pueden aceptar las consecuencias del tratamiento; no obstante, se está investigando la posibilidad de asociar estrógenos a dosis bajas en enfermedades como la endometriosis o los miomas, ya que se piensa que pequeñas cantidades de estrógenos previenen los sofocos y la pérdida de hueso, pero son insuficientes para facilitar el crecimiento del endometrio ectópico o de los miomas. En otros casos, como el síndrome de ovarios poliquísticos, se aconseja asociar una pauta sustitutiva de estrógenos-progesterona. En casos de intervención quirúrgica por mioma uterino o por hemorragia funcional uterina se recomienda utilizar análogos de GnRH, 3-4 meses antes de la intervención, ya que facilita el terreno al reducir el tamaño del mioma o el grosor del endometrio.

En el tratamiento del cáncer de próstata, la estimulación inicial de la secreción de LH, FSH y testosterona puede producir una exacerbación de la enfermedad, por lo que conviene asociar desde 3 días antes de iniciar el tratamiento y durante las primeras 2-3 semanas un fármaco que inhiba la síntesis de testosterona (ketoconazol) o un antiandrógeno (ciproterona o flutamida). No se aconseja su uso en pacientes con riesgo de obstrucción uretral o de compresión de la médula espinal. La utilización clínica de auténticos antagonistas de la GnRH tendría ventajas en este contexto, ya que no se produciría esta respuesta inicial (v. apartado 3.2). De todas maneras, debe recordarse que los análogos de la GnRH no inhiben la secreción suprarrenal de andrógenos, que es dependiente de ACTH. Las dosis recomendadas son: *a)* buserelina: 0,5 mg inyectados por vía subcutánea cada 8 h durante 1 semana, seguida de 1,2 mg/día por vía nasal; *b)* goserelina: 3,6 mg en preparado de absorción lenta, una ampolla por vía subcutánea cada 4 semanas; *c)* triptorelina: 3,75 mg en preparado de absorción lenta, una ampolla por vía intramuscular profunda cada 4 semanas, y *d)* leuprorelina: 7,5 mg en preparado de absorción lenta, una ampolla por vía intramuscular cada 4 semanas (de este último compuesto también se dispone de preparado inyectable de 1 mg para administración diaria).

El cetrorelix y el ganirelix se usan para producir un bloqueo inmediato, dependiente de la dosis, de la secreción de gonadotropinas en las técnicas de fertilización *in vitro*, de manera que retrasan la ovulación. Otras indicaciones potenciales de los antagonistas de GnRH son el síndrome de hiperestimulación ovárica y todos los procesos en los que conviene suprimir las hormonas sexuales, tanto en el hombre como en la mujer, evitando el inconveniente de la elevación inicial que producen los agonistas.

C. PROLACTINA

Aunque la prolactina no es una hormona gonadotropa ni su estructura pertenece al grupo de las glucoproteínas, parece conveniente estudiarla en este lugar porque su papel resulta importante, entre otros, dentro del marco de la terapia relacionada con la fertilidad.

1. Origen y características químicas

La prolactina es sintetizada y secretada por las células lactotrofas de la adenohipófisis, en forma de una proproteína de elevado peso molecular (56.000 D); sin embargo, la hormona activa consta de 198 aminoácidos y tiene un peso molecular de 23.000 D. Su homología con la GH alcanza el 16% de aminoácidos en posiciones comparables.

Es secretada de forma pulsátil y con un ritmo circadiano, alcanzando la máxima secreción durante el sueño y la mínima durante la vigilia. También es secretada por la placenta, y en el líquido amniótico se detectan altas concentraciones.

2. Regulación de la secreción

Durante la infancia, las concentraciones plasmáticas de prolactina son muy bajas; en la pubertad aumentan, sobre todo en las mujeres, y la concentración que se considera normal en el adulto es de 1-10 ng/mL. En el embarazo aumenta la prolactina, alcanzando el máximo de unos 200 ng/mL al final del embarazo. Si existe lactancia materna, el nivel se mantiene bajo el estímulo poderoso de la estimulación del pezón y del chupeteo del bebé durante varios meses, hasta que disminuyen de forma paulatina.

La secreción de prolactina se encuentra sometida a numerosas influencias positivas y negativas de carácter fisiológico, que posiblemente operan a través de sistemas hipotalámicos; así, el sueño, el estrés, la hipoglucemia y el ejercicio provocan aumento de prolactina mediante mecanismos nerviosos que influyen sobre los factores hipotalámicos que regulan la liberación de prolactina.

El hipotálamo *inhibe* de manera tónica la liberación de prolactina, ya que tanto la lesión de la eminencia media como la sección del tallo hipofisario provocan un incremen-

to en la secreción de la hormona. Los compuestos responsables de esta acción inhibidora pueden ser varios: *a)* un posible polipéptido o *factor inhibidor de prolactina* (PIF), cuya naturaleza no ha sido aún caracterizada, y *b)* la *dopamina*, que para muchos autores es el auténtico factor inhibidor, la cual es liberada por las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (v. cap. 25, apartado II, 4) que vierten su neurosecreción en el sistema porta adenohipofisario (fig. 49-1); en las células lactotrofas existen receptores D_2 cuya activación directa (p. ej., en cultivos *in vitro*) provoca inhibición de la secreción, y *c)* otros compuestos como la *acetilcolina*, el *GABA* (aunque su acción es dual) o la *histamina* al actuar sobre receptores H_2.

Otras sustancias hipotalámicas *estimulan* la secreción de prolactina: *a)* un factor polipeptídico no identificado (PRF); *b)* la noradrenalina, la serotonina, la melatonina, la histamina al actuar sobre receptores H_1, el GABA en concentraciones elevadas, y *c)* la TRH que, además de estimular la TSH, favorece la liberación de prolactina, aunque ambos efectos no actúan en paralelo.

Además, numerosos neuropéptidos que se encuentran en la eminencia media, e incluso en el sistema porta, influyen sobre la secreción de prolactina; sin embargo, a veces ofrecen una disociación, facilitando la secreción en un sistema de lactotrofos *in vitro,* e inhibiéndola cuando se administran en el III ventrículo en un punto próximo al hipotálamo. Muestran una acción estimuladora por ambos métodos el VIP, la sustancia P, la colecistocinina, los péptidos opioides, la bombesina y la angiotensina II; en cambio, la neurotensina, la oxitocina y la secretina son estimuladores *in vitro,* pero no *in vivo.*

Existe, además, un mecanismo de autorregulación de bucle corto, merced al cual la prolactina liberada en la adenohipófisis activa las neuronas dopaminérgicas del infundíbulo, las cuales liberan dopamina, que inhibe a las células lactotrofas.

De todos estos factores y mecanismos reguladores destaca la acción dopaminérgica por sus consecuencias farmacológicas y terapéuticas. Cuanto aumente la actividad del sistema o la estimulación de receptores D_2, reducirá la secreción de prolactina; cuanto inhiba la actividad por depleción neuronal o por bloqueo de receptores D_2, incrementará la secreción y provocará hiperprolactinemia. La acción opioide mantenida también puede incrementar la secreción, efecto que se puede sumar a la acción inhibidora sobre la secreción de GnRH, señalada en B, 1.

3. Acciones fisiológicas

La prolactina actúa directamente sobre la célula mamaria; aunque no influye sobre la mamogénesis, es responsable de la iniciación y el mantenimiento de la lactación. Para ello, es preciso que el tejido esté preparado previamente por los estrógenos y gestágenos, los cuales actúan durante el embarazo para estimular el componente secretor, pero son los mismos estrógenos y gestágenos los que inhiben la lactogénesis, de forma que cuando éstos descienden después del parto, se manifiesta plenamente la actividad lactogénica de la prolactina.

Durante la lactancia, el estímulo y el chupeteo del pezón son los mejores estímulos para provocar la secreción de prolactina; la oxitocina en la especie humana es un factor coadyuvante, pero no esencial, para la expulsión de la leche por el pezón.

El exceso de prolactina actúa sobre el hipotálamo, probablemente mediante mecanismos dopaminérgicos y opioides, para inhibir la liberación de GnRH, produciendo así hipogonadismo. Además, se han demostrado receptores prolactínicos tanto en las células de la granulosa del ovario, como en los testículos y en la próstata; *in vitro* se ha comprobado que la prolactina puede inhibir la esteroidogénesis en el folículo ovárico. Todo ello puede contribuir a la disfunción gonadal que se aprecia en los estados hiperprolactinémicos, y explica la acción beneficiosa que ejercen los fármacos dopaminérgicos en algunos estados de infertilidad, al reducir la secreción de prolactina (v. más adelante).

4. Influencias farmacológicas sobre la secreción de prolactina

Como se ha expuesto anteriormente, numerosas sustancias endógenas con potencialidad neurotransmisora alteran en uno u otro sentido la secreción de prolactina. Con independencia de que desempeñen un papel fisiológico —muy evidente en el caso de la dopamina y menos claro en el de otros productos—, los fármacos que activan o bloquean sus respectivos receptores consiguen modificar la secreción, derivándose los correspondientes efectos farmacológicos.

4.1. Agonistas dopaminérgicos

a) Principales compuestos. Todos los agonistas dopaminérgicos (v. cap. 16, apartado IV) reducen la secreción de prolactina; este efecto se debe a la activación directa de los receptores dopaminérgicos D_2 de las células lactotrofas, lo que provoca inhibición de la adenilil ciclasa y descenso de los niveles intracelulares de AMPc. La actividad de estos fármacos persiste, por lo tanto, en hipófisis separadas del hipotálamo tras sección del tallo.

La mayoría de los fármacos útiles en clínica son derivados ergóticos. Al igual que ocurre con el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30), se tiene la mayor experiencia con **bromocriptina,** por ser el primer agonista utilizado, pero en la actualidad se utilizan también otros agonistas que la aventajan en ciertos aspectos, como **lisurida, cabergolina** y **quinagolida** (tabla 49-2). Su intensa capacidad de inhibir la secreción de prolactina se manifiesta en la rápida prevención de la *secreción de la leche* en mujeres puérperas, en su supresión una vez iniciada, y en la interrupción de la galactorrea patológica en hombres y mujeres con hiperprolactinemia secundaria a *prolactinomas,* o en mujeres con *galactorrea idiopática.*

La bromocriptina se administra habitualmente por vía oral, con una amplitud de dosis que depende de la indicación terapéutica. La tolerancia de la bromocriptina, cuando se administra durante tiempo prolongado, como es el caso de los prolactinomas, no es demasiado buena. Al principio del trata-

Tabla 49-2. Agentes dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la hiperprolactinemia

	Dosis inicial (mg)	Duración del efecto	Vía de administración
Ergóticos			
Amidas del ácido lisérgico			
Bromocriptina	2,5	8-12 h	Oral
Bromocriptina LAR	50	28-42 días	IM
Aminoergolinas			
Lisurida	0,2	8-12 h	Oral
Tergurida	0,2	8-12 h	Oral
Cabergolina	0,3	4-7 días	Oral
Mesulergina	0,25	8-12 h	Oral
No ergóticos			
Quinagolida	0,075	24 h	Oral

IM: vía intramuscular.

miento pueden aparecer náuseas, vómitos e hipotensión ortostática, que pueden mejorar con el tiempo, pero que impiden su uso en el 10-20% de los casos. Para minimizar estos efectos, se comienza con una dosis baja administrada con la cena. Tras un período de adaptación, la dosis se aumenta de forma gradual hasta que se alcanza la eficacia terapéutica deseada. Otros efectos secundarios menos frecuentes son cefalea, fatiga, cólicos abdominales, congestión nasal, estreñimiento y rara vez alucinaciones. Para tratamientos prolongados se dispone también de una preparación inyectable de bromocriptina encapsulada en microesferas de un copolímero poliláctido-glicólido (bromocriptina LAR) que tiene una duración de hasta 2 meses. Esta preparación se administra por vía intramuscular en dosis de 50-250 mg al mes (prolactinomas). Pueden aparecer efectos secundarios durante los 3 primeros días, pero en general se tolera mejor que por vía oral. También ha demostrado buena tolerancia la bromocriptina administrada como comprimidos vaginales, pero la corta duración de su efecto y las dosis relativamente bajas que se pueden administrar limitan su uso. Aunque no se ha demostrado que la bromocriptina tenga efectos desfavorables para el feto o la madre, no se aconseja su utilización durante el embarazo, salvo si hay evidencia de crecimiento del tumor.

La lisurida es similar a la bromocriptina en cuanto a eficacia y efectos colaterales. La tergurida parece algo mejor tolerada. La cabergolina tiene una semivida muy larga (65 h) y una marcada persistencia en los receptores, por lo que sus efectos son muy prolongados. A dosis de 0,25-2 mg administrados una o dos veces a la semana normaliza la prolactina con menos efectos colaterales que la bromocriptina, lo que la convierte en el fármaco más usado en la actualidad. La quinagolida es una octahidrobenzo[g]quinolina sin estructura ergótica ni ergolínica en su molécula, es más específica para los receptores D_2 que la bromocriptina, mantiene su efecto durante 24 h tras una única dosis oral, es eficaz en el tratamiento de la hiperprolactinemia en dosis de 75 a 300 µg/día y suele tolerarse mejor que la bromocriptina. La pergolida, con un perfil farmacocinético y clínico similar, no ha sido aceptada por la *Food and Drug Administration* norteamericana para el tratamiento de la hiperprolactinemia, ya que se ha comprobado que aumenta la incidencia de neoplasias uterinas en roedores.

b) Utilización con fines hipoprolactinémicos. Las dosis que se emplean para *prevenir* la lactancia puerperal pueden ser 5 mg de bromocriptina/día o 0,6 mg/día de lisurida divididos en dos dosis durante 14 días, pero la pauta más cómoda para la mujer y con menos incidencia de rebote de lactancia en la tercera semana es de 1 mg de cabergolina en dosis única. Si se pretende *suprimir* la lactancia ya establecida, la cabergolina se debe administrar en dosis de 0,25 mg cada 12 h durante 2 días, ya que produce menos efectos secundarios que la dosis única de 1 mg.

En la hiperprolactinemia, la bromocriptina se usa en dosis muy variadas, de 1,25 a 50 mg/día, por vía oral dividida en dos dosis, aunque también se ha comprobado que puede ser eficaz una única dosis nocturna. Se debe utilizar la dosis más baja que normalice los niveles de prolactina.

Las *hiperprolactinemias funcionales* y los *microprolactinomas* responden a las dosis más bajas (no más de 10 mg), mientras que los *macroprolactinomas* suelen necesitar las dosis más altas. De todas maneras, algunos prolactinomas son resistentes al efecto de la bromocriptina, por carecer de receptores D_2. Los agentes dopaminérgicos no sólo normalizan las concentraciones de prolactina y hacen desaparecer la galactorrea, sino que normalizan el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con lo que las mujeres vuelven a menstruar y a ser fértiles, y en los hombres se restaura la libido, la potencia y la fertilidad. Además, se reduce el tamaño del tumor, con lo que mejoran los campos visuales, probablemente debido a una reducción del tamaño de las células lactotrofas y de sus mitosis. En algunos macroprolactinomas, la bromocriptina causa fibrosis perivascular que puede dificultar la extirpación total del tumor. Su acción es reversible, por lo que su eficacia depende de la administración diaria y permanente, aunque en los casos tratados durante años se puede suspender la medicación y vigilar la evolución de la prolactina sérica y del tamaño del tumor. En cuanto a la tolerancia a los diversos agonistas en tratamientos prolongados, véase lo comentado anteriormente.

Hay cuadros patológicos que no cursan con hiperprolactinemia y que, sin embargo, mejoran al reducir los niveles normales de prolactina con agonistas dopaminérgicos. Entre ellos se encuentran algunas *amenorreas* que cursan con ciclos anovulatorios e insuficiencia lútea, así como ciertos cuadros clínicos benignos que afectan a la mama, en particular la enfermedad fibroquística.

Con frecuencia existe en estos casos un desequilibrio funcional caracterizado por hiperestrogenismo relativo y deficiencia de progesterona; el papel que pueda desempeñar la prolactina en estos casos es dudoso, pero a menudo mejoran tras la administración de bromocriptina. En la *enfermedad fibroquística,* la dosis de bromocriptina es de 1,5-2,5 mg, tres veces al día. Para los casos de infertilidad, véase el apartado D. Para el tratamiento de la *acromegalia,* véase el apartado III, C, 4.3.

4.2. Fármacos antagonistas y deplecionadores de dopamina

Comprenden todo el conjunto de fármacos neurolépticos que bloquean receptores dopaminérgicos (v. cap. 31), tanto los típicos fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, etc., como los atípicos sulpirida y clozapina, e incluso las benzamidas no antipsicóticas, como la metoclopramida y la cleboprida. El bloqueo de receptores D_2 en las células lactotrofas origina un aumento en la secreción de prolactina, siempre que dichas células mantengan su conexión funcional con el hipotálamo a través del sistema porta. A la larga, la administración continuada puede provocar una situación de hiposensibilización y tolerancia, normalizándose la secreción de prolactina. La hiperprolactinemia iatrógena puede ser la responsable de ciertas anomalías endocrinas que a veces se aprecian en los pacientes tratados con estos antagonistas dopaminérgicos: alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea, ginecomastia, reducción de la libido e impotencia.

Fármacos que no bloquean receptores dopaminérgicos, pero que reduzcan la liberación de dopamina por diversos mecanismos pueden provocar también hiperprolactinemia, como es el caso de la reserpina (v. cap. 17) o de la α-metildopa (v. cap. 39).

D. TERAPIA HORMONAL DE LA INFERTILIDAD

1. Infertilidad femenina

Antes de plantearse el tratamiento de la infertilidad femenina, debe efectuarse una valoración clínica detallada, ya que esta terapia sólo está indicada en la anovulación debida a disfunción hipotálamo-hipofisaria o en la insuficiencia lútea. No se benefician de este tratamiento las mujeres con atrofia ovárica o aquellas que presentan problemas anatómicos en sus genitales que impiden la formación o la nidación del huevo. La infertilidad debida a otras anomalías endocrinas demostrables (hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal congénita) debe tratarse con su terapia específica. Este tipo de tratamiento sólo puede plantearse si se puede valorar la existencia de ovulación (ecografía y laparoscopia) y de un cuerpo lúteo funcionante (biopsia endometrial y niveles de progesterona). La terapia hormonal se basa en utilizar productos que, directa o indirectamente, estimulen o imiten la actividad gonadotrópica y la actividad de las hormonas gonadales.

Estimula directamente la actividad gonadotrópica la **GnRH** cuando es administrada mediante bomba de infusión capaz de introducir el producto de forma pulsátil: 1-20 µg cada 90-120 min.

Estimula indirectamente la actividad gonadotrópica el antagonista estrogénico **clomifeno,** cuya acción y propiedades se estudian en el capítulo 51.

Imitan la acción de las gonadotropinas la **hCG,** la **hMG** y la **FSH** humana.

Inhiben la prolactina y, por lo tanto, suprimen una acción inhibidora sobre las gonadotropinas los derivados ergóticos del tipo de la **bromocriptina.**

Los gestágenos y, en su caso, los estrógenos, se utilizarán en los casos que requieran su acción concurrente.

1.1. Incapacidad ovulatoria (anovulación)

a) Clomifeno. El clomifeno es el fármaco de elección para provocar la ovulación en pacientes anovulatorias con función hipofisaria intacta. Es ineficaz en pacientes con hipopituitarismo. El clomifeno es un antiestrógeno no esteroideo cuyo mecanismo de acción se explica en el capítulo 51 (v. apartado III, 3).

Al antagonizar receptores estrogénicos en el área hipotálamo-hipofisaria, provoca un aumento en las concentraciones de gonadotropinas que pone en marcha el normal funcionamiento del eje hipotálamo-ovárico.

La terapia se inicia con 50 mg al día por vía oral durante 5 días, comenzando entre el tercer y el quinto día después del inicio de la menstruación (si ésta ocurre de forma espontánea), o después de una hemorragia ocasionada por la retirada de un progestágeno. Se valora si ha habido ovulación midiendo la temperatura basal y las concentraciones de progesterona. Si no hay datos que indiquen ovulación o si la fase lútea es inadecuada, la dosis se aumenta a 100 mg durante 5 días en el ciclo siguiente. Las dosis sucesivas pueden aumentarse hasta 200-250 mg/día. Se puede añadir hCG (10.000 UI por vía intramuscular alrededor de los días 14 o 15 del ciclo) para aumentar las tasas de ovulación. Esta pauta es útil en pacientes que desarrollan una foliculogénesis adecuada, pero son incapaces de producir un pico suficiente de LH. La ecografía ovárica permite saber cuál es el día adecuado para esta inyección (cuando el folículo principal tiene un diámetro de 18-20 mm). Una segunda inyección de 5.000 UI de hCG 1 semana más tarde puede estimular el mantenimiento del cuerpo lúteo. Con el clomifeno se pueden obtener tasas de ovulación del 80-90% seguidas de embarazo en el 40-45% de los casos. En cuanto a las reacciones adversas, véase el capítulo 51 (apartado III, 3).

b) Gonadotropinas. Están indicadas para provocar la ovulación en pacientes con hipopituitarismo, en pacientes que no responden al clomifeno y en aquellas en que la mucosidad cervical no es adecuada. El tratamiento con gonadotropinas debe hacerse bajo control de laboratorio, ya que es necesario ajustarlo muy estrictamente en el tiempo a la respuesta hormonal que se vaya ocasionando.

Se utiliza en primer lugar la hMG o menotropina, 75-150 U/día a partir del segundo-quinto día después de una menstruación durante 10-15 días; se debe vigilar cuidadosamente la respuesta estrogénica: si el estradiol plasmático alcanza los 800-1.200 ng/L, se administran entonces 10.000 U de hCG para que actúe como LH y cause la ovulación, pero si la concentración de estradiol excede los 2.000 ng/L, no se debe administrar hCG y se repite el siguiente ciclo con una dosis menor de menotropina, ya que hay riesgo de hiperestimulación ovárica con sus complicaciones (v. apartado A, 5).

Además de la monitorización de las concentraciones de estrógenos, es muy útil la ecografía ovárica, que permite evaluar el tamaño y el número de folículos y el momento más adecuado para inyectar hCG. Si la fase lútea resulta inferior a 14 días, se debe repetir 5.000 U de hCG, 5 días después de la primera dosis. La disponibilidad actual de FSH humana pura, sin mezcla de LH, puede hacer aconsejable su utilización. La respuesta a las gonadotropinas es insatisfactoria en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. El empleo previo de agonistas de la GnRH puede ayudar en estas pacientes.

c) GnRH. Este tratamiento está indicado preferentemente en la amenorrea por disfunción hipotalámica que no responde al clomifeno (v. apartado II, B).

d) Inhibidores de la producción de prolactina. Algunos cuadros anovulatorios cursan con hiperprolactinemia que, a su vez, inhibe la secreción de gonadotropinas; si está muy elevada (> 100 µg/L) debe hacerse una exploración completa radiológica y endocrinológica de hipotálamo e hipófisis, para diagnosticar la causa; si el nivel está entre 20 y 100 µg/L, suele tratarse de una hiperprolactinemia funcional, sin causa orgánica demostrable, o de un microprolactinoma.

En los pacientes con hiperprolactinemia se debe utilizar bromocriptina, 2,5 mg/día durante la primera semana, seguida de 5 mg/día (en dos dosis) durante la segunda; se reajusta la dosis hasta que los niveles de prolactina se normalicen. Si a pesar de ello no se normalizan la secreción hipofisaria de gonadotropinas y los ciclos, debe pasarse a tratamiento con clomifeno o con hMG sin interrumpir la bromocriptina. En caso de embarazo debe vigilarse cuidadosamente la evolución de los campos visuales y si hay datos de expansión del tumor, se puede administrar bromocriptina, sin riesgos para el feto.

1.2. Insuficiencia lútea

En algunas mujeres, la correcta ovulación va seguida de una formación y un mantenimiento defectuosos del cuerpo lúteo, lo que hace insostenible el embarazo. En ocasiones cursa con hiperprolactinemia, en cuyo caso se debe utilizar bromocriptina, pero si el nivel de prolactina es normal, la bromocriptina no suele ser eficaz y se debe tratar con clomifeno, administrado en la fase folicular del ciclo, ya que cuanto mejor sea el desarrollo del folículo, mejor será el funcionamiento del cuerpo lúteo; suele bastar una dosis de clomifeno de 50 mg/día durante los días quinto a noveno del ciclo.

Puede ser eficaz la administración de gestágenos: 12,5 mg diarios de progesterona a partir del segundo día después de la ovulación, y que se mantienen hasta que se demuestra el embarazo o aparece la menstruación. Si fracasan estos tratamientos, se debe recurrir a la administración de hMG, en la forma antes señalada.

2. Infertilidad masculina

Las pautas farmacológicas que se indican a continuación están dirigidas exclusivamente a conseguir la actividad fértil del eyaculado; objetivo distinto, aunque no menos importante, es obtener un buen desarrollo de los caracteres sexuales y de la conducta sexual masculina, pero se puede conseguir lo segundo sin alcanzar lo primero. La base del tratamiento reside en un buen diagnóstico y éste requiere una evaluación endocrinológica correcta. Desde la perspectiva hormonal, las posibilidades terapéuticas son las siguientes:

2.1. GnRH

Es utilizable en hombres con fallo hipotalámico terciario e hipófisis normal. Deben administrarse dosis bajas y en régimen pulsátil; por ejemplo, 1-50 µg cada 90 min. Normaliza la secreción de testosterona, mejora la libido y la potencia, normaliza la espermatogénesis y la eyaculación. Los agonistas hiperactivos de la GnRH no se deben emplear porque ejercen también capacidad anticonceptiva en el varón y reducen la secreción de testosterona.

2.2. Gonadotropinas humanas

Son útiles en el *hipogonadismo hipogonadotrópico.* Aunque no hay un régimen de utilización normalizado, la administración conjunta de hMG y hCG proporciona el mejor sistema de maduración testicular. Se administra primero hCG, 5.000 U/semana para madurar las células de Leydig; después de 4-6 semanas, se añade hMG, 75 U dos o tres veces por semana por vía intramuscular. Una vez conseguida la espermatogénesis, se sigue con hCG sola. La duración del tratamiento puede ser de hasta 2 años o más; dependiendo del tipo de hipogonadotropismo, la frecuencia de éxitos varía entre el 100 y el 50%.

En las *oligozoospermias* no debidas a falta de gonadotropinas, la eficacia de estos fármacos es discutible.

2.3. Inhibidores de prolactina

Se emplean en la oligozoospermia que acompaña a la hiperprolactinemia: bromocriptina 2,5-5 mg/día.

2.4. Antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa

Su eficacia es discutible.

III. SECRECIÓN CON INFLUENCIA SOBRE EL CRECIMIENTO

A. HORMONA DEL CRECIMIENTO (SOMATOTROPINA, hGH)

1. Origen y características químicas

La GH es una proteína simple formada por 191 aminoácidos en una sola cadena que posee dos puentes disulfuro. Su estructura es parecida a la de la prolactina y, sobre todo, a la de la somatotropina coriónica de la placenta. La somatotropina humana (hGH) es diferente de la de otras especies, y su gen reside en el cromosoma 17. Los seres humanos no responden a la GH de otras especies, ya que sus receptores son específicos.

Es importante conocer la interacción de la GH con su receptor, porque ayuda a comprender la actividad de los modernos antagonistas. Para ejercer sus efectos a nivel celular, una molécula de GH ha de unirse a dos receptores específicos idénticos localizados en la membrana celular (fig. 49-5 *A*). Cada molécula de GH tiene dos sitios de unión específicos a su receptor.

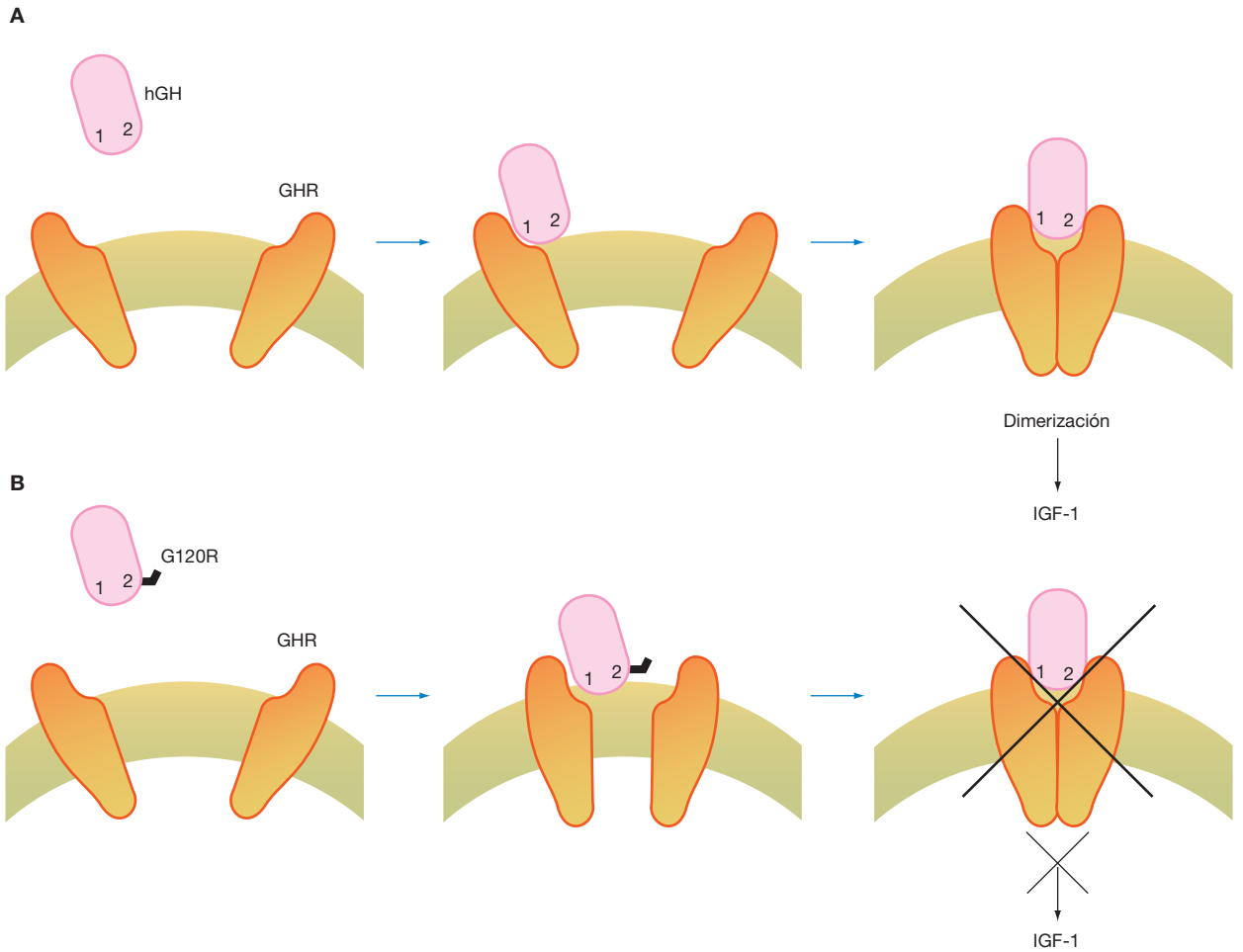


Figura 49-5. *A)* Esquema de la interacción de la GH con la pareja de sus receptores, a los que se fija mediante los sitios 1 y 2 de la molécula hormonal, provocando así la dimerización. *B)* La sustitución de un aminoácido en el sitio 2 de la GH impide su unión al segundo receptor y la consiguiente dimerización, con lo que se impide la acción de la hormona. IGF-1: *insulin-like growth factors-1.*

La estructura secundaria de la GH consiste en una estructura básica de 4 hélices alfa con dos enlaces disulfuro, de manera que regiones no contiguas de la cadena de aminoácidos contribuyen a los dos sitios de unión. El sitio 1 está constituido por el asa de los aminoácidos 54-74, la mitad C-terminal de la hélice α-4 y los residuos N-terminales de la hélice α-1. El sitio 2 está constituido por los residuos N-terminal de la hélice α-3. La GH inicialmente se une a un receptor a través del sitio 1 y luego se recluta el segundo receptor idéntico, con lo que se produce una dimerización y subsiguiente activación celular.

La primera somatotropina terapéuticamente útil se obtuvo en 1958 a partir de hipófisis de cadáveres humanos mediante un método de extracción con ácido acético. La limitada disponibilidad de GH de origen humano y, sobre todo, la aparición de algunos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob secundarios a contaminación de algunos lotes por los priones productores de esta enfermedad, hizo que se desechase su uso. En la actualidad, sólo se utiliza GH auténtica obtenida por métodos de recombinación genética, de la que en teoría se dispone de cantidades ilimitadas, aunque su precio es muy elevado.

2. Acciones fisiofarmacológicas y mecanismo de acción

Son de carácter anabólico y metabólico. La acción anabólica fundamental es estimular el crecimiento longitudinal del esqueleto y, en general, el crecimiento de los tejidos en la vida posnatal, no intrafetal. Para ello estimula la división celular y, por lo tanto, la síntesis de ADN y de proteínas en los diversos tejidos: óseo, adiposo, muscular, hígado, riñón, corazón, etc. No modifica, sin embargo, el contenido ni la síntesis de ADN cerebral. El mecanismo por el que la GH estimula el crecimiento es todavía controvertido, ya que su acción *in vivo* es muy clara, mientras que *in vitro* a veces es difícil de demostrar. Se ha propuesto que su acción somatotropa está mediada a través de las *somatomedinas o factores de crecimiento de tipo insulina* descritas más adelante. De acuerdo con esta hipótesis, la GH actúa principalmente estimulando la síntesis de somatomedinas en el hígado y en los

tejidos, así como su acción ulterior sobre las células tisulares. La mediación de estos factores es innegable y, de hecho, su ausencia es responsable de alteraciones del crecimiento, como es el caso de los pigmeos, pero cuando se estudia la acción de la hGH en condiciones apropiadas, se comprueba que también ella es capaz de activar directamente el crecimiento longitudinal del hueso.

En efecto, los condrocitos poseen receptores específicos para la GH y, si se analiza su acción sobre la placa de crecimiento de un hueso, se comprueba que no se fija a todos los condrocitos sino sólo de manera selectiva a un grupo específico de células, las de la zona germinal, que son probablemente precondrocitos. Se ha demostrado también la acción estimulante directa de la GH sobre el crecimiento y la división celular de otros tejidos, así como una especial capacidad para provocar la *diferenciación* celular de células preadiposas en adipocitos y de mioblastos en células musculares; no se sabe todavía si, del mismo modo, facilitará la diferenciación del precondrocito y la síntesis local de somatomedinas que estimulen posteriormente el desarrollo y la división de los condrocitos ya diferenciados.

Los efectos metabólicos son variados en cuanto a su duración y a sus particularidades. Son evidentes los balances positivos de nitrógeno, fósforo, calcio, potasio y magnesio, necesarios para los nuevos protoplasmas. Administrada a un paciente hipopituitario, provoca inicialmente una acción insulínica con hipoglucemia pasajera, favoreciendo así la penetración de glucosa y aminoácidos en las células; pero, posteriormente, la administración continuada de GH genera resistencia a la insulina.

La GH deriva la vía oxidativa de los aminoácidos hacia vías anabólicas y promueve la glucogénesis hepática y muscular; esta pérdida de energía oxidativa queda compensada por un aumento en la lipólisis y en la oxidación de ácidos grasos, lo que hace descender el cociente respiratorio y promover la cetogénesis. En los adipocitos, la GH activa la triglicérido lipasa. En el hepatocito, la activación de receptores GH promueve la integración de todos los procesos capaces de incrementar la síntesis de proteínas: transporte de aminoácidos, síntesis del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico y mensajero, y activación de enzimas que regulan la síntesis proteica.

3. Somatomedinas o factores del crecimiento de tipo insulina

Se trata de un conjunto de polipéptidos presentes en el plasma que tienen la capacidad de promover la incorporación de grupos sulfato al cartílago, el crecimiento de algunos tejidos (somatomedina) y de ejercer acciones similares a las de la insulina (*insulin-like growth factors,* IGF). Estas acciones fueron descubiertas de manera independiente, creyendo que se trataba de sustancias diferentes sin relación entre sí. En la actualidad se sabe que pertenecen a la misma familia, y se ha identificado a la somatomedina C como IGF-I. Se han caracterizado los IGF-I e IGF-II, considerados las principales somatomedinas. Ambos están relacionados estructuralmente con la insulina y son homólogos entre sí. Contienen una región A y otra B, cuya homología con las correspondientes cadenas de insulina alcanza el 45%. A diferencia de la insulina, mantienen la cadena C y una zona D de extensión de la cadena A. Posiblemente, los IGF provienen de una duplicación genética que ocurrió hace 600 millones de años.

En el hígado se forma el 90% de los IGF circulantes, el resto en otros tejidos donde ejercen un efecto paracrino. La secreción es estable y lenta; su síntesis depende de varios factores, entre otros la concentración de GH, la cual es absolutamente indispensable para la formación de IGF-I. En plasma, los IGF están unidos extensamente a proteínas que los protegen de pasar a los tejidos y ejercer allí sus acciones.

Algunas de sus acciones son similares a las de la insulina (fig. 49-5). Favorecen la entrada de glucosa en células grasas y musculares y estimulan la glucólisis, la síntesis de glucógeno y de proteínas promueven la síntesis de lípidos e inhiben la lipólisis. Su potencia es muy inferior a la de la insulina: 50-100 veces menor en el adipocito, 10-20 veces en el músculo sóleo, y entre tres y cinco veces en el músculo cardíaco. Tanto el IGF-I como el IGF-II pueden producir hipoglucemia, aunque es preciso administrar grandes cantidades para vencer la afinidad que muestran por las proteínas transportadoras. Su síntesis y liberación, sin embargo, no varían en relación con la glucemia, como es el caso de la insulina.

Pero, además de la acción insulínica, los IGF estimulan el crecimiento de muchas células, aumentando la producción de ADN y favoreciendo la duplicación celular, tanto *in vitro* como *in vivo*. Favorecen también la diferenciación de células de origen mesodérmico: mioblastos, células eritroides y condroblastos. Es muy posible que parte de la actividad de la GH se ejerza mediante su capacidad de estimular la síntesis de IGF en el hígado y en los propios tejidos. De hecho, personas de baja talla, como los pigmeos, se caracterizan por tener niveles normales de GH, pero niveles muy bajos de IGF-I; algo parecido ocurre en algunas personas con síndromes de Down o de Turner, si bien en casos limitados de síndrome de Down se ha apreciado una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario.

Los IGF actúan sobre receptores específicos situados en la membrana de diversas células; de esta interacción derivan sus efectos fundamentales, pero muestran también débil afinidad por los receptores insulínicos. La disponibilidad de IGF-I biosintético ha permitido realizar ensayos terapéuticos preliminares a corto plazo, que han demostrado su eficacia biológica (efectos metabólicos). Su indicación más firme, al menos en teoría, es el *enanismo de tipo Laron,* en el que la GH es ineficaz. También podría ser útil para promover la cicatrización de heridas y fracturas, en el tratamiento de la osteoporosis y para provocar anabolismo en procesos en los que existe un aumento acusado del catabolismo.

4. Regulación de la secreción de somatotropina

La secreción de GH está regulada fisiológicamente mediante tres factores, uno inhibidor o **somatostatina** y dos es-

timuladores, la somatocrinina o GHRH y la ghrelina (figura 49-6). La secreción de GH es máxima durante la pubertad, para ir descendiendo lentamente con la edad; asimismo, la sensibilidad de la respuesta de GH a la somatocrinina es máxima en los hombres entre los 20 y los 30 años de edad.

La secreción de GH se ve modificada por estímulos externos, por ritmos endógenos de naturaleza neurógena y por la acción retroalimentadora de la propia GH. El ejercicio, el estrés físico y psicológico, la ingesta rica en proteínas, el descenso de glucosa después de una comida rica en hidratos de carbono, la hipoglucemia, el ayuno, las fases profundas del sueño (fases III y IV, v. cap. 27) son factores que estimulan la secreción de GH, probablemente mediante mecanismos que actúan sobre el hipotálamo. Los sistemas neuronales de somatostatina y somatocrinina reciben diversas aferencias encefálicas: las provenientes del hipocampo son excitadoras, mientras que las que provienen de núcleos amigdalinos pueden ser excitadoras (amígdala basolateral) o inhibidoras (amígdala corticomedial); estos núcleos pueden estar implicados en respuestas emocionales que acompañan al estrés. La asociación del núcleo ventromedial con la GHRH y la liberación de GH tiene importancia en la regulación del metabolismo de la grasa y los hidratos de carbono, ya que el núcleo ventromedial contiene glucorreceptores capaces de influir sobre la secreción de insulina y la liberación de GH y de generar señales de saciedad del apetito. Esta región contiene, además, receptores insulínicos y de somatostatina y vías nerviosas sensibles a la insulina. Por consiguiente, este área hipotalámica puede tener gran importancia para integrar la secreción de hormonas glucorreguladoras en relación con la ingesta.

Al parecer son diversos los sistemas neuroquímicos que influyen sobre la secreción de GH, mediante su acción hipotalámica. Se han propuesto varios modelos para explicar el resultado final de la acción de estos sistemas, uno de los cuales se esquematiza en la figura 49-6. Los sistemas colinérgico, noradrenérgico (α_2), dopaminérgico (D_2) y serotonérgico son excitadores, pero si bien el colinérgico y el α_2-noradrenérgico actuarían por inhibición directa sobre la liberación de somatostatina, el dopaminérgico lo haría por activación del noradrenérgico. Desde un punto de vista práctico, es bien conocida la acción facilitadora de los fármacos noradrenérgicos (prueba de la clonidina) y dopaminérgicos sobre la secreción de GH, en condiciones normales, pero en caso de tumores hipofisarios que provocan acromegalia, los agonistas dopaminérgicos inhiben la secreción de GH en el 50% de los pacientes. Esta aparente paradoja se explica porque las propias células tumorales poseen receptores dopaminérgicos cuya activación provoca inhibición de la liberación de GH.

La secreción de GH está, además, autorregulada por mecanismos de retroalimentación (fig. 49-6). En el hipotálamo, la GH y la somatomedina C provocan una acción que termina inhibiendo la secreción de GH, ya sea por facilitar la acción de la somatostatina o bien por inhibir la de somatocrinina. En la hipófisis es la somatomedina C la que bloquea la acción estimuladora de la GHRH.

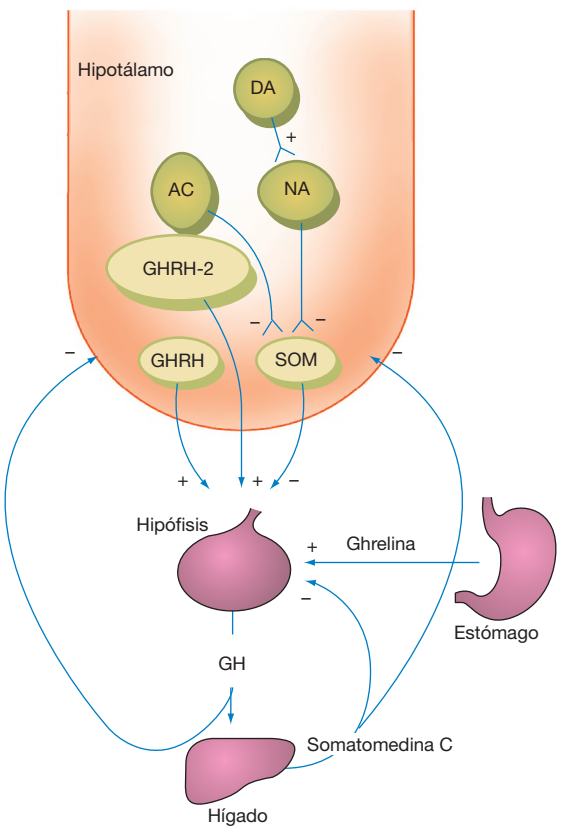


Figura 49-6. Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento. AC: acetilcolina; DA: dopamina; GH: hormona del crecimiento; GHRH: somatocrinina; NA: noradrenalina; SOM: somatostatina. (Modificado de Reichlin.)

5. Características farmacocinéticas

Por vía intramuscular, la GH, a las dosis habitualmente empleadas en clínica humana (2-4 U), produce una $C_{máx}$ en el intervalo acromegálico, a las 2-3 h de la inyección, con un retorno a los valores basales a las 20 h. Por vía subcutánea produce un pico algo menor, más tardío y más prolongado, pero el área bajo la curva es similar por ambas vías; se prefiere la vía subcutánea porque es más fácil de administrar y menos dolorosa.

La respuesta de la somatomedina C *sérica* se hace evidente a partir de las 18 h de inyección de GH, pero sólo después de administrar la hormona durante varios días (la respuesta a la primera inyección suele ser muy pobre), mientras que la respuesta de la producción de somatomedina C *tisular* máxima se aprecia a las 6 h de la inyección. En cualquier caso, ha de tenerse en cuenta que la respuesta de la somatomedina C no sirve para predecir la respuesta al tratamiento, ya que no hay correlación con la aceleración que se produce en la velocidad de crecimiento.

6. Reacciones adversas

La GH puede producir resistencia a la insulina con hiperinsulinismo. No se ha demostrado que produzca diabetes mellitus en niños, ya que esta forma de diabetes es de origen autoinmunológico, pero aumenta las necesidades de insulina en niños diabéticos y rara vez puede desenmascarar una diabetes genéticamente condicionada en adultos, porque las do-

sis utilizadas son mucho menores. En una proporción muy pequeña aparecen anticuerpos, que pueden limitar la eficacia del fármaco. Durante el tratamiento puede producirse un hipotiroidismo, debido en parte a la elevación secundaria de somatostatina hipotalámica que inhibe la secreción endógena de TSH; es preciso corregir este hipotiroidismo porque la reducción de los niveles de tiroxina limita la respuesta a la GH.

En ocasiones se han apreciado desplazamientos de la cabeza del fémur en niños con rápida aceleración de crecimiento. En niños con escoliosis se debe vigilar su evolución al administrar GH. El riesgo de aumento de incidencia de leucemia, si existe, es muy pequeño. Como medida preventiva, no se aconseja su uso en niños con déficit de GH secundario a tumores cerebrales. En niños, la GH rara vez produce ginecomastia, retención salina, con edema, síndrome del túnel carpiano o hipertensión intracraneal. Sin embargo, este efecto se ve sobre todo en adultos con dosis inapropiadamente altas para su edad, y se corrige al bajar la dosis. En el sitio de inyección se puede producir lipoatrofia y molestias locales. Además, la necesidad de un inyección diaria puede provocar problemas psicológicos, sobre todo en niños.

7. Aplicaciones terapéuticas

Existen unas indicaciones claramente establecidas, como la *talla corta por déficit de GH* o por secreción de GH biológicamente inactiva y también se acepta su uso clínico en el síndrome de Turner, en la insuficiencia renal en niños, y en adultos con déficit grave de GH.

La utilización de GH en las tallas cortas debidas a retraso del crecimiento intrauterino, en las anomalías óseas y en las enfermedades crónicas (asma, uso de corticoides y trasplantes) se está investigando en la actualidad. En el retraso constitucional del desarrollo y en la talla corta sin alteraciones endocrinas, probablemente no está indicado su uso hasta que se disponga de más información. Por último, existen otros campos de investigación en los que posiblemente sea útil, como los estados catabólicos (quemaduras, heridas extensas o postoperatorio de cirugía mayor), para acelerar la curación de fracturas, en la osteoporosis y para mejorar determinados aspectos metabólicos en los ancianos.

Las pautas de tratamiento han ido cambiando a medida que se conocieron mejor sus efectos. La GH ha de administrarse por vía parenteral, ya que no se absorbe por vía oral. Al principio se usaba la vía intramuscular, pero en la actualidad se prefiere la vía subcutánea; incluso se dispone de plumas inyectoras similares a las de la insulina, cuyo uso es muy cómodo.

En el *déficit de GH,* la dosis recomendada en Europa para comenzar el tratamiento en niños prepuberales es de 20 U/m^2/semana repartidas en siete inyecciones, cada noche al irse a dormir (alrededor de 0,23 mg/kg/semana; se considera que 1 mg de GH pura equivale a 3 U); en Estados Unidos se suelen recomendar dosis más altas (0,3 mg/kg/semana). Esta pauta produce un perfil temporal de niveles de GH claramente diferente del fisiológico (que es pulsátil) y se calcula que triplica la producción diaria normal. Algunos autores sugieren aumentar la dosis al llegar la pubertad, pero éste es un tema controvertido. En los primeros 6 meses, la aceleración de la velocidad de crecimiento es muy importante *(catch-up)* y luego se estabiliza a velocidades más altas que antes de iniciar el tratamiento, sin que se acelere en exceso la edad ósea. Los más jóvenes y con menor velocidad de crecimiento inicial responden mejor. La talla final que alcanzan los niños es mayor que la que predecían los parámetros auxológicos antes de comenzar el tratamiento y que la que alcanzan los no tratados. Para lograr un efecto adecuado de la GH es necesario asegurar una nutrición adecuada y una corrección de todas las posibles anomalías hormonales asociadas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, etc.). El tratamiento debe continuarse hasta que se hayan cerrado los cartílagos de crecimiento.

En el *síndrome de Turner* y en la *insuficiencia renal crónica* se aconsejan dosis más altas (0,375 y 0,35 mg/kg/semana, respectivamente) debido a la resistencia a los efectos periféricos de la GH. En estos procesos, aunque hay aceleración del crecimiento a corto plazo, no está definitivamente demostrado que mejore la talla final.

En los *adultos con síndrome de deficiencia grave* de GH, las dosis recomendadas son considerablemente menores que en niños (0,04-0,08 mg/kg/semana), por el mayor riesgo de efectos secundarios. La dosis que se utilizará será la mínima con que se alcancen cifras adecuadas de IGF-1 y de IGFBP-3 (proteína transportadora de la IGF-1, cuyos niveles están regulados por la GH).

B. FACTORES LIBERADORES DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

1. Somatocrinina (sermorelina)

1.1. Origen y características químicas

La somatocrinina u hormona liberadora de somatotropina (GHRH) es un polipéptido de 44 aminoácidos (fig. 49-1) descubierto inicialmente en 1982 en un tumor pancreático de un paciente que presentaba acromegalia. Posteriormente fue aislado, identificado y caracterizado como factor hipotalámico en diversas especies, incluida la humana. En el hipotálamo se ha aislado otra forma molecular de 40 aminoácidos con similar actividad biológica. Su secuencia de aminoácidos presenta una marcada homología con los péptidos de la familia secretina-glucagón de péptidos intestinales. Se encuentra sobre todo en neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo, las cuales proyectan a la eminencia media, donde terminan sobre los plexos capilares del sistema porta, pero la existencia de neuronas con GHRH se extiende también hacia otras áreas más laterales, anteriores y posteriores del hipotálamo, en particular al núcleo ventromedial. En la actualidad se produce por síntesis.

1.2. Acciones fisiofarmacológicas

La secreción de somatocrinina, al igual que la de somatostatina, es de carácter pulsátil, con un intervalo de 60-120 min. Estimula la secreción de GH de manera específica, provocando niveles máximos a los 15-30 min de la inyección intravenosa. Es también activa por vía subcutánea e intranasal. La respuesta es variable, sin embargo, de una dosis a otra y de un individuo a otro, dependiendo del estado de secreción del factor inhibidor, la somatostatina.

La secreción de somatocrinina es estimulada por los péptidos y fármacos opioides, y por el sistema α-adrenérgico. La somatostatina modula la respuesta de GH a la somatocrinina, de forma que, para que la secreción de GH sea máxima, es preciso que la de somatostatina esté en el nivel más bajo.

La principal utilidad actual de la GHRH es con fines diagnósticos, para demostrar la existencia de células somatotrofas hipofisarias con capacidad de respuesta. La GHRH sintética (1-29, 1-40 y 1-44) también se ha utilizado en el tratamiento del enanismo con hipófisis intacta. Los estudios se han llevado a cabo a corto plazo, con diferentes pautas (inyección subcutánea, infusión pulsátil nocturna y vía intranasal), a dosis de 416 μg/kg/día. En la mayoría de los pacientes se demuestra una aceleración del crecimiento, pero no aporta ventaja alguna sobre la GH, ya que su coste también es muy elevado. Recientemente se han sintetizado antagonistas competitivos de la GHRH, que pueden ser útiles en el tratamiento de la acromegalia debida a secreción ectópica de esta hormona.

2. Ghrelina

En 1976 se identificaron ciertos péptidos análogos de la met-encefalina que, careciendo de actividad opioide, podían liberar GH. El compuesto sintético más estudiado se denominó GHRP-6 (His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH_2). Posteriormente se sintetizaron otros análogos secretagogos de GH (GHRP-1, GHRP-2, **hexarelina**) con efectos similares e incluso sustancias no peptídicas que también tienen estos efectos (**L-629,429,** un benzolactam sustituido y su derivado 2-hidroxilopropilo). Estas sustancias actúan activando un receptor acoplado a una proteína G, cuyo ligando endógeno es otro factor liberador de GH denominado ghrelina. Este receptor se localiza en el hipotálamo y en la hipófisis, y su activación por las sustancias antes referidas potencia marcadamente los efectos de la GHRH, pero sólo genera liberación de GH si existe GHRH endógeno, es decir, un sistema hipotálamo-hipofisario intacto.

La ghrelina (de la unión de la raíz proto-indo-europea *«Ghre-»,* que significa crecimiento y *«-relin»,* liberador) es un péptido de 28 aminoácidos cuyo residuo 3, la serina, está n-octanoilado. Esta modificación postranslacional del péptido es esencial para su actividad biológica y es el primer péptido natural que tiene estas características. Esta hormona se produce en su mayor parte en las células endocrinas X (también llamadas células similares a las A) del estómago, aunque también se produce en el páncreas, riñón, hígado, hipotálamo, la placenta y células inmunes. La ghrelina, además de aumentar la secreción de GH, tiene potentes efectos estimulantes del apetito (orexígenos); de hecho, sus niveles aumentan con el ayuno e inducen sensación de hambre, y descienden tras la ingestión de alimentos, por lo que parece tener un importante papel en la regulación del equilibrio energético.

Los GHRP son activos por vía oral, intranasal o subcutánea, y su potencial utilidad en el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH está en fase de investigación.

ACTH

Ser–Tyr–Ser–Met–Glu–His–Phe–Arg–Try–Gly–Lys–Pro–Val–Gly–
–Lys–Lys–Arg–Arg–Pro–Val–Lys–Val–Tyr–Pro–Asp–Gly–Ala–Glu–
–Asp–Glu–Leu–Ala–Glu–Ala–Phe–Pro–Leu–Glu–Phe
|
NH_2

TRH

pGlu–His–Pro–NH_2

GnRH

pGlu–His–Trp–Ser–Tyr–Gly–Leu–Arg–Pro–Gly–NH_2

CRH

Ser–Glu–Glu–Pro–Pro–Ile–Ser–Leu–Asp–Leu–Thr–Phe–His–Leu–
–Leu–Arg–Glu–Val–Leu–Glu–Met–Ala–Arg–Ala–Glu–Gln–Leu–Ala–
–Gln–Gln–Ala–His–Ser–Asn–Arg–Lys–Leu–Met–Glu–Ile–Ile–NH_2

GHRH

Tyr–Ala–Asp–Ala–Ile–Phe–Thr–Asn–Ser–Tyr–Arg–Lys–Val–Leu–
–Gly–Gln–Leu–Ser–Ala–Arg–Lys–Leu–Leu–Gln–Asp–Ile–Met–Ser–
–Arg–Gln–Gln–Gly–Glu–Ser–Asn–Gln–Glu–Arg–Gly–Ala–Arg–Ala–
–Arg–Leu–NH_2

Ghrelina

O –CO $(CH_2)_6CH_3$
|
Gly–Ser–Ser–Phe–Lys–Ser–Pro–Glu–His–Glu–Lys–Ala–Glu–Glu–
Arg–Lys–Lys–Asp–Ser–Lys–Lys–Pro–Pro–Ala–Lys–Leu–Glu–Pro–Arg

Somatostatina

S——————————————————S
| |
Ala–Gly–Cys–Lys–Asn–Phe–Phe–Trp–Lys–Thr–Phe–Thr–Ser–Cys

Octreótida

S————————S
| |
H–D–Phe–Cys–Phe–D–Trp–Lys–Thr–Cys–Thr–ol

Lanreótida

S——S
| |
D_βNal–Cys–Tyr–DTrp–Lys–Val–Cys–Thr–NH_2

Figura 49-7. Estructura de corticotropina (ACTH), hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), ghrelina, tirotropina (TRH), CRH, somatocrinina (GHRH), somatostatina y sus análogos sintéticos.

C. SOMATOSTATINA

1. Origen y características químicas

La somatostatina (GHRIH) es un tetradecapéptido con conformación cíclica debido a que posee puentes disulfuro (fig. 49-7), ampliamente distribuido dentro y fuera del SNC. Dentro de éste se halla la somatostatina, preferentemente en el hipotálamo y el área preóptica: núcleos periventriculares, arqueado, premamilar ventral, ventromedial y eminencia media. En la médula espinal se encuentra en terminaciones sensoriales primarias, proveniente de células localizadas en los ganglios sensoriales. Fuera del sistema nervioso central (SNC) se halla en diversos ganglios y nervios vegetativos, en neuronas de la pared gastrointestinal y en las células D del páncreas.

2. Efectos fisiofarmacológicos

Se han identificado cinco subtipos de receptores de la somatostatina (sst_1 a sst_5), que presentan una homología del 42-60% de sus aminoácidos. Se encuentran asociados a proteínas $G_{i/o}$, con efecto inhibidor sobre la adenilil ciclasa. Los genes de los distintos receptores se localizan en diferentes cromosomas, se expresan en distinto grado en diferentes tejidos y algunos tienen otros mecanismos de acción, además de disminuir los niveles de AMPc intracelular (actividad tirosincinasa), lo que sugiere que pueden tener distintas funciones (v. cap. 3, apartado II, 1.2).

Es segregada en el hipotálamo de forma pulsátil y actúa sobre las células somatotrofas de manera inhibidora. En condiciones basales parece que prevalece la acción tónica frenadora de la somatostatina sobre la liberadora de la somatocrinina, pero, además, presenta otras acciones inhibidoras: inhibe la liberación de TSH por reducción de su respuesta a la TRH hipotalámica, inhibe la liberación de insulina y de glucagón en el páncreas, tanto la basal como la estimulada por diversos factores, e inhibe la secreción de gastrina y de jugo gástrico, de secretina, pepsina y péptido intestinal vasoactivo.

Potencia la acción sedante de los barbitúricos en animales, por lo que se piensa que puede ejercer una acción inhibidora generalizada sobre el SNC.

La somatostatina administrada en forma exógena tiene una duración de acción breve, con una semivida de 1-3 min, por lo que en la práctica se emplea en infusión continua durante períodos cortos de tiempo, lo que limita su utilidad. La **prosomatostatina** o somatostatina 28 es un péptido natural de 28 aminoácidos que contiene la misma secuencia de la somatostatina 14 y 14 aminoácidos adicionales unidos al extremo aminoterminal. Ambas formas de somatostatina tienen similar afinidad por los cinco tipos de receptores, y la acción de la somatostatina 28 es algo más prolongada.

3. Análogos de la somatostatina

La corta semivida de la somatostatina ha estimulado la síntesis de análogos con semivida más prolongada: la octreótida y la lanreótida.

3.1. Propiedades farmacológicas

La **octreótida** (fig. 49-7) es un derivado octapéptido cíclico de la somatostatina que contiene la parte de la hormona capaz de ejercer sus efectos sobre los receptores; sin embargo, la existencia de dos aminoácidos D, así como la modificación de los extremos amino y carboxiterminal protegen al péptido de la destrucción por endo y exopeptidasas. La afinidad de la octreótida es alta por los receptores de los tipos 2 y 5 (los más abundantes en la hipófisis), moderada por el tipo 3 y nula por los tipos 1 y 4. Por esta razón es más eficaz para inhibir la secreción de GH que la de insulina, ya que en los islotes el receptor más abundante es el de tipo 3. Su semivida plasmática es de 80-100 min, con una duración de sus efectos de 6-8 h, lo que obliga a la administración al menos de tres dosis o al empleo de bombas de infusión continua. De modo similar a la bromocriptina, también se ha desarrollado una octreótida LAR incorporada a microesferas del polímero biodegradable poli-DL-láctido-coglicólido, cuyos efectos inhibidores de la GH duran 4 semanas.

La **lanreótida** es otro octapéptido cíclico análogo de la somatostatina (fig. 49-7). Su afinidad por los receptores de la somatostatina es similar a la de la octreótida, en todos los subtipos, excepto que es algo mayor para el subtipo 4 (pero claramente mucho menos que la somatostatina natural), de ahí que su potencia de inhibición de GH e insulina sea similar a la de la octreótida, aunque es menos potente en la inhibición de glucagón. Su semivida plasmática es de 63-100 min. Al igual que con la octreótida, existe una forma LAR de lanreótida incorporada al mismo tipo de microesferas, de administración quincenal. También se dispone de un preparado galénico de lanreótida, autogel, cuyo efecto inhibidor dura 4 semanas. El coste de estos tratamientos es muy elevado.

3.2. Reacciones adversas

Los análogos de la somatostatina pueden producir cólicos intestinales, enlentecimiento de la absorción y esteatorrea por malabsorción de grasas; aumentan la incidencia de colelitiasis al suprimir la secreción de colecistocinina y disminuir el flujo biliar, lo que favorece la producción de cálculos de colesterol. Rara vez ocasionan hepatitis tóxica. La inhibición de la secreción de insulina puede provocar hiperglucemia, pero en el caso de la acromegalia, el descenso de GH y glucagón compensa la reducción de la insulina, y el control de la glucemia tiende a mejorar. No se ha demostrado hipotiroidismo secundario a inhibición de la secreción de TSH por este fármaco. Pueden provocar dolor local en el sitio de la inyección.

4. Aplicaciones terapéuticas

4.1. Somatostatina

La somatostatina puede usarse para reducir la acción irritante del jugo gástrico en las hemorragias del tubo digestivo alto (úlceras gástricas y duodenales); en este caso se emplea en infusión intravenosa continua, 3,5 µg/kg/h, sin pasar de las 120 h. La GHRIH no es útil en el tratamiento crónico de la acromegalia porque, aunque las células tumorales responden a la somatostatina, sería necesario mantener una infusión continua de la hormona. Se ha comprobado que al suspenderla aparece hipersecreción de GH de rebote.

4.2. Análogos de la somatostatina

Los análogos son capaces de inhibir la secreción de diferentes *tumores endocrinos* que contienen receptores para la

GHRIH. Así, inhiben la secreción y pueden disminuir el tamaño de diversos tumores hipofisarios (adenomas secretores de GH, de TSH, de gonadotropinas o con secreción mixta GH/PRL), tumores de estirpe neuroendocrina (vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas, PPomas, carcinoides, GHRHomas, carcinoma medular de tiroides, tumores con secreción ectópica de ACTH, etc.).

Los análogos están indicados en el tratamiento de la *acromegalia* si ha fracasado antes la cirugía, mientras se espera el efecto de la radioterapia, o si han fallado o no se pueden emplear ambas. Se investiga su utilidad como agente preoperatorio para facilitar la intervención.

El 70-90% de los adenomas secretores de GH tienen receptores para la somatostatina y responden a los análogos. La dosis inicial de octreótida es de 100 µg por vía subcutánea cada 8 h, que se puede aumentar hasta que se alcance una supresión adecuada de los niveles de GH y de IGF-I (la dosis máxima no suele superar los 600 µg/día). La dosis equivalente de octreótida LAR es de 20-30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas y en el caso de lanreótida LAR, 30 mg por vía intramuscular cada 15 días, aunque el ritmo de administración debe variarse en función de los resultados hormonales. Los análogos no producen taquifilaxia. Aproximadamente, la mitad de los adenomas disminuyen de tamaño, aunque el descenso no es tan espectacular como el que consigue la bromocriptina con los prolactinomas. El efecto no es citolítico, sino que disminuye el tamaño celular, y el tumor vuelve a crecer a las pocas semanas de suspender el fármaco. Los análogos provocan una importante mejoría clínica de los síntomas derivados del exceso de GH (sudoración, hinchazón, rasgos faciales, etc.). La mejoría puede deberse, además, a la inhibición de la secreción de IGF-I en el hígado. Un efecto adicional, inexplicable por sus efectos sobre la GH, es el alivio inmediato (en 1-2 min) de la cefalea que experimentan estos enfermos, sobre todo los que presentan tumores con expansión supraselar. Contra lo inicialmente propuesto, esta analgesia es independiente de los mecanismos opioides endógenos; puede ser debida a la inhibición de la liberación de péptidos algógenos (p. ej., sustancia P). En algunos pacientes se puede desarrollar un cuadro de dependencia similar al de los opioides. Este efecto no sólo ocurre en acromegálicos, ya que también se ha descrito alivio del dolor en pacientes con cáncer generalizado.

Los análogos mejoran clínicamente a los pacientes con *tumores gastrointestinales* al corregir las diversas hipersecreciones hormonales o por mecanismos directos en los órganos diana (inhibición de la secreción de ácido clorhídrico, de jugos pancreáticos, de la contractilidad intestinal, etc.). En muchos de estos tumores, el crecimiento de clonas celulares sin receptores para somatostatina hace que el efecto de estos fármacos sea cada vez menor.

Tienen muchas otras utilidades potenciales: inhiben la secreción de insulina en niños con hipoglucemia por nesidioblastosis, pueden ser útiles para estabilizar las necesidades de insulina en diabéticos de tipo I con control inestable, disminuyen la hemorragia por varices esofágicas y pueden ser útiles en el tratamiento prolongado de la hipertensión portal, ya que reducen el flujo sanguíneo esplácnico y la presión venosa portal. Pueden desempeñar un papel en la prevención de pancreatitis tras manipulación pancreática, acelerar el cierre de las fístulas pancreáticas y enterocutáneas al disminuir las secreciones exocrinas, pueden mejorar la diarrrea secretora en pacientes con sida, ileostomías, síndrome del intestino corto, colitis por irradiación, y al parecer tienen un efecto inhibidor del crecimiento de determinados tumores. Finalmente, se ha utilizado la octreótida acoplada a DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) marcado con ^{111}In para obtener imágenes gammagráficas de diversos tumores que contienen receptores sst (tumores neuroendrocrinos, linfomas, carcinoma de mama, etc.).

4.3. Agonistas dopaminérgicos

En algunos casos de acromegalia se pueden emplear como tratamiento coadyuvante. Se requieren dosis elevadas de bromocriptina (de hasta 20 mg/día), pero no conviene aumentarlas más porque se toleran mal. La respuesta en la reducción de GH y del tamaño del tumor es moderada, pero se aprecia cierta mejoría clínica en casi el 70% de los pacientes. Algunos pacientes responden mejor a la asociación de bromocriptina y análogos de somatostatina que a cualquiera de ellos de forma aislada.

D. ANTAGONISTAS DE LA SOMATOTROPINA (GH)

Se ha comprobado que si se sustituye la glicina de la posición 120 de la molécula de GH, localizada en el sitio de unión 2 de la GH (v. apartado III, A, 1) por cualquier otro aminoácido, excepto la alanina, se inhibe la unión de la GH a su receptor. Si además de esta modificación se producen sustituciones en los aminoácidos del sitio de unión 1 que inducen aumento de la afinidad de la GH por el receptor de la GH, se generan análogos de la GH que se comportan como antagonistas del receptor. Uno de estos antagonistas es la molécula B2036. Esta proteína recombinante difiere de la GH natural en 8 aminoácidos del sitio 1 que aumentan su afinidad por el receptor de la GH, pero la sustitución de la glicina 120 por arginina en el sitio 2 impide la dimerización del receptor, por lo que se impide la transducción de la señal (fig. 49-5 *B*). Si a la molécula B2036 se le une polietilenglicol, se prolonga su semivida desde 11 min hasta más de 72 h y se reduce su capacidad antigénica. La molécula resultante de unir la B2036 con 4-5 moléculas de polietilenglicol se denomina **pegvisomant** y se dispone ya de ella para ser utilizada por vía parenteral. El pegvisomant es, por tanto, un análogo de la GH que actúa como antagonista del receptor de la GH.

A dosis de 20 mg/día por vía subcutánea es capaz de reducir los niveles de IGF-1 y otros péptidos dependientes de la GH (IGF-BP3) a cifras normales en más del 90% de los pacientes con acromegalia. De hecho, en algunos de ellos los niveles incluso llegan a ser inferiores a lo normal, por lo que ha de reducirse la dosis. Con dosis de 40 mg/día la respuesta se acerca al 100% de los pacientes. El bloqueo de los efectos del exceso de GH produce un beneficioso descenso en la glucemia e insulinemia y una normalización del perfil lipídico. Se produce una mejoría clínica evidente en los síntomas derivados del exceso de efecto de la GH. Lógicamente, la GH en sangre se eleva probablemente en respuesta al descenso de

la IGF-1, de manera que se estabiliza en cifras más altas, pero no aumenta progresivamente. Aparecen anticuerpos en el 20% de los casos, pero no se produce taquifilaxia. En estudios de 2 años se ha visto que el tamaño del adenoma secretor de GH no aumenta, pero se desconocen los efectos a largo plazo. Por todo ello deben hacerse estudios de imagen periódicos, para valorar la situación de la hipófisis. La tolerancia es buena en general, aunque en algunos pacientes se ha detectado elevación de las transaminasas hepáticas. Se está estudiando la potencial utilidad del pegvisomant y de otras moléculas similares en la prevención de la retinopatía y nefropatía diabética.

E. MECASERMINA (SOMATOMEDINA C, IGF-1)

La mecasermina es IGF-I humana recombinante producida en *E. coli*. Su indicación fundamental es el tratamiento de los pacientes con enanismo de Laron (resistencia a la GH por mutación en su receptor). También se puede utilizar en los casos de ausencia primaria de IGF-I por mutación en el gen de esta hormona. Al ser un péptido, ha de utilizarse por vía parenteral. Entre los efectos secundarios se han descrito hipoglucemia, lipohipertofia en los lugares de inyección, hipertrofia amigdalar, cefalea e hipertensión intracraneal.

IV. SECRECIÓN CON ACTIVIDAD TIROIDEA

A. TIROTROPINA

1. Origen y características químicas

La tirotropina (TSH) es sintetizada por las células tirotrofas de la hipófisis, localizadas preferentemente en el borde mucoide central de la glándula, en una cantidad total de 100-150 µg. La velocidad normal de secreción varía de 50 a 200 µg/día, pero puede aumentar a 1.000 µg/día en caso de hipotiroidismo. Pertenece a la familia de glucoproteínas: posee dos cadenas, α y β, de 89 y 112 aminoácidos, respectivamente, con el 16% de glúcidos (tabla 49-1). En la actualidad se utiliza la tirotropina α recombinante, no la TSH de origen porcino.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La TSH actúa sobre receptores específicos situados principalmente en la membrana de las células tiroideas y en otras células, como, por ejemplo, los adipocitos. Estos receptores TSH pueden fijar también la inmunoglobulina tirostimulante presente en la enfermedad de Graves.

La activación de estos receptores provoca estimulación de la adenililciclasa, aumento de AMPc y consiguiente fosforilación de proteínas que implican profundos cambios en el comportamiento de la célula tiroidea. Aumenta el tamaño y la vascularización de la glándula y activa todos los procesos que conducen a una mayor producción y liberación de hormonas tiroideas: aumenta el transporte de yodo, la síntesis de tiroglobulina, la formación de radicales yodotirosilo y yodotironino, la proteólisis de la tiroglobulina y la liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) (v. cap. 53 y fig. 53-2).

3. Regulación de la secreción de tirotropina (TSH)

La secreción de TSH está regulada por las hormonas hipotalámicas y las hormonas tiroideas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo alcanza la hipófisis por vía portal y estimula la secreción de TSH (v. más adelante). La somatostatina, en cambio, ejerce una influencia inhibidora, pero las hormonas tiroideas son las que mejor controlan mediante retroalimentación negativa la secreción de TSH: existe una relación negativa entre el nivel plasmático de T_4 y el de TSH. La T_4 plasmática penetra en la célula tirotrofa de la hipófisis, donde se convierte en T_3 por la 5-desyodinasa; la T_3 intracelular inhibe la fijación de la TRH a sus receptores en la membrana de las células tirotrofas, impidiendo de este modo su acción liberadora de TSH. La elevación de TSH por encima de 5 µU/mL, incluso si existen niveles normales de T_3 y T_4 en plasma, constituye una prueba muy sensible y temprana de hipotiroidismo.

4. Características farmacocinéticas

La TSH por vía intramuscular tiene una semivida de alrededor de 1 h y es metabolizada principalmente en el riñón. No se aprecia actividad en la orina.

5. Reacciones adversas

Puede producir náuseas y vómitos, sensibilidad de la glándula tiroidea, síntomas de hipertiroidismo, síntomas alérgicos y dolor local en la zona de inyección.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza para mejorar las imágenes gammagráficas de los posibles restos tiroideos posquirúrgicos en pacientes con cáncer de tiroides, que reciben tratamiento con hormonas tiroideas, ya que aumenta la captación de yodo radiactivo. También puede usarse para potenciar el efecto tumoricida del ^{131}I en pacientes en los que no se puede retirar el tratamiento con hormonas tiroideas.

B. HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH): PROTIRELINA

1. Origen y características químicas

Fue la primera hormona hipotalámica químicamente identificada. Es un tripéptido (fig. 49-7) producido por neuronas hipotalámicas situadas principalmente en el núcleo paraventricular, pero la TRH es produ-

cida por neuronas localizadas en otras muchas áreas nerviosas: región preóptica del hipotálamo, glándula pineal, amígdala, corteza cerebral, sustancia gris periacueductal y médula espinal, pudiéndose detectar su presencia en las terminaciones nerviosas. Se localiza también en células de islotes pancreáticos, en diversas partes del tracto gastrointestinal. Puede comportarse, incluso, como cotransmisor con la sustancia P o con la serotonina.

La producción de TRH puede ser influida por diversos sistemas de neurotransmisión; así, los estímulos β-adrenérgicos al parecer estimulan la secreción de TRH, mientras que los serotoninérgicos y los sistemas opioides la inhiben.

2. Acciones fisiofarmacológicas

La administración de TRH provoca un aumento inmediato y mantenido de TSH; este aumento es inhibido por la acción negativa de la T_4 a nivel hipofisario. La acción es consecuencia de la activación de receptores específicos en la membrana de células tirotrofas y de la siguiente activación del ciclo de fosfoinosítidos (v. cap. 3) y desplazamiento de Ca^{2+}.

La TRH estimula también intensamente la producción de prolactina, aunque no se puede afirmar que sea un regulador fisiológico de la secreción de esta hormona en sentido estricto. En personas normales, la TRH no estimula la secreción de GH, o incluso inhibe la acción estimuladora de ciertas situaciones como el sueño, pero en el 50% de los pacientes con acromegalia la TRH produce liberación de GH, precisamente el grupo que responde con inhibición de la GH a la acción dopaminérgica de la bromocriptina; pero la extensa distribución de TRH fuera del hipotálamo, su localización en terminales nerviosos y la existencia de receptores de TRH en diversos núcleos y áreas cerebrales indican que puede tener un papel neuromodulador importante en el SNC. Sus acciones a nivel cerebral producidas por dosis fisiológicas y farmacológicas son, en general, de carácter excitador: incrementa la actividad motora espontánea, altera los patrones de sueño, antagoniza las acciones sedantes y depresoras de barbitúricos y opioides, y potencia las acciones excitadoras. A nivel espinal facilita la aparición de reflejos espinales, muestra acciones antinociceptivas y reduce la debilidad y espasticidad en la enfermedad de la motoneurona. En el *shock* espinal y en el *shock* séptico de carácter experimental, la TRH reduce sus manifestaciones y facilita su recuperación; puede deberse a estimulación de receptores TRH situados en las células del asta intermediolateral de la médula. A nivel sináptico incrementa la velocidad de recambio de varios neurotransmisores, especialmente la noradrenalina, la dopamina y la 5-HT, pero también facilita la liberación de acetilcolina en neuronas corticales.

3. Características farmacocinéticas

Por vía oral, la biodisponibilidad es baja, y se necesitan dosis 20-40 veces mayores que por vía intravenosa para estimular la TSH. Experimenta transformaciones enzimáticas por diversas peptidasas y por una amidasa. La piroglutamil peptidasa la transforma en el dipéptido His-Pro-NH_2, que sufre de forma espontánea posterior ciclación, y la TRH amidasa que produce TRH ácida; ambos productos mantienen algunas de las acciones de la TRH.

4. Reacciones adversas

La inyección intravenosa rápida puede ocasionar sofocación con sensación angustiosa, rubefacción, sabor metálico, deseos urgentes de orinar, nerviosismo, hipertensión pasajera o molestias abdominales.

5. Aplicaciones terapéuticas

La más extendida y afianzada es como elemento diagnóstico para diferenciar diversas enfermedades tiroideas. La respuesta se mide en el plasma en función de la liberación de TSH tras administración de 400-500 µg por vía intravenosa.

Se ha empleado también en el tratamiento sintomático de cuadros depresivos, aunque su eficacia es muy escasa e inconstante.

V. INFLUENCIA SOBRE LA SECRECIÓN CORTICOSUPRARRENAL

A. CORTICOTROPINA (ACTH)

1. Origen y estructura química

En el capítulo 25 (v. fig. 25-11) se muestra la naturaleza de la proteína precursora de la ACTH, la preproopiomelanocortina (POMC), y la de los productos resultantes: la ACTH (39 aminoácidos), la β-lipotropina (β-LPH, 91 aminoácidos), y un glucopéptido aminoterminal de 78 aminoácidos. En las propias células adenocorticotropas, la β-LPH origina β-endorfina (31 aminoácidos) y γ-LPH. Dentro de la molécula ACTH está la secuencia de α-MSH (13 aminoácidos) y dentro de la β-LPH está la secuencia de β-MSH (18 aminoácidos). La actividad biológica de la ACTH reside en los aminoácidos 1-24 de la porción N-terminal, el resto le confiere especificidad de especie. Existe un preparado sintético 1-24, el tetracosáctido (fig. 49-7).

La hipófisis humana contiene unos 250 µg de ACTH; habitualmente, la glándula secreta unos 25 µg/día, si bien lo hace con un ritmo circadiano: máximo por la mañana y mínimo por la tarde.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La molécula de ACTH se fija a receptores específicos de la membrana de las células corticales con una afinidad muy alta (constante de afinidad de 10^{12} M). En presencia de Ca^{2+}, el complejo formado activa el ciclo de fosfoinositoles y la adenilil ciclasa; la consiguiente fosforilación de proteínas origina: *a)* aumento de la esteroidogénesis, y *b)* estimulación de la síntesis de ARN y proteínas celulares, lo que representa un incremento en el tamaño y la actividad de la célula suprarrenal en su conjunto.

En la esteroidogénesis, el sitio metabólico estimulado por la formación del nucleótido cíclico es la rotura oxidativa de la cadena lateral del colesterol, para convertirse en pregnenolona, lo que constituye el paso limitante en la velocidad de

síntesis de los diversos esteroides: glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos (v. fig. 52-1). Esta estimulación puede deberse al hecho de que la ACTH favorece la presencia del sustrato, el colesterol, por varios mecanismos; por ejemplo, facilitando la acción de la colesterol esterasa que origina colesterol libre (reacción cuya enzima es activada al fosforilarse) y estimulando la disponibilidad de colesterol mediante captación a partir de las lipoproteínas plasmáticas.

La ACTH puede actuar sobre otros tejidos, aunque a concentraciones superiores que no son fisiológicas. Puede producir lipólisis en los adipocitos, estimular la captación de aminoácidos y glucosa en la célula muscular y aumentar la pigmentación de la piel en función de la secuencia de α-MSH que contienen su molécula.

La secreción de ACTH está regulada, en primer lugar, por el nivel de cortisol plasmático que actúa principalmente sobre la hipófisis, inhibiendo la actividad de la célula corticotrofa, si bien puede inhibir también sobre el hipotálamo; en segundo lugar, por la acción de la hormona hipotalámica corticoliberina que, segregada en respuesta a diversos estímulos de carácter neurógeno (respuesta a hipoglucemia, dolor, ansiedad, estrés, etc.), estimula la liberación de la ACTH (fig. 49-8). La arginina-vasopresina estimula también la liberación de ACTH.

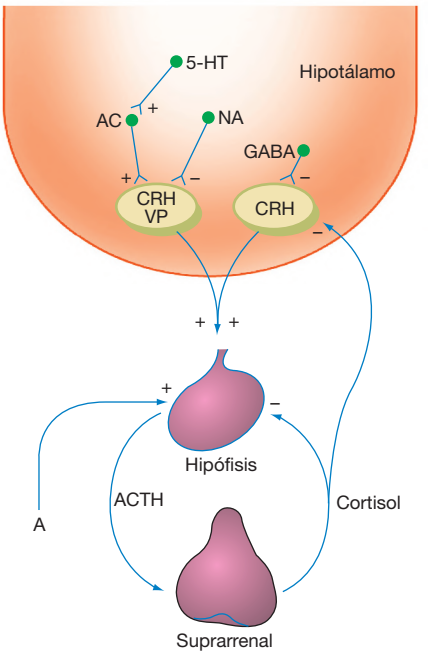


Figura 49-8. Regulación de la secreción de ACTH y corticoides. A: angiotensina; AC: acetilcolina; ACTH: corticotropina; CRH: corticoliberina; GABA: ácido γ-aminobutírico; 5-HT: serotonina; NA: noradrenalina; VP: vasopresina.

3. Características farmacocinéticas

La ACTH natural (1-39) y sintética (1-24) no se pueden administrar por vía oral porque son inactivadas en el tubo digestivo. Sus semividas biológicas son de unos 20 min, y son captadas por los tejidos; una pequeña parte actúa en las suprarrenales y el resto es inactivado en el hígado y el riñón.

4. Reacciones adversas

Se deben, en su mayor parte, a las acciones glucocorticoides y mineralocorticoides que pueden ocasionar cuando se administra en exceso (v. cap. 52). Por sí mismas pueden provocar reacciones alérgicas; el preparado sintético tetracosáctido las produce con menor frecuencia, pero a veces también se observan.

5. Aplicaciones terapéuticas

La ACTH se puede utilizar en muchas de las enfermedades en las que son útiles los glucocorticoides, si bien en conjunto éstos presentan mayores ventajas (v. cap. 52). Existen formas de absorción lenta, tanto para la ACTH como para la sintética.

Se utiliza también como método diagnóstico para analizar el estado y la capacidad funcional de la corteza suprarrenal. La respuesta normal a la ACTH excluye la necesidad de una terapia diaria de mantenimiento con glucocorticoides, pero ello no predice la capacidad de respuesta al estrés, por lo que en caso de duda se deberán realizar otras pruebas funcionales al paciente, como la de la hipoglucemia, la de la metirapona o la del CRH.

El aumento de 17-hidroxiprogesterona en respuesta a ACTH facilita el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.

B. CORTICOLIBERINA: HORMONA LIBERADORA DE ACTH (CRH O CRF)

1. Identificación y localización

El factor liberador de corticotropina fue el primero cuya existencia a nivel hipotalámico fue propuesta, pero no se aisló e identificó su estructura hasta 1981. Es un polipéptido de 41 aminoácidos cuya secuencia es idéntica en la rata y en la especie humana (fig. 49-7). Pertenece a una familia de neuropéptidos descrita en el capítulo 25 (apartado IV, B, 6.1).

La CRH se forma en neuronas localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el núcleo periventricular de la región preóptica-hipotálamo anterior. Estas células proyectan y vierten su neurosecreción en la región de la eminencia media, desde donde, por el sistema porta, la CRH llega a la hipófisis anterior. Algunas neuronas proyectan también a la neurohipófisis. Tiene interés el hecho de que algunas neuronas del núcleo paraventricular al parecer sintetizan simultáneamente vasopresina, la cual actúa sinérgica-

mente con la CRH y potencia su capacidad de segregar ACTH (figura 49-8). Pero, además, la CRH se encuentra en otros núcleos del SNC que no tienen función hipofisotropa: núcleo basal de la estría terminal, núcleo central de la amígdala, núcleo parabraquial, núcleo tegmental laterodorsal, células que rodean ciertos núcleos catecolaminérgicos del tronco, núcleos dorsomediales del tálamo e, incluso, neuronas de áreas corticales con apariencia de interneuronas. Las proyecciones desde todos estos núcleos son abundantes, tanto en dirección rostral como caudal, y aún no están definidas del todo, pero algunas terminan claramente en núcleos del tronco cerebral. En la médula espinal se han aislado neuronas con CRH en diversas láminas: I y II, V-VII y X. Existe también CRH en tejidos periféricos: en el páncreas, en células secretoras de glucagón y, dentro del epitelio del tracto gastrointestinal, en células de carácter secretor.

La liberación de CRH tiene carácter multifactorial en respuesta a diversos estímulos, pero destacan lógicamente los de carácter estresante, cuya finalidad es de incrementar la secreción de ACTH y glucocorticoides. A su vez, y como expresión de la autorregulación, los glucocorticoides inhiben, por una parte, la síntesis y liberación de CRH en el hipotálamo y, por la otra, inhiben la respuesta a la CRH en la hipófisis. La acetilcolina y la 5-HT estimulan la liberación de CRH, mientras que la noradrenalina y el GABA la inhiben (fig. 49-8).

2. Acciones centrales y periféricas

La CRH activa intensamente la secreción de ACTH y otros productos derivados de la POMC presente en las células hipofisarias: MSH y β-lipotropina (v. cap. 25). Esta acción requiere la estimulación de receptores de membrana y la siguiente mediación de dos tipos de sistemas efectores: el Ca^{2+} y el AMPc, con sus correspondientes procesos dependientes de proteincinasa. Estos receptores CRH se encuentran también en otras regiones del cerebro, del sistema simpático e, incluso, de la médula suprarrenal. Esto significa que la CRH no sólo regula la secreción de ACTH sino que también modifica directamente otras funciones en modo análogo a lo que se observa en la *respuesta al estrés;* de ahí que se considere la CRH elemento crítico en la expresión de dicha respuesta.

En efecto, la CRH estimula la actividad simpática provocando hiperglucemia, aumento del consumo de O_2 y aumento del gasto cardíaco, reduce o suprime la secreción de LH produciendo una disminución de la función reproductora y de la actividad sexual, deprime la función gastrointestinal, tanto en lo que se refiere a la reducción de la secreción gástrica como del apetito, estimula la actividad respiratoria y provoca cambios en la conducta, estimulando la actividad de vigilia y alerta, y facilitando el aprendizaje de tareas motivadas por estímulos de carácter positivo.

3. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza para valorar la capacidad de respuesta de las células corticotrofas (p. ej., en pacientes que han recibido corticoides o para diferenciar la etiología de un síndrome de Cushing).

BIBLIOGRAFÍA

Blethen S. Monitoring growth hormone treatment: safety considerations. Endocrinologist. 1996;6:369-74.
Blithe DL. Applications for GnRH antagonists. Trends Endocrinol Metab. 2001;12:238-40.
Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:18-22.
Carrera-Hueso FJ, Carrera-Hueso JA, Llorente I. Aplicaciones terapéuticas de la octreótida. Med Clin (Barc). 1996;106:505-16.
Díez JJ. Lanreótida: una nueva opción terapéutica en la acromegalia. Med Clin (Barc). 1996;107:257-69.
Drake WM, Parkinson C, Besser GM, Trainer PJ. Clinical use of a growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. Trends Endocr Metab. 2001;12:408-13.
Filicori M. Gonadotropin-releasing hormone agonist. A guide to use and selection. Drugs. 1994;48:41-58.
Filicori M. Gonadotropin-releasing hormone analogs in ovulation induction: current status and perspectives. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2413-6.
Frohman LA. Diseases of the anterior pituitary. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, editors. Endocrinology and metabolism. 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1995.
Howard AD, Feighner SD. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. Science. 1996;273:974-7.
Huirne JAF, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. Lancet. 2000;1358:1793-803.
Kemp SF. Growth hormone therapeutic practice: dosing issues. Endocrinologist. 1996;6:231-7.
Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acetylated peptide from stomach. Nature. 1999;402:656-61.
Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med. 1996;334:246-53.
Millar RP, Zhu Y-F, Chen C, Struthers RS. Progress towards the development of non-peptide orally-active gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists: therapeutic implications. Br Med Bull. 2000;56:761-72.
Molitch ME. Neuroendocrinology. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, editors. Endocrinology and metabolism. 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1995.
Neely EK, Rosenfeld RG. Use and abuse of human growth hormone. Annu Rev Med. 1994;45:407-20.
Okada S, Kopchnick JJ. Biological effects of growth hormone and its antagonist. Trends Endocrinol Metab. 2001;7:126-32.
Powrie J, Weissberger A, Sönksen P. Growth hormone replacement therapy for growth hormone deficient adults. Drugs. 1995;49:656-63.
Reichlin S. Neuroendocrinology. En: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. 8.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1992.
Saenger P. Oral growth hormone secretagogues —Better than Alice in Wonderland's growth elixir? J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2773-5.
Shalet SM, Rahim A, Toogood AA. Growth hormone therapy for adult growth hormone deficiency. Trends Endocrinol Metab. 1996;7:287-90.
Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med. 1994;331:904-9.

50 Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos y acuaréticos. Farmacología uterina

J. Flórez y J.A. Amado

I. ESTRUCTURAS NEUROHIPOFISARIAS

1. Estructura y biosíntesis de las hormonas neurohipofisarias

Las dos hormonas neurohipofisarias, **vasopresina** u **hormona antidiurética (ADH)** y **oxitocina**, son nonapéptidos con un peso molecular de cerca de 1.100. En ambas moléculas existe un puente disulfuro entre los residuos de cisteína de las posiciones 1 y 6, formando así una molécula de cistina que constituye un anillo de unos 20 átomos (fig. 50-1). En la mayoría de los mamíferos, incluida la especie humana, el aminoácido 8 de la vasopresina es la arginina, por lo que se denomina **arginina-vasopresina** (AVP), en otras especies el aminoácido 8 es la lisina: **lisina-vasopresina** o **lipresina** (LVP). La oxitocina mantiene la misma estructura general, pero el aminoácido 3 es la isoleucina y el 8, la leucina. Como se comentará más adelante, se han obtenido numerosos análogos mediante sustituciones de aminoácidos, que modifican el patrón original de la actividad.

Ambas hormonas se sintetizan de manera independiente, en células neurosecretoras diferentes y a partir de precursores distintos; sin embargo, su analogía es muy clara. Los precursores o prepro-hormonas son sintetizados en el retículo endoplásmico y posteriormente son procesados y vehiculados en gránulos; contienen un glucopéptido asociado al grupo $-NH_2$ inicial; está seguido por la secuencia de los 9 aminoácidos de la hormona activa, la secuencia de otro péptido de 92 a 95 aminoácidos denominado **neurofisina** y la secuencia peptídica terminal que concluye con el grupo –COOH. Esta neurofisina posee abundantes grupos de cistina, con un peso molecular de 9.000 a 10.000, y es distinta según el origen de la hormona: en la especie humana, la vasopresina parece que está asociada a la neurofisina I y la oxitocina, a la neurofisina II. En los gránulos de los procesos terminales de las células neurosecretoras se produce la separación de la hormona y su neurofisina, siendo ambas liberadas por los estímulos específicos; hasta el momento, se desconoce la actividad biológica que puedan desarrollar las neurofisinas. La liberación se realiza por el mecanismo de exocitosis dependiente de Ca^{2+}.

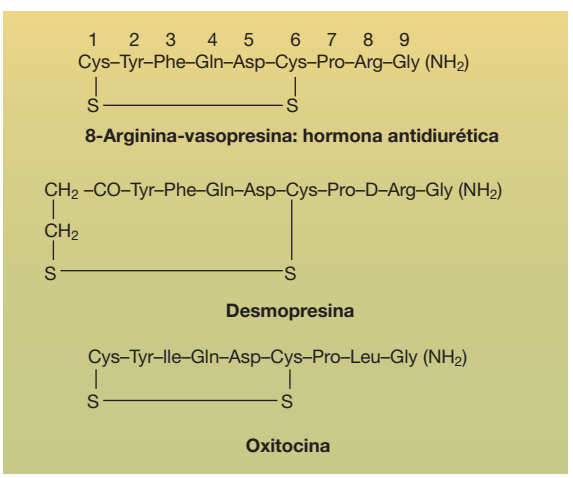


Figura 50-1. Estructura de las hormonas neurohipofisarias.

2. Localización y proyecciones de las células neurosecretoras

Las técnicas inmunohistoquímicas específicas para la vasopresina, la oxitocina y sus neurofisinas han permitido detallar la localización de las neuronas sintetizadoras de cada hormona y sus correspondientes prolongaciones. La identificación y la localización todavía no son completas, pero han permitido diferenciar de manera definitiva las vías clásicas hipotálamo-hipofisarias de otras vías que proyectan muy extensamente a muy diversas regiones del sistema nervioso central (SNC).

Las vías hipotálamo-hipofisarias nacen en los núcleos magnocelulares supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV), y terminan en su mayor parte en la hipófisis posterior (v. fig. 49-1) y una pequeña parte en el infundíbulo y especialmente en la eminencia media. El tracto hipotálamo-neurohipofisario surte de hormonas a la hipófisis posterior, donde las vierte en la circulación, produciendo la acción propiamente hormonal. El tracto hipotálamo-infundibular puede ser la base estructural de la función liberadora sobre hormonas adenohipofisarias, como puede ser el caso de la vasopresina que facilita la liberación de la corticotropina (ACTH). Dentro del NSO, la vasopresina se encuentra en neuronas caudales y la oxitocina, en rostrales; en el NPV, la vasopresina está localizada en neuronas centrales y la oxitocina en las más periféricas.

Pero, además de las proyecciones hipofisarias, tanto el NSO como el NPV proyectan abundantemente a otras estructuras nerviosas, distinguiéndose las proyecciones vasopresínicas y oxitocínicas. Existen aferencias oxitocínicas al hipocampo y, en concreto, a la amígdala, y a la médula espinal hasta los segmentos sacros más distales; en su recorrido, las vías conectan con numerosos núcleos de la sustancia gris mesencefálica, núcleos reticulares del tronco, núcleos del rafe, núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal del vago, etc. Dentro de la médula espinal, las terminaciones oxitocínicas se

encuentran alrededor del epéndimo, en la sustancia gelatinosa (lámina II) y en los núcleos intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior. Las fibras vasopresínicas presentan una distribución más rica en las regiones rostrales del encéfalo: núcleo olfatorio, circunvoluciones cingular y recta, núcleo septal, hipocampo ventral, lámina medular externa, estría terminal y núcleos central y medial del complejo amigdalino; pueden llegar también a núcleos talámicos. En el tronco, conectan con el núcleo interpeduncular y otros núcleos, y en la médula se distribuyen principalmente en los núcleos intermediolaterales.

Existen otros grupos neuronales hipotalámicos que originan fibras vasopresínicas u oxitocínicas: el núcleo supraquiasmático (NSQ) y el área hipotalámica lateral (AHL). Desde el NSQ se aprecian proyecciones a *septum,* tálamo medio dorsal, núcleo lateral de la habénula, sustancia gris mesencefálica, hipocampo y amígdala.

El AHL da origen a numerosas proyecciones mesencefálicas y espinales; dentro de la médula terminan en la lámina I, núcleos intermediolaterales donde se encuentran situadas neuronas preganglionares de naturaleza vegetativa simpática (segmentos toracolumbares) o parasimpática (región sacra).

A la vista de esta descripción, se comprende que la actividad biológica de la vasopresina y la oxitocina rebase con creces la función hormonal asociada a su denominación, y que se intente, sobre todo, determinar sus funciones en el SNC.

II. VASOPRESINA Y FÁRMACOS ANTIDIURÉTICOS

A. VASOPRESINA

1. Liberación y metabolismo de la vasopresina

La vasopresina es liberada a un ritmo de 150 mU por min/m^2 bajo estímulos osmóticos moderados. La concentración plasmática varía según el grado de hidratación: en individuos sanos hidratados, la concentración es de 1,8 pg/mL, pero puede aumentar en alto grado en caso de deshidratación. Los principales estímulos fisiológicos que favorecen la liberación de vasopresina son el aumento de la osmolaridad del plasma y la reducción del volumen extracelular. Por encima de los 200 mOsm/kg en el plasma, aumenta la secreción de la vasopresina en respuesta a la estimulación de osmorreceptores centrales (quizás el *organum vasculosum* de la lámina terminal y el órgano subfornical, estructuras paraventriculares que carecen de barrera hematoencefálica). La depleción de líquido extracelular estimula barorreceptores auriculares, aórticos y carotídeos. La respuesta es más sensible a los cambios osmóticos (1-2%) que a los volumétricos (5-10%), pero su intensidad es mucho mayor frente a los volumétricos que a los osmóticos.

Existen otros estímulos que modifican la secreción de la vasopresina, por acción directa o indirecta (previa modificación de la osmolaridad o el volumen): la hipoxia, el dolor, las náuseas y los vómitos. En cuanto a los sistemas opioides, se sabe que algunas neuronas que segregan vasopresina contienen también péptidos opioides del tipo de la dinorfina; aunque los opioides administrados por vía parenteral pueden ejercer acción antidiurética, no está claro el papel que la secreción dinorfínica puede tener sobre la secreción de vasopresina; de hecho, los agonistas opioides de acción κ (receptores por los que la dinorfina tiene especial afinidad; v. cap. 26) inhiben la liberación de vasopresina. Otros fármacos modifican también la liberación de vasopresina; la incrementan la nicotina, los β-adrenérgicos, los anestésicos, la ciclofosfamida, el clofibrato, la carbamazepina y los barbitúricos; la disminuyen el alcohol, la fenitoína y los α-adrenérgicos; potencia la acción de la hormona la clorpropamida, mientras que el litio reduce la actividad renal de la hormona.

En el plasma, la vasopresina está en forma libre, lo que le permite un fácil acceso a los tejidos. Sufre hidrólisis en varios enlaces: en el riñón se hidroliza en el enlace 8-9, dejando libre la glicinamida; en el hígado se rompe el enlace disulfuro 1-6; en el cerebro, a niveles 6-7 y 8-9; la mitad, además, se excreta por el riñón. Por todo ello, el aclaramiento es rápido y la semivida, de unos 30-40 min. Ciertas modificaciones en la molécula, como las que se citan a continuación, reducen la susceptibilidad metabólica y prolongan considerablemente la duración de la acción.

2. Receptores y análogos de la vasopresina

Tanto la vasopresina como la oxitocina ejercen acciones comunes, pero sus potencias son tan diferentes que demuestran la existencia de receptores distintos por los que muestran su propia y específica afinidad (tabla 50-1). La vasopresina activa receptores específicos V_1 y V_2. Hay dos subtipos de receptores V_1, el V_{1A} localizado en vasos, miocardio e hígado y responsable de la acción vasoconstrictora y glucogenolítica, y el V_{1B} localizado en la hipófisis y responsable de la liberación de ACTH. El receptor V_2 se localiza en las células del tubo colector del riñón y es responsable de la acción antidiurética al promover la reabsorción de agua libre. Todos ellos poseen la estructura de siete segmentos transmembrana que corresponden a los receptores asociados a proteínas G, con longitudes de 418 y 424 aminoácidos (V_{1A} y V_{1B}) y 371 aminoácidos (V_2) en la especie humana (v. cap. 3).

Los V_1 están asociados a $G_{\alpha q}$, por lo que su activación estimula la fosfolipasa C con producción de IP_3 y diacilglicerol, facilitación de la acción de Ca^{2+} y activación de fosfolipasa A_2 para liberar ácido araquidónico y producir eicosanoides. Los receptores V_2 están asociados a $G_{\alpha s}$, por lo que su activación estimula la adenilil ciclasa con producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La posterior activación de la PKA provoca fosforilación de proteínas, algunas de las cuales están relacionadas con la movilización y ubicación de la *acuoporina 2* en la membrana apical de las células principales del tubo colector del riñón (fig. 50-2). La acuoporina 2 es miembro de la familia de acuaparinas (AQP) (antiguamente denominadas *channel forming integral protein* [CHIP]). De las nueve acuoporinas de mamífero que han sido clonadas, seis se encuentran en el riñón. Son moléculas tetraméricas organizadas para formar canales que facilitan el paso del agua a favor del gradiente osmótico. Por ello se encuentran localizadas en las membranas de células epiteliales que muestran grandes flujos de agua.

La **desmopresina** es una análogo de la vasopresina en la que se ha producido la desaminación de la cisteína en posición 1 y la sustitución de la L-arginina por la forma D (figu-

Tabla 50-1. Perfil de actividad de las hormonas neurohipofisarias y de sus derivados

	Actividad antidiurética (V_2)	Actividad vasopresora (V_1)	Actividad oxitócica	Actividad lactoeyectora
Desmopresina	1.200	0,4	1,5	0,4
Lipresina	260	270	10	60
Oxitocina	4	4	520	475
Vasopresina	323	369	14	70

ra 50-1). Estas modificaciones incrementan la actividad antidiurética V_2 y reducen la actividad vasoconstrictora V_1 (tabla 50-1), y prolongan la duración de la acción por resistir mejor la hidrólisis. La **lipresina** tiene una potencia parecida a la de la vasopresina en los diversos receptores (tabla 50-1). Un análogo suyo, la triglicil lipresina o **terlipresina,** es hidrolizado en el organismo y se convierte en lipresina.

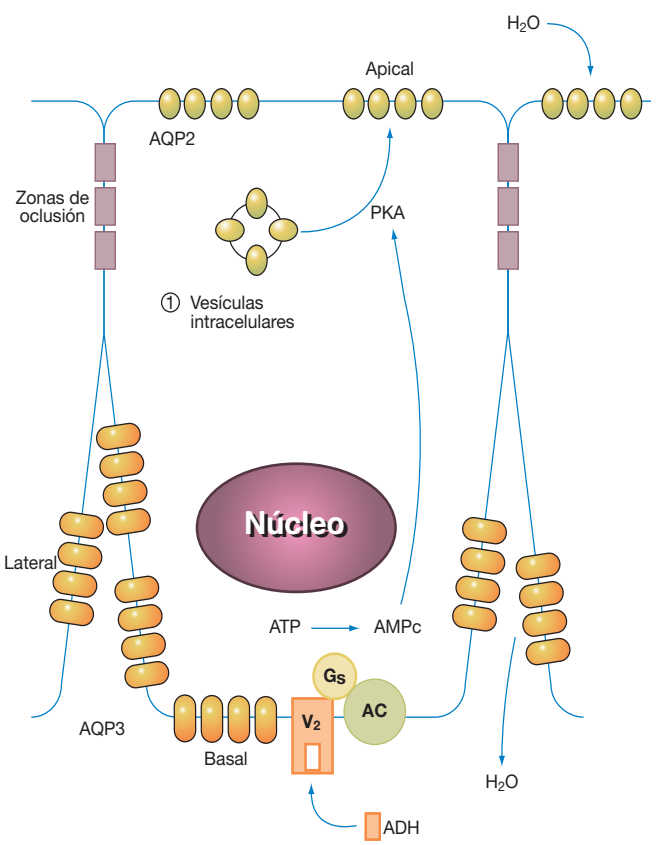


Figura 50-2. Acciones de las acuoporinas (AQP) 2 y 3 en las células principales del tubo colector renal. La hormona antidiurética (ADH) activa los receptores vasopresínicos (V2) asociados a proteína Gs, con formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y activación de la enzima PKA. La fosforilación consiguiente promueve la exteriorización de los canales de agua AQP2 en la membrana apical, facilitando así la permeabilidad al agua. Las AQP3 se localizan selectivamente en la membrana basolateral. ATP: trifosfato de adenosina.

3. Acciones farmacológicas

3.1. Acción renal

La vasopresina actúa sobre los receptores V_2 situados en la superficie basolateral de las células principales del tubo colector (fig. 50-2). Como se explica en el capítulo 47 (v. apartado 1), el mecanismo contracorriente establece un gradiente osmótico corticomedular. La orina que abandona el túbulo contorneado distal y enfila el tubo colector es hipotónica o isotónica con respecto al plasma; si el epitelio del tubo colector es permeable, el agua pasará desde la luz del túbulo hacia el intersticio, en razón del gradiente osmótico (v. fig. 47-1). La hormona antidiurética es el elemento que permeabiliza el epitelio tubular; para ello, activa la formación de AMPc y, a través de la proteincinasa dependiente de AMPc, se modifican las acuoporinas 2 para abrir los canales de agua, de forma que ésta fluye con rapidez a través de la membrana celular a favor del gradiente luz-intersticio. La existencia de vasopresina es, pues, indispensable para la reabsorción tubular de agua; mediante esta acción asegura la tonicidad del medio extracelular.

Además de aumentar la permeabilidad del tubo colector al agua, la activación del receptor V_2 aumenta el transporte de ClNa a corto y largo plazo en el segmento grueso de la rama ascendente, por activación de la expresión del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$, con lo cual aumenta el mecanismo de multiplicación contracorriente y la osmolaridad del intersticio medular y, consiguientemente, la reabsorción de agua.

3.2. Acción cardiovascular

Por su interacción con receptores V_1, situados en las células musculares lisas de los vasos, la vasopresina produce vasoconstricción generalizada en los territorios cutáneo, coronario y esplácnico con elevación de la presión arterial. La afinidad por estos receptores es inferior a la de los V_2, por lo que a concentraciones fisiológicas la vasopresina circulante no participa en el tono vasomotor. En algunos tipos de hipertensión esencial puede hacerlo, como se desprende de la acción hipotensora que ejercen algunos antagonistas V_1. Las acciones en el corazón son indirectas, debidas a la reducción del flujo coronario y a los cambios en el tono simpático y vagal.

La acción vasoconstrictora y vasopresora es utilizada en situaciones de *shock* hemorrágico, así como en hemorragias

locales y, muy especialmente, en las producidas por varices esofágicas secundarias a hipertensión portal. En la actualidad se utiliza para estos casos la terlipresina, que provoca constricción esplácnica con disminución de la presión portal y reducción del flujo sanguíneo en la vena ácigos que establece la comunicación con las dos venas cavas. La acción vasoconstrictora de la terlipresina es más prolongada que la de la vasopresina y puede administrarse de manera intermitente (cada 4 h).

Es posible que los sistemas neurales vasopresínicos que conectan con núcleos vegetativos del tronco cerebral y de la médula participen en mecanismos de regulación cardíaca y vasomotora, pero su papel todavía resulta oscuro.

3.3. Otras acciones

La vasopresina facilita la liberación de ACTH, aunque no tiene el papel fisiológico de la corticoliberina, estudiada en el capítulo 49. A altas concentraciones puede estimular el miometrio. En cuanto a la función que pueda cumplir en el SNC en los procesos de aprendizaje y memoria, en el envejecimiento, en el control del dolor, en diversas formas de conducta, así como sus interacciones con otros moduladores, no es posible presentar una visión concluyente y segura, por lo que se deberá recurrir a publicaciones más especializadas.

Puede incrementar la liberación del factor VIII y del factor Von Willebrand de la coagulación en el endotelio vascular y, así, facilitar la coagulación.

4. Características farmacocinéticas

La vasopresina se absorbe bien por vía transmucosa (nasal). En el plasma está en forma libre, lo que le permite un fácil acceso a los tejidos. Sufre hidrólisis en varios enlaces, que son distintos según el tejido implicado. Su aclaramiento es rápido y la $t_{1/2}$ es de unos 40 min. La desmopresina resiste más tiempo la hidrólisis y su acción se prolonga hasta las 12 h. La terlipresina como tal tiene una $t_{1/2}$ corta, de 24 min, debido a la acción de peptidasas que desprenden el radical triglicilo y la convierten en lipresina; pero ésta permanece varias horas y es la responsable del mantenimiento de la acción vasopresora y vasoconstrictora, que se prolonga en mayor grado que con la vasopresina.

5. Reacciones adversas e interacciones

Si la acción se prolonga y se produce una retención excesiva de agua, lo que puede ocurrir con los preparados de acción prolongada como el **tanato de vasopresina,** aparecerán síntomas de intoxicación hídrica e hiponatremia: fatiga, náuseas y confusión. A dosis altas o en pacientes con insuficiencia coronaria pueden provocar síntomas anginosos con alteraciones electrocardiográficas propias de la isquemia miocárdica. Dosis grandes también pueden incrementar la motilidad gastrointestinal y provocar náuseas, retortijones, diarrea y defecación. En mujeres pueden provocar molestias uterinas. El tanato puede producir reacciones alérgicas.

La desmopresina por vía nasal a grandes dosis puede ocasionar cefalea, náuseas, pequeños aumentos de presión arterial y congestión nasal.

Pueden incrementar la acción antidiurética de la vasopresina los fármacos clorpropamida, paracetamol e indometacina. La antagonizan, en cambio, el carbonato de litio y la demeclociclina; se sabe que el litio administrado crónicamente tiene capacidad de reducir la expresión de las acuoporinas 2; ésta puede ser la causa de su acción antagónica sobre la vasopresina y de la producción de cuadros de diabetes insípida.

6. Aplicaciones terapéuticas

La *diabetes insípida* de origen central, idiopático, familiar o secundario a cualquier afectación, responde particularmente bien a la vasopresina y derivados. Si la diabetes insípida es parcial, pueden bastar otros fármacos que faciliten la liberación o la acción de la vasopresina.

La solución acuosa de vasopresina administrada por vía intramuscular o subcutánea actúa con rapidez, pero durante poco tiempo (2 a 8 h), lo que obliga a repetir con frecuencia la administración; la dosis es de 5-10 U en adultos y 2,5-10 U en niños, cada 6-8 h. El tanato de vasopresina por vía intramuscular produce una acción que puede durar 1-3 días, lo cual resulta útil en diabetes moderadas o graves estables; la dosis es de 1,25 a 5 U en adultos y 1,25-2,5 U en niños, cada 1-3 días.

La desmopresina intranasal tiene una acción que dura entre 6 y 20 h; inicialmente se administran dosis pequeñas, que se van aumentando en función de la respuesta. La dosis en adultos es de 0,1 mL de una solución de 0,1 mg/mL, dos veces al día, pero puede aumentarse hasta 0,4 mL/día en una sola dosis o en 2-3 dosis al día. En niños de 3 meses a 12 años se administran 0,05-0,3 mL/día en una o dos dosis. Por vía parenteral, la dosis de desmopresina es de 0,5-1 mL/día en dos dosis.

Existe una forma oral de desmopresina, con dosificación de 0,1 y 0,2 mg, cuyos efectos corresponden a los de 5 y 10 µg de desmopresina nasal. Puede producir pequeños y pasajeros aumentos de SGOT.

La lipresina (lisina-vasopresina) por vía nasal se administra mediante nebulizador: una nebulización en cada orificio nasal, tres o cuatro veces al día.

En el tratamiento de las hemorragias digestivas provocadas por rotura de las *varices esofágicas* se emplea la terlipresina a la dosis de 1-2 mg cada 4 h por vía intravenosa durante 24-48 h, y puede llegarse hasta 5 mg.

En la *hemofilia A* y en la *enfermedad de von Willebrand* se utiliza la desmopresina para mantener la hemostasia antes de una intervención quirúrgica en infusión intravenosa: 0,3 µg/kg diluido en 50-100 mL de suero salino durante 15 a 30 min.

En el *síndrome de secreción inapropiada de vasopresina,* el problema suele ser el exceso de secreción que puede ocurrir de forma ocasional, con hipotonicidad plasmática y su sintomatología correspondiente. El tratamiento exige restringir la ingesta de líquidos, diuréticos de asa y suero salino hipertónico. Para frenar la acción de la vasopresina en el riñón se utiliza el antibiótico demeclociclina y, si ésta está contraindicada (paciente hepático), sales de litio. En el momento actual también se está estudiando la utilidad de los antagonistas del receptor de la vasopresina.

B. OTROS FÁRMACOS ANTIDIURÉTICOS

1. Benzotiazidas

A pesar de su acción diurética, las tiazidas reducen la poliuria de la diabetes insípida; su acción es particularmente útil en la *diabetes insípida de naturaleza nefrógena,* que es resistente a la hormona antidiurética, en la que disminuyen la cantidad de orina eliminada diariamente.

El mecanismo de acción todavía no está aclarado. Se piensa que la depleción salina y la moderada depleción del volumen extracelular determinan una reducción en la carga que se ofrece al túbulo proximal del riñón. En estas condiciones aumenta proporcionalmente la cantidad de sal y agua reabsorbidas en el túbulo proximal, disminuyendo así el volumen que se ofrece al tubo colector, donde debe actuar la hormona antidiurética. Para que las tiazidas sean eficaces, es preciso reducir el contenido de sodio de la dieta.

Se emplean las mismas dosis recomendadas para promover su acción diurética. En cuanto a las reacciones adversas, véase el capítulo 47.

2. Clofibrato

Es un hipolipoproteinemiante que ejerce también acción antidiurética en las diabetes insípidas de origen central ligeras a moderadas, en las que 2 g de fármaco consiguen reducir la diuresis al 50%. No es útil en las diabetes intensas en las que hay una completa supresión de la secreción de hormona antidiurética. El fármaco actúa a nivel central, facilitando la secreción de la hormona, por lo que es ineficaz en las de origen nefrógeno.

La dosis es de 1,5-2 g/día en tres dosis; entre las reacciones adversas más comunes destacan las propias de la intolerancia gastrointestinal (v. cap. 55).

3. Clorpropamida

Es un hipoglucemiante oral (v. cap. 54) que, además, muestra una influencia sensibilizadora sobre la acción de la hormona antidiurética en el propio tubo colector; también parece que facilita la liberación de la hormona a nivel central. Por este motivo reduce el aclaramiento de agua libre, pudiendo utilizarse en diabetes insípidas moderadas de origen central.

A la dosis diaria de 250 mg reduce la diuresis acuosa al 50% y su acción se suma a la de las tiazidas o del clofibrato. Su principal inconveniente es la hipoglucemia que produce, que obliga a un control permanente difícil de conseguir en algunos pacientes (p. ej., niños). La dosis habitual es de 250-500 mg/día, pero puede reducirse si se asocia a otro producto.

C. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V_2 DE LA VASOPRESINA O AGENTES ACUARÉTICOS

Se encuentran en diversas fases de desarrollo al menos cuatro antagonistas no peptídicos del receptor de la vasopresina. Algunos como el conivaptán son antagonistas de los receptores V_{1A} y V_2, mientras que otros son antagonistas selectivos del receptor V_2, como es el caso de lixivaptán, satavaptán y tolvaptán. El conivaptán está comercializado en Estados Unidos desde 2004, mientras que los otros fármacos se encuentran en fase de ensayos clínicos.

1. Conivaptán

Es una molécula no peptídica (fig. 50-3) que antagoniza los receptores V_{1A} y V_2 de la vasopresina, de manera que provoca el aumento de la excreción de agua libre, sin aumentar la natriuresis o la kaliuresis, y por tanto aumentan la diuresis y reducen la osmolaridad urinaria, e incrementan la concentración de sodio plasmático.

Es activo por vía oral, pero el desarrollo de la formulación oral se detuvo por producir una inhibición significativa del sistema del CYP3A4. Para reducir la posibilidad de interacciones medicamentosas, la Food and Drug Administration sólo autorizó el uso de conivaptán por vía parenteral y para uso hospitalario a corto plazo. Debido a sus interacciones no debe usarse si el paciente recibe estatinas (exceptuando quizá la pravastatina), ketoconazol, claritromicina, indinavir o similares.

Su uso ha sido aprobado para tratar la hiponatremia euvolémica o hipervolémica, es decir, aquellas situaciones en las que el paciente presenta hiponatremia, pero el volumen circulante es normal o está aumentado. No se debe utilizar en la hiponatremia hipovolémica. Se da una dosis inicial de 20 mg por vía intravenosa en 30 min seguida de una infusion continua de 20 mg a administrar cada 24 h, durante 1-4 días. Según la respuesta de la natremia se ajustará la dosis y no se puede utilizar más alla de 4 días. Se debe evitar una brusca elevación de la natremia (riesgo de desmielinización osmótica). Es necesario tener más experiencia antes de usarla en mujeres embarazadas o en lactantes.

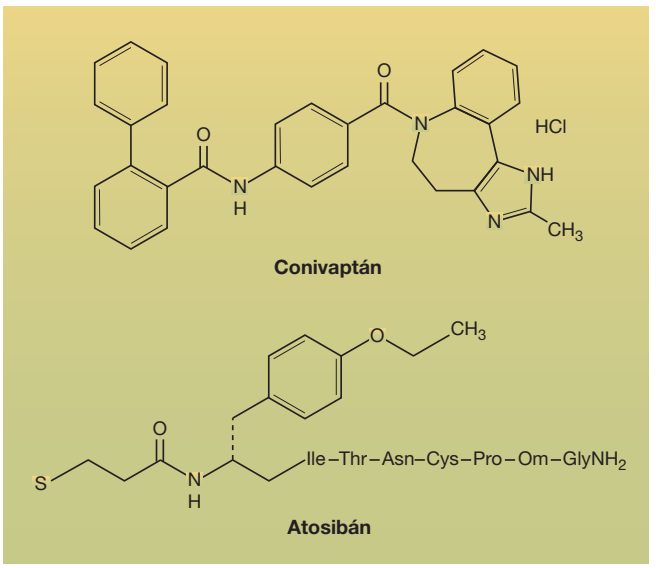


Figura 50-3. Estructuras de antagonista no peptídico de la vasopresina y antagonista peptídico de la oxitocina.

2. Lixivaptán, satavaptán, tolvaptán

Inhiben selectivamente los receptores V_2 y tienen la ventaja de que se administran por vía oral. Se han utilizado en ensayos clínicos con un número limitado de pacientes con hiponatremia asociada a síndrome de secreción inadecuada de ADH, insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática con buenos resultados (elevación de la natremia, aumento de la diuresis acuosa, pérdida de peso), pero se necesita más experiencia mediante estudios de los efectos a largo plazo sobre la enfermedad causal. Pueden aumentar la sed y en general sigue siendo necesario hacer una restricción de líquidos, aunque menos estricta. Se está investigando la utilidad potencial de asociar suero salino hipertónico. Se desconoce si pueden tener un efecto adverso sobre la función endotelial (factor von Willebrand) o sobre otros órganos con receptores de ADH.

III. FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD UTERINA

A. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

1. Excitabilidad y contractilidad uterinas

Como órgano compuesto por fibra muscular lisa, el útero posee un elevado grado de actividad autónoma capaz de provocar ondas de despolarización que se propagan y que causan contracciones espontáneas. Esta actividad autónoma, sin embargo, se encuentra sometida a numerosas influencias: el sistema autónomo simpático y parasimpático, los mediadores sintetizados probablemente *in situ,* como las prostaglandinas, las hormonas de diverso tipo entre las que destacan la oxitocina y las hormonas gonadales, y la propia influencia del contenido uterino, es decir, la actividad fetal y la actividad de los órganos anejos, entre los que destacan la placenta y el amnios. Este complejo conjunto de influencias operan de manera diferente y cambiante según su momento específico de actividad. Su acción se ejerce, en su mayor parte, a través de los respectivos receptores situados en la pared de las células musculares lisas; las consecuencias de la interacción entre los diversos ligandos y sus receptores pueden desencadenar cambios bruscos o modificar las condiciones de respuesta mediante procesos de sensibilización (caso del estrógeno) o hiposensibilización (caso de la progesterona). En último término, las modificaciones iónicas, y muy particularmente las del Na^+ y Ca^{2+}, desencadenarán los cambios de potencial de membrana y los cambios en la actividad contráctil.

La contracción muscular uterina está precedida por una reducción del potencial de membrana sobre la que se superponen varios potenciales de espiga. Esta onda de excitación se propaga de una célula a otra, a favor de los abundantes contactos de baja resistencia que existen entre ellas (uniones de tipo *gap*).

Existen áreas donde al parecer se inician estas ondas de despolarización comportándose como marcapasos. El Na^+ desempeña un papel evidente en la génesis de estas ondas, pero no es alterado por la tetrodotoxina, por lo que se descarta la existencia de canales de Na^+ dependientes de voltaje. La existencia de Ca^{2+} en el medio es indispensable para mantener la excitabilidad muscular, a pesar de lo cual son pocos los iones que penetran en la célula e insuficientes para provocar la contracción. Ésta se debe a mecanismos de movilización interna de Ca^{2+} y a la consiguiente actuación de las cinasas de cadenas ligeras de miosina.

Entre las influencias señaladas destacan las actividades parasimpática y simpática que, aunque no son esenciales, modulan la actividad uterina. En el útero grávido humano, la acción α es activadora y la β_2 inhibidora, como se explicará más adelante. El número de receptores puede variar en condiciones fisiológicas y patológicas, así como la respuesta a su activación. Las prostaglandinas son poderosas activadoras de la contracción uterina, siendo sintetizadas abundantemente en el tejido amniótico durante el embarazo, pero también se forman en el miometrio y el endometrio, y pueden participar en la patogenia de los cuadros dismenorreicos.

La progesterona y el estradiol actúan de forma contrapuesta sobre la fibra lisa uterina. La progesterona es capaz de producir hiperpolarización de la membrana celular, limitando así la velocidad de propagación de la onda de despolarización, y de aumentar la fijación de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, con lo que reduce su disponibilidad en las proteínas contráctiles. Las fibras musculares lisas del útero no embarazado tienen un potencial de membrana de –40 mV, mientras que durante el embarazo pasa a –60 mV; es posible que esa hiperpolarización se deba a la actividad predominante de la progesterona. Los estrógenos, por el contrario, promueven la excitabilidad de la fibra lisa, la aparición de contracciones espontáneas y la mayor sensibilidad del miometrio a la acción de sustancias estimulantes. Esta influencia hormonal se ejecuta, al menos parcialmente, mediante modificaciones en el número o en la afinidad de receptores para diversos mediadores. Los estrógenos, por ejemplo, incrementan el número de receptores α-adrenérgicos y de receptores de oxitocina, mientras que la progesterona puede inhibir o dificultar esa acción. Así pues, la relación local estrógeno/gestágeno a lo largo del ciclo femenino y del embarazo constituye uno de los factores condicionantes de la actividad uterina.

2. Fisiología del parto

Convergen dos procesos que, en principio, son independientes entre sí, pero se necesitan mutuamente para que los mecanismos del parto consigan el objetivo de expulsar el feto de manera adecuada: por un lado, el desarrollo de un aparato contráctil que opera de forma sincrónica bajo la acción de estímulos que se suceden con un ritmo creciente; por el otro, la maduración progresiva del cuello uterino, que favorece su apertura creciente hasta quedar completamente eliminado; esto significa una modificación profunda en la textura histológica del cuello.

A falta de un conocimiento exacto de las señales y los mecanismos que inician y propagan los movimientos uterinos durante el parto, deben señalarse los factores que, según se sabe, tienen una determinada influencia.

a) Oxitocina. Aunque el parto se puede iniciar en mujeres que carecen de hipófisis, es bien conocido que la sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta extraordinariamente en las últimas semanas del embarazo y que en la fase del parto la fibra uterina responde con elevada sensibilidad a la oxitocina. Este aumento de sensibilidad puede deberse al incremento del número de receptores de oxitocina que se observa en las últimas semanas del embarazo. Pero, además, la propia estructura de la fibra lisa uterina y su distensión pueden ser responsables de una mayor capacidad de respuesta. Piénsese, por ejemplo, que la situación de las uniones de tipo *gap* entre las fibras, incluido el número de sus elementos de unión o «conexones», no es estática y fija, sino que puede variar en función de diversas influencias; el aumento de estos elementos implica una propagación de estímulos más rápida. Asimismo, la capacidad de la oxitocina para inhibir la fijación del Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico en la célula del miometrio aumenta 10.000 veces a lo largo del embarazo.

b) Prostaglandinas. La respuesta del útero a las prostaglandinas no se modifica tan marcadamente como en el caso de la oxitocina, pero su influencia parece manifiesta por varias razones: la poderosa acción estimulante que poseen, la abundante síntesis que tiene lugar en el útero y en la membrana amniótica, síntesis que aumenta en las últimas semanas, y la capacidad de favorecer también la maduración del cuello.

c) Relación estrógeno/gestágeno. Su influencia depende de cómo alcance esta relación las propias fibras musculares uterinas; ya se ha indicado que las hormonas modifican, entre otras acciones, el número y la actividad de receptores con respecto a diversos mediadores, por ejemplo del sistema adrenérgico y de la oxitocina. Pero, además, afectan profundamente la actividad intracelular de las células hormonosensibles, entre las que destacan las propias células del miometrio.

B. OXITOCINA

1. Biosíntesis y liberación

Los procesos de síntesis y liberación de la oxitocina (figura 50-1) y su correspondiente neurofisina se han descrito en el apartado I, 1. Es preciso recordar que es sintetizada en neuronas diferentes de las que segregan vasopresina y que también emiten prolongaciones a estructuras encefálicas, del tronco cerebral y de la médula espinal; dentro de la médula al parecer se concentran más en las láminas I y II del asta posterior, relacionadas con la sensibilidad.

La secreción de oxitocina es favorecida principalmente por estímulos sensitivos del cuello uterino, de la vagina y del pezón mamario. También la deshidratación puede facilitar su liberación, aunque la actividad antidiurética de la oxitocina es casi nula, como se aprecia en la tabla 50-1.

2. Acciones fisiofarmacológicas

2.1. Acción oxitócica

Ya se ha explicado el posible papel de la oxitocina en la actividad del útero no grávido y la respuesta en función del ambiente hormonal que lo controla. La sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta de forma progresiva durante el embarazo, de forma paralela a su actividad espontánea, y es máxima en las fechas próximas al parto; aumenta simultáneamente el número de receptores de la oxitocina. La oxitocina actúa sobre receptores específicos, claramente diferenciados de los receptores de la vasopresina; sin embargo, no se han encontrado todavía antagonistas que actúen con selectividad absoluta sobre los receptores oxitocínicos, ya que también muestran afinidad por los vasopresínicos.

La oxitocina incrementa el ritmo y la intensidad de las contracciones, que suelen adoptar un patrón fisiológico de propagación desde el *fundus* hasta el cuello; si las dosis no son altas, las ondas de contracción están seguidas de relajación completa, de forma similar a como lo hacen las contracciones denominadas fisiológicas. Esto, sin embargo, no significa que haya simultánea y necesariamente una maduración del cuello, que puede no establecerse a pesar de que el útero responda plenamente a la acción de la hormona. A dosis altas, las contracciones se suceden con aumento del tono basal, sin que haya relajación plena entre dos contracciones.

La oxitocina estimula la producción de potenciales espiga en las células miometriales, aumentando la frecuencia de descarga y el número de potenciales presentes en una descarga, así como su amplitud.

2.2. Otros efectos

La oxitocina estimula de manera específica las células mioepiteliales que se hallan en las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria (tabla 50-1), favoreciendo así el paso de la leche desde los canales alveolares hasta los grandes senos. Esto aumenta la eficacia de la acción succionadora del lactante.

A dosis bajas carece de efectos vasculares, pero a dosis altas puede producir hipotensión arterial; igualmente, a dosis altas muestra cierta actividad antidiurética que llega a ocasionar intoxicación hídrica, sobre todo si se acompaña de abundante infusión líquida.

En el SNC, la extensa distribución de la oxitocina hace suponer que cumple una función determinada. En experimentación animal se le ha adscrito un papel opuesto al de la vasopresina, relacionado con los fenómenos de extinción de

memoria. Aplicada localmente en la médula sacra, donde hay terminaciones oxitocínicas, provoca inhibición de la actividad bioeléctrica que no es antagonizable por estricnina, lo que descarta la posibilidad de que la acción inhibidora se deba a liberación del transmisor inhibidor glicina (v. cap. 25, apartado III, 2).

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía parenteral, nasal y bucal, pero la primera es la más usada porque permite una dosificación mejor y más controlada. En la sangre se encuentra en forma libre, difunde con facilidad a los tejidos y tiene una semivida de 12-17 min. Se inactiva en hígado y riñón, pero existe una aminopeptidasa en el plasma, denominada oxitocinasa, cuya concentración aumenta durante el embarazo; quizá sea de origen placentario.

4. Reacciones adversas

Utilizada para inducción del parto a dosis moderadas, carece de efectos adversos, a menos que existan condiciones intrínsecas del útero que contraindiquen su administración. El uso irreflexivo de la oxitocina, sola o combinada con otros oxitócicos, puede producir hipertonía uterina, complicaciones fetales por alteraciones del riego fetal y rotura uterina. A grandes dosis puede causar intoxicación hídrica con convulsiones. El aumento de ictericia neonatal adjudicada al excesivo uso de oxitocina no parece que esté relacionado con la oxitocina en sí misma, sino con el aumento paralelo de la prematuridad.

Contraindicación relativa es la existencia de cicatrices uterinas por cesáreas previas, aunque una sola cesárea con sección baja no parece que aumente el riesgo de complicaciones en el embarazo siguiente; son contraindicaciones absolutas las distocias de diverso tipo.

5. Aplicaciones terapéuticas

Inducción del parto. Es el agente de elección cuando la inducción está realmente indicada. Se administra por infusión intravenosa en una solución de 10 mU/mL; se inicia a la velocidad de 0,5 mU/min y se aumenta progresivamente a razón de 1-2 mU cada 30-40 min. La dosis se incrementa hasta obtener la máxima respuesta uterina (3-4 contracciones similares a las del parto normal en 1 min), sin que haya signos de sufrimiento fetal. En la mayoría de los casos, ésta se consigue con la dosis de 5 mU/min. Conforme avanza el parto, se va reduciendo la dosis.

Para vencer la *atonía posparto y* prevenir la hemorragia, se emplean 20-40 mU/mL en solución glucosalina a la velocidad de 40 mU/min. Por vía intramuscular se administran 3-10 U.

Por vía nasal, para favorecer la *eyección de leche,* está indicada una nebulización 2-3 min antes de dar de mamar.

C. PROSTAGLANDINAS

En el capítulo 21 se exponen las propiedades generales de las prostaglandinas. Con fines oxitócicos se emplean el **dinoprost** (PGF_2), la **dinoprostona** (PGE_2) y el **gemeprost** y la **sulprostona** (análogos de la PGE_1, pero con propiedades de $PGF_{2\alpha}$).

1. Acciones farmacológicas y formas de utilización

En comparación con la actividad de la oxitocina, las prostaglandinas se caracterizan por aumentar las contracciones uterinas en los primeros meses del embarazo, cuando el útero aún es resistente a la oxitocina, sobre todo en el segundo trimestre. En las primeras semanas del embarazo, las dosis requeridas son elevadas y pueden ocasionar reacciones adversas inaceptables. La $PGF_{2\alpha}$ se comporta como un estimulante uterino más constante que la PGE_2, tanto en el útero grávido como en el no grávido. Su acción se suma a la de la oxitocina, porque ambas actúan sobre receptores diferentes.

Las prostaglandinas favorecen, además, la maduración del cuello uterino, ablandándolo y dilatándolo por alterar la estructura del colágeno. Por eso se pueden emplear en forma de gel administrado en forma extraamniótica, intracervical o intravaginal (pesario) en la fase previa a la inducción; con ello se ha reducido el número de cesáreas. Pero no se descarta la posibilidad de que, al mismo tiempo, inicien la inducción del parto con el consiguiente riesgo de sufrimiento fetal. Por esta razón, la parturienta sometida a maduración del cuello debe estar bajo vigilancia.

La dinoprostona se puede administrar por diversas vías: oral, intrauterina, endocervical, vaginal y parenteral. La utilización de estas vías, la dosis y la frecuencia de administración depende de las indicaciones (v. cap. 21, apartado I, 5.7): preparación cervical previa a la inducción del parto (infusión extraamniótica o aplicación vaginal en forma de gel, pesario, tableta vaginal), inducción y facilitación del parto (0,5-1 mg oral cada hora), control de hemorragia posparto (infusión intravenosa), evacuación de mola hidatidiforme y de feto muerto (administración de pesarios y geles vaginales), inducción de aborto en el segundo trimestre (en aplicación extraamniótica o intraamniótica, con oxitocina o sin ella o con soluciones hipertónicas) y preparación del cuello para provocar aborto por aspiración en el primer trimestre (administración vaginal).

Las indicaciones del dinoprost son similares a las de la dinoprostona; se usa principalmente en forma de solución, pero puede provocar bronconstricción. El gemeprost se emplea en forma de pesario de aplicación vaginal, sobre todo con fines abortivos, bien para preparar el cuello ute-

rino o intervenir quirúrgicamente en el primer trimestre, bien para provocar aborto directo en el segundo; es una de las prostaglandinas que se asocia al antigestágeno mifepristona.

2. Reacciones adversas

La administración inadvertida de dosis altas en el territorio vascular produce hipotensión grave y colapso. La hiperestimulación uterina puede causar rotura uterina (de acuerdo también con las características de la intervención que se practique) y muerte fetal. Pueden producir dolor uterino, alteraciones fetales, náuseas, vómitos, diarrea, temblores, cefalea y mareos, de intensidad relacionada con la dosis y las posibilidades de absorción sistémica. El dinoprost puede provocar broncoconstricción.

D. ALCALOIDES ERGÓTICOS

1. Estructura química

En el capítulo 17 se indican la naturaleza y la estructura de los alcaloides del cornezuelo del centeno. La **ergonovina** y su derivado sintético **metilergometrina (metilergonovina)** son derivados ergóticos con estructura amídica que se caracterizan por tener muy escasa actividad de bloqueo α-adrenérgica y poderosa actividad estimulante de la musculatura lisa.

2. Acciones farmacológicas

Destaca la intensa estimulación de la fibra lisa uterina, efecto propio de la acción mayor de todo el grupo de alcaloides ergóticos. También pueden actuar en otras fibras lisas, como en las vasculares o en la pared gastrointestinal; esta acción se debe a que es un agonista parcial de los α-adrenoceptores, aunque su afinidad por receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos es también escasa, mostrando manifestaciones variables de agonismo parcial y de antagonismo según los modelos utilizados. Pueden producir vómito, aunque en menor grado que la bromocriptina.

En el útero, la metilergometrina produce contracciones intensas e irregulares, con aumento del tono basal tanto en el útero inmaduro como en el grávido, aunque éste es más sensible. Debido a este tipo de respuesta, que puede ser contraproducente para la buena dinámica del parto y para la vida del feto, sólo se debe usar cuando el feto ha iniciado su expulsión.

En general, la acción vasoconstrictora es débil, pero puede ser suficiente para desencadenar espasmos en regiones hipersensibles, por ejemplo, el territorio coronario. Esto ha dado origen a la prueba de la ergonovina empleada para diagnosticar isquemias coronarias de carácter funcional.

3. Características farmacocinéticas

La metilergometrina se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 60-90 min. El aumento de actividad uterina se aprecia ya a los 10 min de una dosis oral de 0,2 mg administrada después del parto o antes si es por vía intravenosa o intramuscular. La $t_{1/2}$ es de 0,5-2 h.

4. Reacciones adversas

Aparte el lógico dolor uterino a causa de la contracción, pueden producir vasoespasmo en diversos territorios, náuseas y vómitos, hipertensión; el efecto es mayor por vía intravenosa que por vía intramuscular u oral.

5. Aplicaciones terapéuticas

No se debe emplear para inducir el parto sino para incrementar la contracción uterina y evitar el útero atónico y las hemorragias; se administra metilergometrina a la dosis de 0,2-0,3 mg por vía intramuscular, o por vía intravenosa si es precisa una acción muy rápida. Si la involución uterina de los primeros días y semanas después del parto es muy lenta, se administra por vía oral, 0,2-0,4 mg 2-4 veces al día durante 2-7 días.

E. RELAJANTES UTERINOS

1. Definición y objetivos

Son fármacos que deprimen las contracciones uterinas espontáneas. Se emplean para tratar el parto prematuro con el objetivo de que el feto madure lo suficiente para asegurar su supervivencia, o para que la demora temporal del parto prematuro permita la utilización y acción de los fármacos corticoides en la madre de manera que puedan incrementar la síntesis del surfactante pulmonar y la maduración del pulmón en el feto (v. cap. 42). El beneficio inicial de la terapia esteroidea se consigue en unas 18 h después de la primera dosis y el máximo se alcanza a las 48 h; por tanto, aun cuando el efecto tocolítico dure poco tiempo, puede resultar suficiente como para que el corticoide consiga su eficacia. Otra consecuencia beneficiosa es la de dar tiempo para trasladar a la madre a un centro con unidades de vigilancia. Una vez diagnosticado el parto prematuro deben sopesarse los riesgos y beneficios de la inhibición del parto frente a los que entraña permitir que el parto avance. Los riesgos de inhibir el parto son los propios del fármaco empleado para inhibirlo y los derivados de mantener el feto en el útero, en circunstancias en que sería más conveniente que saliera (corioamnionitis, *abruptio placentae,* hemorragia incoercible, muerte fetal, enfermedad grave materna y sufrimiento fetal). Los riesgos de no inhibir el parto suelen considerarse más graves que los

de inhibirlo, sobre todo si la edad de gestación es menor de 34-36 semanas y las membranas no están rotas; una vez rotas, es preferible proceder a la expulsión. Hay que evitar el tratamiento prolongado puesto que los riesgos para la madre aumentan a partir de las 48 h y no hay pruebas de que la prolongación del tratamiento tenga ningún beneficio. En consecuencia, en la actualidad no se recomienda el tratamiento de mantenimiento.

Puesto que el estímulo provocador del parto prematuro no suele ser conocido, el tratamiento es inespecífico y ésa puede ser la razón de que la eficacia de los relajantes uterinos, en su conjunto, sea muy escasa; para algunos autores, la demora en el parto no excede las 48 h. Los relajantes uterinos pueden actuar por dos mecanismos:

a) Producción o alteración de la síntesis de segundos mensajeros: fármacos **adrenérgicos β_2**, fármacos productores de óxido nítrico, sufato de magnesio, antagonistas del calcio.

b) Inhibición de la síntesis de sustancias estimulantes (inhibidores de la ciclooxigenasa), antagonistas de la oxitocina (atosibán).

2. Estimulantes β_2-adrenérgicos

Los fármacos empleados son: **ritodrina, terbutalina, salbutamol.**

2.1. Acciones farmacológicas

En el útero grávido, los estimulantes β_2 inhiben la contracción uterina, tanto la espontánea como la provocada por diversos estímulos. Esta acción es dependiente de la dosis, pero su intensidad resulta limitada por otros efectos β_2 generados con el lecho vascular, como la vasodilatación que hace reducir la resistencia periférica y la presión diastólica (v. cap. 16). Puesto que la selectividad α_2 es sólo relativa, estimulan también la frecuencia cardíaca entre 10 y 40 pulsaciones por minuto y elevan el volumen minuto. Por este motivo, según la dosis, aparecen en la madre taquicardia, reducción de la presión diastólica sin modificación de la sistólica y aumento de la presión diferencial. En algunas ocasiones han aparecido signos congestivos pulmonares cuya causa no está aún aclarada, aunque puede contribuir el exceso de líquido introducido en la infusión. Puesto que los fármacos pasan al feto, puede aparecer taquicardia fetal.

Producen otros efectos β de naturaleza metabólica: hiperglucemia moderada con aumento de insulina y ácidos grasos, e hipopotasemia. Puede aparecer también temblor.

2.2. Reacciones adversas y contraindicaciones

Las reacciones son las expuestas en el epígrafe anterior; palpitaciones, arritmias, temblor, opresión precordial, disnea, aumento de glucemia e hipopotasemia son las más frecuentes. El aumento del trabajo cardíaco puede ser contraproducente en madres con insuficiencia coronaria. Son contraindicaciones, pues, la enfermedad cardíaca, el hipertiroidismo, la hipertensión no controlada, la diabetes no controlada y la hipovolemia.

2.3. Indicaciones y dosificación

Las indicaciones son impuestas por el mes de gestación, el peligro de inmadurez fetal y la relación entre riesgo y beneficio, como se ha indicado anteriormente. La eficacia se valora en función de los días y semanas que se consigue prolongar el embarazo.

Todos los productos se absorben por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 80% y una semivida que varía entre 3 y 7 h. Lo más frecuente es iniciar la aplicación por vía intravenosa a dosis que se van aumentando paulatinamente en 1 o 2 h, manteniendo la máxima posible en función de la eficacia inhibidora del útero y de las reacciones adversas que puede ocasionar; una vez conseguido el efecto deseado, se reduce la dosis, pero se mantiene la infusión en las primeras 24 h; 30 min antes de suspender la infusión se inicia la administración oral con las dosis y los intervalos señalados en la tabla 50-2.

3. Sulfato de magnesio

3.1. Acciones farmacológicas

A concentraciones crecientes afecta a los tres procesos de la contracción de la fibra lisa uterina: la excitabilidad, el acoplamiento excitación-contracción y la contracción misma del miometrio. Puede reducir la frecuencia de los potenciales de acción e inhibir la entrada de Ca^{2+} en la fibra muscular. Su acción, sin embargo, no es selectiva para el miometrio, ya que, a medida que aumentan las concentraciones de mg, llegan a afectarse otros sistemas: con 10-12 mg/dL aparece parálisis de músculos voluntarios y con 12-15 mg/dL cesa la respiración; con 6-12 mg/dL aumentan el espacio PR y la duración del complejo QRS, y con 30 mg/dL aparece paro cardíaco.

Administrado a la madre embarazada produce inhibición de las contracciones uterinas a la concentración de 4-8 mg/dL, tanto las espontáneas como las provocadas por oxitocina. Si no están rotas las membranas y la dilatación cervical no supera los 4 cm, el embarazo se prolonga durante 1 semana o más.

3.2. Características farmacocinéticas

Pasa al feto, en el que puede producir signos de depresión; el sulfato de magnesio se elimina en su mayor parte por el riñón y sólo el 1-2% por las heces. Si la función renal es normal, la eliminación es rápida; si hay hipofunción renal, aparecerá hipermagnesemia con sus complicaciones.

Tabla 50-2. Dosificación de β-adrenérgicos como inhibidores uterinos

	Dosis inicial (infusión IV)	Dosis de mantenimiento (oral)
Fenoterol	1 µg/min, aumentar hasta 6 µg/min, mantener durante 6 h y reducir durante otras 6 h	5-7 µg cada 4 h
Ritodrina	100 µg/min, aumentar hasta 350 µg/min y continuar durante 12 h	10 mg cada 2 h durante 24 h, después, cada 4-6 h
Salbutamol	1,8 µg/min, aumentar hasta 43 µg/min y mantener 12-24 h	2-4 µg cada 6-8 h
Terbutalina	10 µg/min, aumentar hasta 25 µg/min durante 8 h; 250 µg SC cada 4 h durante 3 días	15 µg al día

IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.

3.3. Reacciones adversas y contraindicaciones

Produce sensación de calor y rubor por la vasodilatación periférica; la inyección excesivamente rápida provoca náuseas, cefalea y palpitaciones. Puede aparecer sudoración, nistagmo, mareo y sequedad de boca. La hipermagnesemia intensa afecta a la excitabilidad y la contracción del músculo esquelético, a la respiración y la función cardíaca. En el feto puede producir depresión. Todos estos efectos son agravados por los anestésicos y los analgésicos opioides.

El sulfato de magnesio está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal y con bloqueos de conducción cardíaca y no se debe administrar junto con barbitúricos, anestésicos y opioides.

3.4. Dosificación

Se empieza aplicando 4 g en una solución al 10% como dosis de impregnación, lentamente (durante unos 5 min); la dosis de mantenimiento es de 2 g/h. Algunos autores opinan que el sulfato de magnesio no aporta eficacia real y puede ser mayor el riesgo para el feto que el beneficio.

4. Atosibán

Es un péptido sintético cuya estructura está relacionada con la de la oxitocina (fig. 50-3), y se comporta como antagonista específico de los receptores oxitocínicos. Su acción se inicia rápidamente y produce una reducción de las contracciones uterinas que dura al menos 12 h.

Por vía parenteral, la semivida es de 1,7 h, se administra en infusión intravenosa y su principal metabolito (M_1) es activo. Atraviesa la barrera placentaria, pasa a la leche y se elimina escasamente por orina. Se administra en infusión con un bolo inicial de 6,75 mg durante 1 min, seguido de perfusión de 18 mg/h durante 3 h y luego 6 mg/h hasta 45 h; la duración máxima del tratamiento es de 48 h.

Puede producir náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, cefalea, mareos, sofocos, hiperglucemia; y más raramente prurito y reacciones de hipersensibilidad. Preocupa la asociación que puede haber entre atosibán y el nacimiento de niños con bajo peso; de hecho, el fármaco no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* norteamericana.

5. Otros fármacos

Los **inhibidores del canal de Ca^{2+}**, como el **nifedipino**, se estudian en el capítulo 37. Producen inhibición de la contracción de la fibra muscular lisa, incluida la uterina. Se ha comprobado su eficacia clínica, solos o asociados a los fármacos adrenérgicos, y presentan menos efectos adversos que éstos. Las dosis son las habitualmente empleadas para producir efectos relajadores en otros territorios.

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la **indometacina** (v. cap. 23), también se han utilizado para reducir la actividad uterina. Su eficacia en el parto prematuro ha resultado escasa y presentan el problema de acelerar el cierre del conducto arterial. En cambio, han sido útiles en muchos casos de dismenorrea, en la que se propone una amplia participación de las prostaglandinas en su patogenia. Las dosis son las habitualmente utilizadas en la terapia analgésica (v. cap. 23).

En cuanto a los donadores de óxido nítrico (v. caps. 21 y 38), se ha propuesto el uso de **nitroglicerina** y **trinitrato de glicerilo** en aplicación transcutánea durante 48 h.

BIBLIOGRAFÍA

Ali F, Guglin M, Vaitkervicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. Drugs. 2007;67:847-58.
Brownstein MJ. Biosynthesis of vasopressin and oxytocin. Annu Rev Physiol. 1983;45:129-35.
Brugger AJ. The mechanism of the uteroinhibitory effect of β sympathomimetics. Pharmacol Ther. 1975;1:277-96.
Dyball REJ, Paterson AT. Neurohypophysial hormones and brain function: the neurophysiological effects of oxytocin and vasopressin. Pharmacol Ther. 1983;20:419-36.
Greenberg A. Tolvaptan, an oral vasopressin V_2 receptor antagonist for heart failure? Am J Kidney Dis. 2007;50:904-7.
Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int. 2006;69:2124-30.
Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. Obstet Gynecol. 2006;108:986-9.
Huszar G, Roberts JM. Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labor: regulation at the cellular and molecular levels. Am J Obstet Gynecol. 1982;142:225-37.
Ioannu G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database Sist Rev. 2001;1:LD002147.
Manning M, Sawyer WH. Design and uses of selective agonistic and antagonistic analogs of the neuropeptides oxytocin and vasopressin. Trends Neurosci. 1984;7:6-9.

Mayinger B, Hensen J. Nonpeptide vasopressin antagonists: a new group of hormone blockers entering the scene. Exp Clin Endocrinol Diabet. 1999;107:157-65.
Meisenberg G, Simmons WH. Centrally mediated effects of neurohypophyseal hormones. Neurosci Biobehav Rev. 1983;7:263-80.
Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquoporins. J Am Soc Nephrol. 1999;10:647-63.
O'Brien A, Clapp I, Singer M. Terlipressin for norepinephrine resistant sheptic shock. Lancet. 2002;359:1209-10.
Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxitocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2005;3: CD004452.
Renzo GC, Venincasa MD, Bleasdale JE. The identification and characterization of β-adrenergic receptors in human amnion tissue. Am J Obstet Gynecol. 1984;148:398-405.
Roberts JM, Insel PA, Goldfien A. Regulation of myometrial adrenoreceptors and adrenergic response by sex steroids. Mol. Pharmacol. 1981;20:52-8.
Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C, for the SALT investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006; 355:2099-112.
Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. N Eng J Med. 2007;357:477-87.
Ulmsten U, Ueland K, editors. The forces of labor: uterine contractions and the resistance of the cervix. Clin Obstet Gynecol. 1983;26:1-106.
Zimmerman EA, Hou-Yu A, Nilaver G, Valiquette G, Silverman AJ. Organization of the oxytocin and vasopressin systems of the hypothalamus: intra- and extra-hypothalamic projections. En: Sano Y, Ibata Y, Zimmerman EA, editors. Structure and function of peptidergic and aminergic neurons. Tokio: Japan Scientific Societies Press; 1983.

51 Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales

J.A. Amado y J. Flórez

I. CONCEPTOS GENERALES

1. Biosíntesis y secreción de las hormonas gonadales

Las hormonas gonadales, cuando se sintetizan, presentan aspectos comunes que posteriormente se diversifican según el tejido y los mecanismos en que se llevan a cabo para producir los tres tipos de esteroides: andrógenos, estrógenos o gestágenos. El precursor de todos ellos es el colesterol, el cual se forma intracelularmente a partir de radicales acetato o es incorporado por las células y utilizado en las mitocondrias. En este caso, el colesterol sufre la rotura de la cadena lateral y se transforma en pregnenolona (fig. 51-1), que es la reacción limitante de la velocidad de síntesis. Esta reacción es dependiente del AMPc; el AMPc es inducido por la interacción de la hormona luteinizante (LH) o de la hCG con sus receptores específicos (v. cap. 49, II, A, 2.3).

A partir de la pregnenolona, la síntesis puede seguir dos vías, la Δ^4 o la Δ^5, de acuerdo con la posición en que se va a mantener la instauración de la molécula esteroidea (fig. 51-1).

1.1. Síntesis de andrógenos

En las células de Leydig del testículo, la síntesis sigue la vía Δ^5: la pregnenolona se convierte en 17α-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona, androstenodiol y testosterona. El estímulo proviene de la LH secretada por la hipófisis; la testosterona circulante, a su vez, ejerce una acción negativa sobre la GnRH hipotalámica y la LH hipofisaria. Los andrógenos son sintetizados también en otros órganos, como el ovario, la corteza suprarrenal y la placenta, en la forma de precursores que posteriormente se convierten en andrógenos activos en los tejidos periféricos: hígado, piel y tejido adiposo. En la corteza suprarrenal, los proandrógenos son la deshidroepiandrosterona y la androstenodiona.

El testículo produce diariamente 2,5-10 mg de testosterona en el hombre adulto, originando unas concentraciones plasmáticas de 350-1.000 ng/dL, que fluctúan de forma circadiana. En el adulto castrado, las concentraciones son de 45 ng/dL, en los hombres impúberes, 6-7 ng/dL; en mujeres, los andrógenos producidos por el ovario y las suprarrenales alcanzan 0,25 mg, y las concentraciones plasmáticas son de 15-65 ng/dL.

En los tejidos dependientes de andrógeno, la testosterona es reducida por la 5α-reductasa a dihidroxitestosterona (DHT) en el retículo endoplásmico y el núcleo. La DHT es 1,5-2,5 veces más potente que la testosterona, pero su concentración plasmática es muy baja: 3575 ng/dL.

1.2. Síntesis de estrógenos

En las células de la granulosa del ovario, durante la fase folicular, la pregnenolona formada a partir del colesterol sigue también la vía Δ^5 para formarse 17α-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona, la cual sufre el proceso de aromatización del anillo A del esteroide con pérdida de C19, para convertirse en el estrógeno 17β-estradiol; en el ovario, una pequeña parte de éste se convierte en estrona, pero en hígado, piel, tejido graso, músculo, endometrio e hipotálamo, la conversión en estrona es muy abundante. En la fase folicular, la gonadotropina estimulante del folículo (FSH) es el estímulo de la secreción 17β-estradiol tras la interacción con sus receptores de la granulosa. En la fase lútea persiste la secreción de 17β-estradiol a partir de la producción de androstenodiona y testosterona en las células tecales estimuladas por la LH; los andrógenos difunden a las células de la granulosa, donde sufren la aromatización correspondiente

Las mujeres premenopáusicas producen 17β-estradiol de forma variable a lo largo del ciclo: de 100 a 600 μg/día, lo que origina unas concentraciones plasmáticas que oscilan desde un mínimo de 50 pg/mL a un máximo preovulatorio de 250-300 ng/mL.

También se secretan estrógenos en el testículo, en pequeñas cantidades por aromatización de una pequeña fracción de testosterona, y en la placenta. La síntesis en la placenta es abundante, a partir principalmente del sulfato de deshidroisoandrosterona que se forma en la bien desarrollada corteza suprarrenal del feto.

El estradiol es sintetizado también en el cerebro, donde actúa como un neuroesteroide que activa receptores estrogénicos (v. cap. 25).

1.3. Síntesis de progesterona

Durante la fase folicular del ciclo se sintetiza la progesterona en muy pequeña cantidad en las células foliculares; después de la ovulación, el cuerpo lúteo la produce y secreta en grandes cantidades. Para ello, la pregnenolona sigue la vía Δ^4, por lo que se convierte en progesterona y 17α-hidroxiprogesterona, bajo la acción estimulante de la LH. Durante las primeras semanas del embarazo, la progesterona se forma principalmente en el cuerpo lúteo, bajo la acción estimulante de la hCG, pero después lo hace en la placenta, cuyas células trofoblásticas captan con enorme avidez las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. cap. 55), las internan, hidrolizan los lípidos y utilizan el colesterol resultante para convertirlo en pregnenolona y progesterona. Ésta se forma también en la corteza suprarrenal.

La producción de progesterona es de 2-3 mg/día antes de la ovulación y de 20-30 mg/día durante la fase lútea. Las concentraciones sanguíneas de progesterona son de 1 ng/mL en mujeres impúberes, mujeres en fase folicular y en hombres, y ascienden a 5-20 ng/mL en la fase lútea; en el momento del parto llegan hasta 100-200 ng/mL.

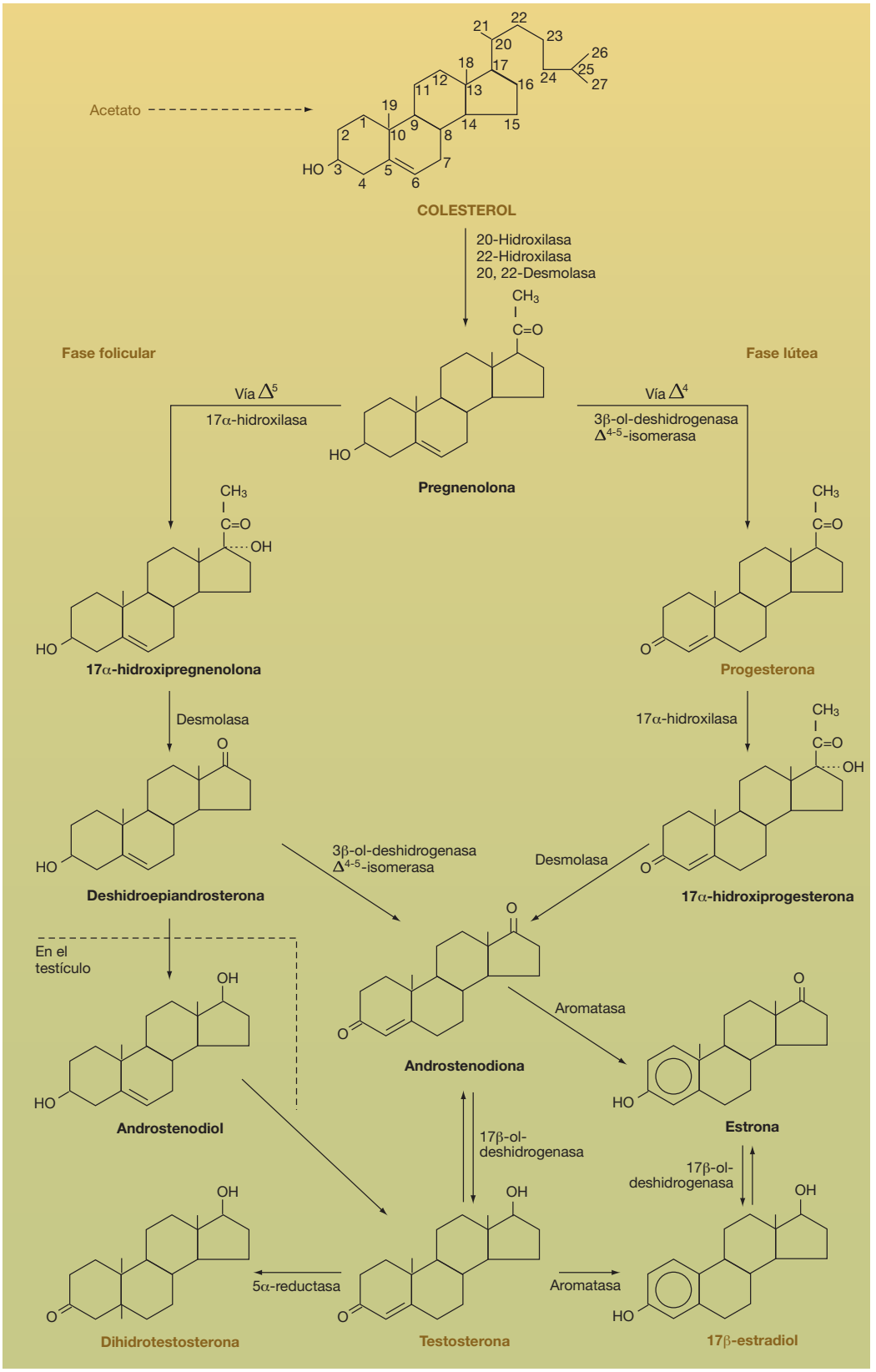


Figura 51-1. Biosíntesis de las hormonas gonadales.

2. Receptor esteroideo: conceptos generales

Las hormonas esteroideas penetran en las células por difusión (fig. 51-2); en sus células diana, es decir, las que son sensibles a la hormona, el esteroide se une a macromoléculas receptoras de manera específica y con gran afinidad, las cuales se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula. Son los receptores de tipo esteroide que se explican en el capítulo 3. La fijación del complejo receptor-esteroide a los sitios aceptores del núcleo modifica la expresión génica. Entre los efectos resultantes de las interacciones esteroide-receptor se encuentran la transcripción del ácido ribonucleico (ARNm) precursor, su procesamiento y traslación a proteínas específicas que modifican la función, el crecimiento y la diferenciación de las células. Una vez que el complejo receptor-esteroide ha interactuado con los sitios aceptores del núcleo, sufre reacciones que terminan por desocupar el receptor, que es reciclado, y eliminar el esteroide de la célula.

Los receptores de cada hormona esteroidea son distintos desde el punto de vista estructural y se encuentran a concentraciones muy diferentes en sus respectivas células, desde el 0,1% para receptores progesterónicos hasta el 0,001% para receptores aldosterónicos, pero presentan algunos rasgos comunes que permiten sugerir que se trata de una clase especial de proteínas reguladoras: *a)* poseen un sitio determinado para la fijación de la hormona y otro sitio diferente con alta afinidad por el ADN; *b)* tienden a agregarse en un medio de baja fuerza iónica para formar dímeros o tetrámeros de subunidades, y *c)* la unión a la hormona incrementa la afinidad por el núcleo.

Los receptores esteroideos pueden constar de diversas subunidades y mostrar grados distintos de asociación según si el esteroide está unido o no y según si progresa hacia el núcleo o permanece en el citoplasma.

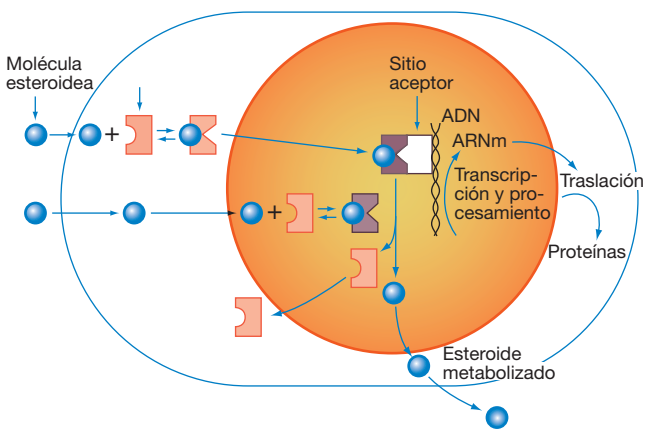


Figura 51-2. Modelo general de la interacción entre una molécula esteroidea con su receptor y sus consecuencias.

II. ESTRÓGENOS

1. Características químicas

1.1. Con estructura esteroidea

El principal producto es la hormona natural **17β-estradiol,** cuyos metabolitos son la **estrona** y el **estriol** (fig. 51-3). Poseen 18 C y es característica específica la existencia de un anillo aromático o fenólico en A, y la carencia del grupo metilo en el C19. Otros esteroides naturales son los obtenidos de la orina de caballo y yegua: **equilina** y **equilenina.** Existen también ésteres de estradiol **(valerato y succinato)** para administración oral, y otros ésteres en suspensión acuosa u oleosa para administración intramuscular de absorción lenta *(depot):* **cipionato, propionato, valerato y fosfato.**

El estradiol puede administrarse mediante *parches transdérmicos,* de superficies y contenidos diversos, que liberan lentamente la hormona y consiguen mantener niveles estables en plasma. También se dispone de estradiol en gel y en nebulizador.

Los estrógenos sintéticos con estructura esteroidea resisten más que el estradiol la metabolización hepática, por lo que se administran por vía oral. Los más importantes poseen un grupo etinilo en C17: **etinilestradiol, mestranol,** que en el organismo se desmetila y se convierte en etinilestradiol, y **quinestrol.**

Los **estrógenos conjugados** son una combinación de las sales sódicas de los ésteres sulfato de la estrona y equilina, similares a los eliminados en la orina de yegua embarazada, que se pueden administrar por vía oral. La **tibolona** carece de estructura estrogénica, pero posee actividad estrogénica.

1.2. Con estructura no esteroidea

Ciertos derivados estilbénicos poseen intensa actividad estrogénica; en su configuración *trans* muestran una relación estructural con el estrógeno que explica su capacidad para interactuar con el receptor estrogénico. Los principales son el **dietilestilbestrol** y el **clorotrianiseno;** a partir de este último surgieron los fármacos con capacidad para actuar como *antagonistas* o *moduladores* sobre el receptor estrogénico (v. apartado III): **tamoxifeno, clomifeno** (fig. 51-3) y **raloxifeno.**

2. Receptores estrogénicos

Existen dos isoformas de receptores estrogénicos, ERα y ERβ, codificados en cromosomas diferentes y con distribución tisular y funciones probablemente diferentes (fig. 51-4).

En ausencia de estrógenos, los receptores se encuentran predominantemente, pero no de forma exclusiva, en el citoplasma. El número de receptores es de unos 10.000 por célula, mostrando el 17β-estradiol una alta afinidad (0,1 nM); en cambio, la estrona y el estriol presentan menor afinidad, lo

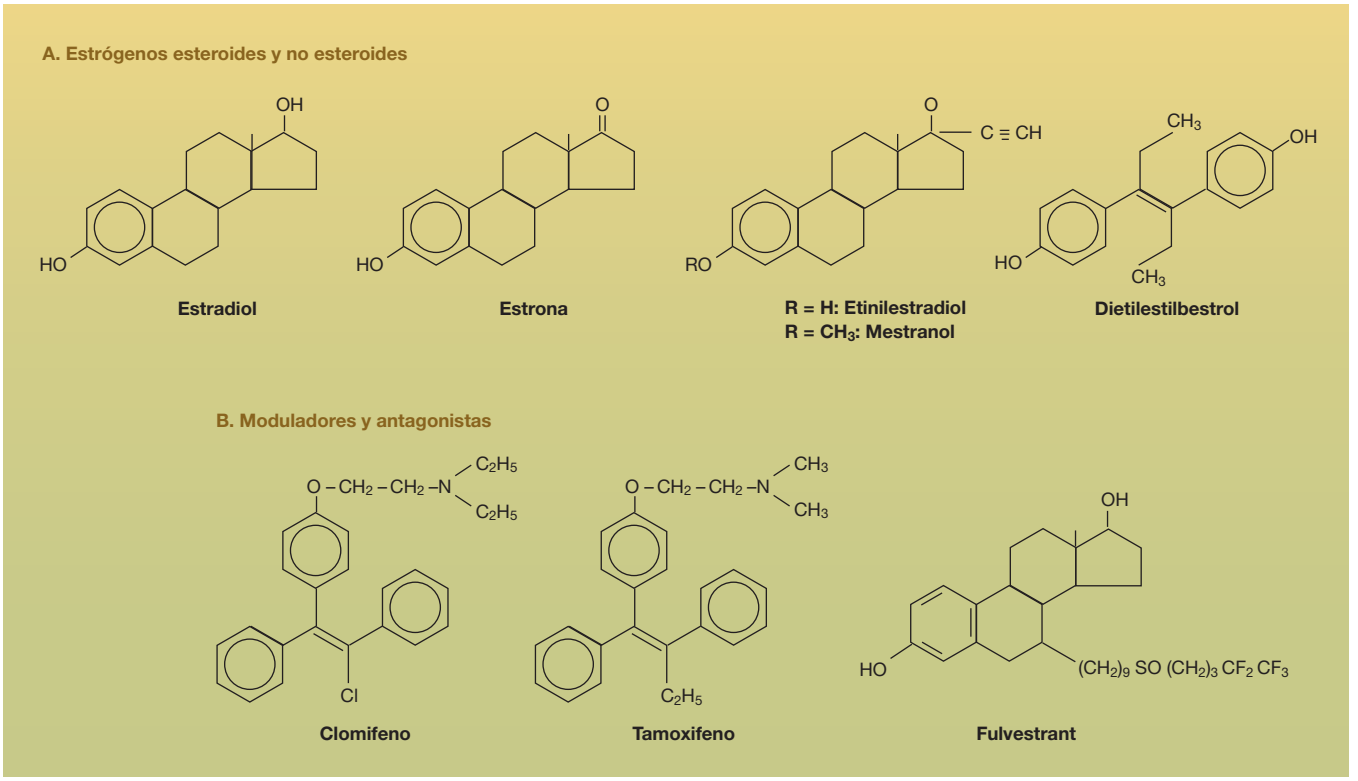


Figura 51-3. Estructura química de estrógenos naturales y sintéticos, antiestrógenos y moduladores de receptores estrogénicos.

que facilita su disociación del receptor y ello explica su menor actividad. En los receptores estrogénicos se han identificado dos dominios de activación de la transcripción. El dominio AF-1 reside en la parte aminoterminal de la molécula y no necesita fijar estrógeno para iniciar la transcripción génica. El dominio AF-2 reside en la porción carboxiterminal donde se fijan los estrógenos (v. fig. 3-24). Cuando los receptores fijan el estrógeno, se forman homodímeros y heterodímeros que se fijan después a los elementos de respuesta estrogénica (ERE), los cuales permiten en el núcleo la unión de una larga serie de factores de transcripción intermedios (proteínas coactivadoras) que inician la transcripción génica.

Existen receptores de estradiol de localización extranuclear. Determinados efectos inmediatos de los estrógenos son mediados por un receptor de membrana (v. cap. 25).

3. Acciones fisiofarmacológicas de los estrógenos

3.1. Sobre el sistema reproductor

Como consecuencia de la activación de los receptores específicos situados en los correspondientes órganos, los estrógenos estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias en la mujer y controlan su ciclo reproductivo. En la pubertad promueven el crecimiento y el desarrollo de útero, vagina, vulva y trompas de Falopio y favorecen el desarrollo mamario al provocar el crecimiento de los conductos, de la estroma y la deposición de grasa. Favorecen el crecimiento óseo y la especial configuración y moldeado del cuerpo femenino, si bien facilitan el cierre de las epífisis.

A lo largo del ciclo fértil femenino, las variaciones cíclicas de estrógenos ocasionan los cambios característicos en los órganos genitales: la proliferación de la mucosa uterina y vaginal, el aumento de la secreción del cuello y la turgencia de las mamas; la caída en la concentración de estrógenos provoca la atrofia y la necrosis de la mucosa uterina, que se desprende. Todos estos efectos serán completados por los propios de la progesterona.

Los estrógenos actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), donde se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos que se distribuyen por núcleos especiales. La región basal medial hipotalámica es un sitio particularmente rico en receptores estrogénicos, donde los estrógenos actúan modificando la frecuencia pulsátil de la GnRH en los términos indicados en el capítulo 49 (v. apartado II, 3). La disminución de estrógenos, por ejemplo, por ovariectomía, incrementa la secreción pulsátil de GnRH y de FSH y LH, pero el aumento de estrógenos produce acciones más complejas, ya que éstos influyen también directamente sobre las células go-

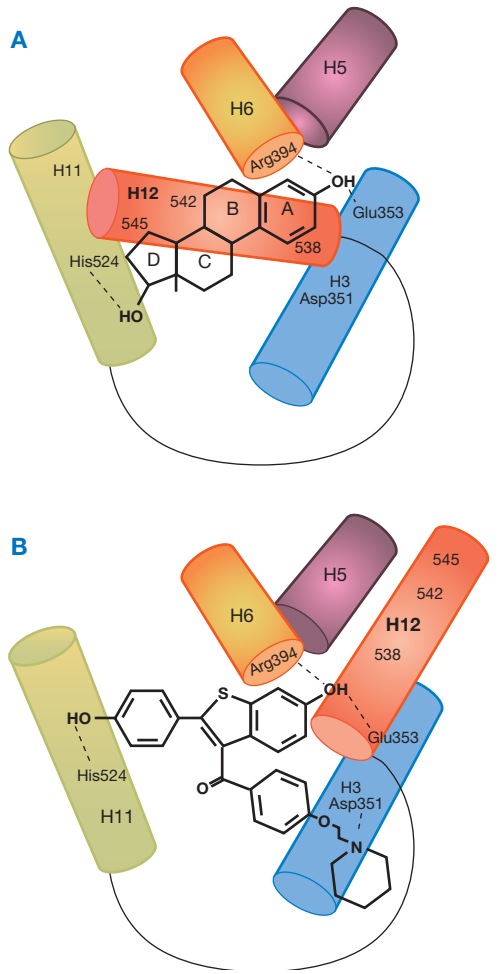


Figura 51-4. *A)* El estrógeno se fija al receptor estrogénico y su hélice 12 se pliega en la molécula del estrógeno. Esta rotación coloca a ciertos aminoácidos de forma que puedan engranarse con los coactivadores necesarios para activar los genes que responden al estrógeno. *B)* Cuando el raloxifeno se fija al receptor estrogénico, impide esta rotación y no permite que el receptor interactúe adecuadamente con sus coactivadores. (Según Dardes y Jordan, 2000.)

nadotropas de la hipófisis, que también poseen receptores estrogénicos. El estradiol inhibe, por una parte, la secreción de FSH, al igual que lo hace la proteína inhibina, de origen ovárico y testicular; también inhibe la secreción de LH (*feedback* negativo), pero, por otra parte, el aumento progresivo de estradiol durante la fase folicular termina facilitando la secreción de GnRH hipotalámica, necesaria para provocar la secreción de LH, o es posible que se limite a sensibilizar las células hipofisarias para que respondan mejor a la GnRH y segreguen abundante LH (*feed-back* positivo). Esta acción, sin embargo, sólo se aprecia con concentraciones fisiológicas; dosis elevadas y mantenidas de estrógenos consiguen inhibir no sólo la secreción de FSH sino también la de LH, impidiendo la ovulación.

Los estrógenos, además, estimulan la síntesis de receptores de progesterona en el hipotálamo, al que preparan para la acción siguiente de la progesterona.

La acción de los estrógenos en el SNC no se limita a regular la secreción de GnRH. En especies inferiores, al menos, la implantación de estrógenos en el hipotálamo de animales castrados restaura la conducta sexual normal, aun cuando no se modifiquen los cambios atróficos causados por la castración.

3.2. Efectos metabólicos y cardiovasculares

Los estrógenos presentan cierta actividad anabólica que se traduce en retención de nitrógeno, sal y agua, con tendencia a la formación de edemas. En la etapa premenopáusica, el estrógeno bloquea la actividad de las citocinas implicadas en la resorción ósea, lo cual explica la pérdida de masa ósea que se produce a partir de la menopausia (v. cap. 56).

A dosis *suprafisiológicas*, como las que se usan en los preparados anticonceptivos, reducen la tolerancia a la glucosa, sobre todo si el páncreas tiene menor capacidad de segregar insulina. Aumentan los triglicéridos del plasma, en especial de las lipoprotéina de muy baja densidad (VLDL), si bien pueden reducir las concentraciones de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. cap. 55). Aumentan las proteínas plasmáticas que fijan los esteroides (testosterona, estrógenos y cortisol), la tiroxina, el hierro y el cobre. Incrementan también la fracción no fijada de cortisol. Reducen la capacidad secretora del hígado para ciertos iones orgánicos y pueden incrementar la síntesis de enzimas y favorecer la retención de bilirrubina. Se modifica la composición de la bilis, lo que puede originar colelitiasis. Incrementan la síntesis de renina y angiotensina, y favorecen la secreción de aldosterona. Favorecen también la síntesis de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y el plasminógeno, y disminuyen la actividad de la antitrombina III (v. cap. 45).

A dosis estrictamente *sustitutivas*, como las que se usan en el tratamiento del hipogonadismo o en la menopausia, los estrógenos tienen un efecto beneficioso sobre el aparato cardiovascular. Este efecto se debe a múltiples mecanismos. Los estrógenos elevan el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos, pero bajan el colesterol LDL y la lipoproteína α. La adición de progestágenos bloquea la elevación del cHDL. De todas maneras, la mejoría del perfil lipídico sólo explica el 30% de los efectos beneficiosos que los estrógenos ocasionan sobre el aparato cardiovascular en estas condiciones. Los estrógenos a estas dosis aumentan la producción de prostaciclina y óxido nítrico en el endotelio vascular, mientras que reducen la producción de tromboxano A_2 en las plaquetas y de endotelina. Los gestágenos interfieren en los efectos sobre el óxido nítrico. Los estrógenos en mujeres posmenopáusicas mejoran la sensibilidad a la insulina y previenen la elevación del fibrinógeno y del factor inhibidor de la activación de la plasmina, pero también bajan la antitrombina III y elevan los factores VII y X, lo que los hace neutros desde el punto de vista de la

coagulación (v. cap. 45). Además, tienen un efecto bloqueador de los canales del calcio y, en cambio, abren los canales del potasio, tienen efecto antioxidante y facilitan la formación de colaterales.

3.3. Efectos cerebrales

La presencia de receptores estrogénicos, tanto nucleares como extranucleares, situados en algunos grupos neuronales, la comprobación de la síntesis intracerebral de estradiol y la detección de su influencia sobre la transmisión neuronal a corto y largo plazo convierten al estrógeno en molécula neuroesteroide. Aparte de su influencia sobre la regulación neurohormonal hipotalámica, el estradiol actúa en el hipocampo, en donde facilita la descarga y la transmisión neuronal y los fenómenos de potenciación a largo plazo. Muchos de estos fenómenos parecen deberse a la acción sobre ER ubicados en la membrana neuronal, a nivel pre y postsináptico. Desconocemos las consecuencias clínicas y fisiológicas de estos fenómenos. Contra lo que inicialmente se propuso, la administración de estrógenos no modifica el declive cognitivo que en algunas mujeres se inicia a partir de la menopausia.

4. Características farmacocinéticas

Los estrógenos se absorben bien por cualquier vía, incluidas la piel, la vagina o la mucosa nasal, pero los estrógenos naturales por vía oral sufren rápida inactivación intestinal y hepática por la acción de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, produciendo un elevado índice estrona/estradiol; por ello, su biodisponibilidad oral es muy baja y no resulta eficaz esta vía. En cambio, por vía transcutánea, transmucosa o vaginal alcanzan niveles de estradiol en el intervalo de la fase folicular normal, con menor elevación de la estrona. En mujeres posmenopáusicas, el estradiol intranasal, a diferencia del estradiol oral, alcanza a las dosis clínicas habituales de 100-450 µg un pico mucho más alto y temprano, a los 10 y 30 min, pero sus niveles descienden también mucho más rápidamente a valores posmenopáusicos, configurando lo que se ha llamado «la pulsoterapia estrogénica». No se sabe si este particular perfil farmacocinético tiene ventajas o inconvenientes. Tras la administración, bajan los niveles de FSH que alcanzan su nivel más bajo a las 8 h, y la FSH basal permanece baja a lo largo de las semanas siguientes de tratamiento. Su biodisponibilidad es unas seis veces mayor que cuando se administra por vía oral, ya que se evita el metabolismo de primer paso hepático. La dosis inicial recomendada en la mujer posmenopáusica es de 300 µg/día. Los estrógenos sintéticos, tanto esteroides como no esteroides, se metabolizan lentamente, y por ello se emplean por vía oral. Determinados ésteres arilo y alquilo retrasan de forma extraordinaria la absorción parenteral; su acción se inicia lentamente, pero llega a durar varias semanas (valerato y cipionato de estradiol).

Los estrógenos naturales se fijan en el plasma a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas sexuales. En el hígado, el estradiol se oxida en estrona y estriol; todos ellos sufren conjugaciones para convertirse en glucurónidos (C3 y C16) y en sulfatos (C3), reduciendo así su actividad y facilitando su eliminación biliar y urinaria; en el intestino, el glucurónido se puede hidrolizar y el estrógeno se reabsorbe.

El etinilestradiol y los estilbenos se metabolizan lentamente en el hígado por mecanismos parecidos. Pero los estilbenos pueden sufrir procesos de oxidación con formación de reactivos intermedios de tipo semiquinona y quinona, que pueden ser responsables de su acción teratógena y carcinógena.

La metabolización de los estrógenos es estimulada por diversos inductores, entre los que destacan los barbitúricos y la rifampicina.

5. Reacciones adversas

Su aparición y su intensidad dependen de varios factores: *a)* dosis fisiológicas o sustitutivas y dosis suprafisiológicas; *b)* duración del tratamiento, que puede ser por períodos cortos o prolongados; *c)* administración exclusiva de estrógenos o administración conjunta o seguida de gestágenos, y *d)* sexo de la persona que recibe la medicación.

En la *terapia sustitutiva*, las reacciones más frecuentes son las náuseas (6-10%) y los vómitos, que no quitan el apetito y ceden tras 1-2 semanas de tratamiento; se pueden evitar iniciando el tratamiento con dosis pequeñas. La hiperplasia endometrial aparece en el 12%, con hemorragia uterina anormal, si el estrógeno se administra de forma continuada y no asociado a un gestágeno; por ello es recomendable administrar los estrógenos de modo cíclico (21-25 días/mes), adicionando gestágenos en los días 16-25. Esta hiperplasia es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma de endometrio. Su utilización en pacientes con endometriosis o miomas uterinos puede acelerar su evolución. En el 12% de las pacientes aparecen tensión e hipersensibilidad en las mamas. Pueden acelerar la evolución de los melanomas y aumentar el riesgo de litiasis biliar y tromboembolia venosa. Su uso está contraindicado en pacientes con cáncer de mama sensible a estrógenos o con cáncer de endometrio.

En mujeres con cardiopatía isquémica los estrógenos aumentan el riesgo de accidentes coronarios, por lo que en principio están contraindicados. Su posible efecto preventivo en mujeres sin coronariopatía está siendo reevaluado.

Dosis altas, como las que se emplean en el tratamiento de algunos cánceres de mama, producen náuseas de modo constante; si hay metástasis óseas, pueden provocar hipercalcemia. En el tratamiento del cáncer de próstata causan náuseas, ginecomastia y episodios de sofoco.

El dietilestilbestrol administrado a mujeres durante el primer trimestre del embarazo provoca modificaciones en el aparato genital de los fetos, que aparecerán varios años después del tratamiento: en las hijas, adenocarcinoma de vagina, adenosis vaginal y erosiones del cuello uterino; en los hijos pueden aparecer quistes de epidídimo, criptorquidia y testículos hipoplásicos.

En la *terapia relacionada con la acción anticonceptiva,* las reacciones adversas pueden ser más intensas; se estudian más adelante en este capítulo (v. apartado IX).

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Insuficiencia ovárica que cursa con deficiencia estrogénica. Puede deberse a trastornos hipotálamo-hipofisarios u ováricos. Puede ocurrir desde antes del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, durante el período fértil de la mujer o, fisiológicamente, cuando se alcanza el período climatérico. La terapia hormonal ovárica sustitutiva es diferente si la mujer tiene útero o no. Si no tiene útero, pueden administrarse estrógenos solos, pero si la mujer tiene útero, la administración prolongada de estrógenos produce hiperplasia endometrial y aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, por lo que es obligatorio asociar gestágenos para impedir este fenómeno. Todas las mujeres hipogonadales deben recibir terapia sustitutiva al menos hasta la edad teórica de la menopausia. En el período posmenopáusico deben recibir tratamiento las que presentan síntomas menopáusicos u osteoporosis, si no tienen contraindicaciones. Otras posibles indicaciones son la hipercolesterolemia y el hiperparatiroidismo primario asintomático.

Para desarrollar los caracteres sexuales secundarios en las jóvenes el tratamiento se inicia a los 13-14 años (dependiendo de los datos clínicos y hormonales), primero con dosis pequeñas de estrógenos, que luego aumentan hasta dosis plenas, para finalmente asociar gestágenos. Cuando al hipogonadismo se asocia insuficiencia suprarrenal, puede ser necesario añadir pequeñas dosis de andrógenos para que se desarrolle el vello pubiano.

En una mujer adulta, la dosis media recomendada de estrógenos es de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados o sus equivalentes (0,02 mg/día de etinilestradiol, 1 mg/día de 17β-estradiol micronizado o un parche de 50 µg de 17β-estradiol cada 3,5 días o un nebulizador de 300 µg/día). A estas dosis, los estrógenos ejercen efectos beneficiosos en la prevención de la osteoporosis, aunque pueden aumentar algo el riesgo de cáncer de mama, por lo que es obligatoria una revisión periódica de la mama. Para las mujeres con útero, los estrógenos deben asociarse siempre a gestágenos, y se prefieren aquellos con menor efecto sobre los lípidos plasmáticos, aunque es probable que los gestágenos de última generación, carentes de efectos androgénicos, también sean adecuados (v. apartado V). Existen diversas pautas. La pauta más tradicional asocia los estrógenos administrados los días 1 al 25 de cada mes con progestágenos (5-10 mg/día de medroxiprogesterona o 200 mg/día de progesterona micronizada) administrados los días 12 o 14 al 25. Al suspender la medicación se produce una hemorragia uterina, aunque también pueden aparecer síntomas menopáusicos, por lo que otra pauta combina estrógenos diariamente con progestágenos los días 1 al 12 o 14 de cada mes. En mujeres posmenopáusicas, la utilización de gestágenos 14 días cada 3 meses ha demostrado que previene la hiperplasia endometrial causada por estrógenos de administración diaria. También ha demostrado su eficacia en este sentido una pauta que combina estrógenos diarios con medroxiprogesterona (2,5 mg/día) *de forma continua*. La asociación de gestágenos no impide los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso, pero puede atenuar algo sus efectos sobre el aparato cardiovascular (v. apartado 3.2). Para la utilización de tibolona en mujeres posmenopáusicas, véase el apartado V. La vaginitis atrófica de la mujer posmenopáusica puede ser tratada con estrógenos en aplicación tópica, aunque también se pueden absorber por esta vía.

Si no se pueden administrar estrógenos por la existencia de tumores sensibles a estrógeno, los síntomas vasomotores de la menopausia pueden mejorar con gestágenos y la osteoporosis con otras medidas (v. cap. 56).

b) Hemorragia funcional uterina. Es preciso determinar en primer lugar si se debe a una preponderancia estrogénica o gestágena; en el primer caso, se requerirán gestágenos y, en el segundo, estrógenos, para restaurar el buen funcionamiento del endometrio, aunque lo más práctico es combinar el estrógeno con el gestágeno, tal y como se encuentran en las fórmulas anticonceptivas.

c) Dismenorrea. Si no se alivia sintomáticamente con analgésicos, puede ser preciso controlar la ovulación, lo que se consigue con estrógenos, y mejor si se asocian gestágenos (v. fórmulas anticonceptivas).

d) Cáncer de próstata dependiente de andrógenos. A dosis elevadas, los estrógenos inhiben la secreción de LH y, por lo tanto, la secreción de testosterona. Si el tumor contiene células ricas en receptores a la 5α-DHT, los estrógenos consiguen reducir el tamaño, pero una buena alternativa puede ser la administración de análogos de GnRH o de antagonistas de la testosterona (v. caps. 49, apartado II, B, 6; cap. 59, apartado VIII, y el apartado VIII del presente capítulo).

e) Cáncer de mama. Véase el capítulo 59, apartado VIII.

III. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Hay compuestos no esteroideos que, sin embargo, tienen intensa afinidad por los receptores estrogénicos. De los derivados estilbénicos (v. apartado II, 1.2) se sintetizaron moléculas que presentaban actividad agonista y antagonista en grado diverso. Algunos, como el clomifeno y el tamoxifeno, han sido definidos durante muchos años como fármacos antiestrógenos (v. ediciones anteriores). Sin embargo, el análisis de su acción molecular ha permitido conocer mejor su acción que no encaja en el concepto clásico de antagonistas. El término adoptado ha sido el de **moduladores.** En cambio, han aparecido nuevos derivados del estradiol (por tanto, con estructura esteroidea) que poseen auténtica actividad antagonista y son identificados como **antagonistas puros.**

A. FÁRMACOS MODULADORES

1. Características generales

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos son compuestos no esteroideos que se unen a estos receptores y actúan como agonistas en algunos tejidos pero, en cambio, son antagonistas en otros tejidos. En la actualidad se dispone de dos familias de fármacos con estas propiedades en distinto grado de desarrollo clínico:

a) Trifeniletilenos: **clomifeno, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, miproxifeno** y **ospemifeno** o **desaminohidroxitoremifeno.**

b) Benzotiofenos: **raloxifeno, arzoxifeno** y **lasofoxifeno.**

c) Los *cromanos,* los *naftalenos* y los *benzopiranos,* entre otros, se encuentran en una fase de desarrollo menos avanzada.

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Las acciones moleculares de los complejos fármaco-receptor en el ADN nuclear son complejas y múltiples, y varían en función de cada producto.

Cuando el estrógeno se fija a su receptor estrogénico α, la hélice 12 de este receptor se pliega y se aísla dentro de una estructura hidrofóbica (fig. 51-4). Este plegamiento activa la región AF-2 del receptor, con lo que se inicia la transcripción génica en los elementos de respuesta estrogénicos del ADN nuclear. Pues bien, la cadena lateral alquiloaminoetoxi del raloxifeno desplaza esta hélice al interactuar directamente con el aspartato 351 del receptor α, con lo cual impide la activación de la región AF-2 y no se produce la transcripción génica. El tamoxifeno también impide la activación de la región AF-2, pero no la de la región AF-1. Las propiedades transcripcionales del receptor estrogénico β son algo diferentes de las del receptor α. Por otro lado, el complejo receptor-fármaco puede activar a su vez diversas proteínas coactivadoras o correpresoras específicas de cada tejido, que modularán de forma diferente la respuesta de cada ligando. Finalmente, se ha demostrado que el 4-hidroxitamoxifeno (el metabolito activo del tamoxifeno), pero no el raloxifeno, se une y desactiva a algunos receptores nucleares denominados receptores relacionados con los estrógenos, que a su vez modulan la transcripción mediada por los estrógenos.

En resumen, los diversos complejos ligando-receptor afectarán de forma diferente la transcripción génica en los diferentes tejidos, de manera que en determinados tejidos inducen la síntesis de proteínas, mientras que en otros la inhiben.

3. Clomifeno

3.1. Acciones farmacológicas

Puesto que el clomifeno bloquea la señal estrogénica inhibidora en el eje hipotálamo-hipofisario, incrementa la secreción de FSH, la cual estimula la secreción de estrógenos; éstos, a favor del mecanismo *feed-back* positivo, provocan la descarga de LH y la ovulación. Así pues, para que el clomifeno sea activo, es necesario que exista un adecuado potencial de secreción hipofisaria y ovárica.

La eficacia del clomifeno se aprecia en la paciente que no ovula como consecuencia de disfunción hipotalámica, ovarios poliquísticos, producción excesiva de andrógenos en la suprarrenal o amenorreas tras utilización de anticonceptivos.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral. En gran parte se elimina por la bilis, de forma que el 50% se expulsa por las heces; la semivida es de unos 2 días.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son los sofocos debidos a su acción antiestrogénica, como los que aparecen en la menopausia. Pueden provocar visión borrosa, erupciones cutáneas, pérdida de cabello, cefaleas, hemorragia uterina, fatiga y mareo, pero la reacción más seria es la hiperestimulación ovárica con agrandamiento de los folículos, que debe controlarse midiendo las concentraciones plasmáticas de estrógeno; esta reacción es mayor si existe previamente una enfermedad ovárica quística. Administrado al comienzo del embarazo, podría ser teratógeno.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en el tratamiento de la infertilidad, de acuerdo con las normas descritas en el capítulo 49, apartados II, D, 1 y 2. Aunque se presente la ovulación en el 70-80% de las pacientes tratadas, el embarazo aparece en el 40%. Se producen embarazos múltiples en el 6-10% de los casos.

4. Tamoxifeno

4.1. Acciones farmacológicas

Su acción antiestrogénica se aprecia en la inhibición del crecimiento de tumores mamarios que muestran una concentración elevada de receptores estrogénicos y progesterónicos. En el 70-80% de las pacientes con cáncer de mama, las células contienen abundantes receptores estrogénicos y la mitad de estos tumores presentan receptores gestagénicos; la existencia de estos últimos indica la integridad funcional de la vía del receptor estrogénico, por lo que son los que mejor responden a la acción inhibidora del tamoxifeno. La respuesta inhibidora dura unos 7-18 meses, pero a veces persiste varios años.

El tamoxifeno puede actuar también a nivel hipotálamo-hipofisario, aumentando la secreción de gonadotropinas. Además, tiene efectos agonistas estrogénicos sobre el hueso

(acción antirresortiva), el útero (proliferación endometrial), el hígado (reducción de las concentraciones de LDL) y área urogenital (mejora la vaginitis atrófica).

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación de un anillo; el derivado monohidroxilado tiene mayor potencia antiestrogénica y el dihidroxilado, menor. Es eliminado principalmente por la bilis y muestra una cinética de eliminación bifásica, y su semivida inicial es de 7-14 h y la terminal de 7 días.

4.3. Reacciones adversas

En general es bien tolerado porque las reacciones son escasas y moderadas. Puede producir sofocos, náuseas, vómitos, hemorragia vaginal y alteraciones menstruales. En los primeros días puede producir un pequeño aumento del tumor y dolor óseo, debido a la acción estrogénica inicial, pero después se resuelven. En pacientes con metástasis ósea puede provocar hipercalcemia. Rara vez aparece leucopenia o trombopenia, si bien puede aumentar la actividad anticoagulante de la warfarina. Aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, por lo que no se aconseja su uso más de 5 años seguidos, incrementa el riesgo de cataratas (bloquea los canales de Cl necesarios para mantener la hidratación y transparencia del cristalino) y aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos.

4.4. Aplicación terapéutica

La dosis en el cáncer de mama es de 10 mg, dos veces al día; si la respuesta es inadecuada, se puede aumentar hasta 20-40 mg, dos veces al día. Es necesario esperar varias semanas de tratamiento antes de decidir sobre su eficacia (v. cap. 59). La eficacia es mayor en pacientes posmenopáusicas que en premenopáusicas, debido a su menor concentración de estrógenos endógenos.

El tamoxifeno, además, tiene capacidad de prevenir el cáncer de mama en mujeres con riesgo alto, aunque hay algún estudio discordante. En mujeres premenopáusicas disminuye la masa ósea.

5. Otros derivados trifeniletilenos

El **toremifeno** posee una eficacia similar a la del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama avanzado de la mujer posmenopáusica. Sus efectos, en general, son también similares, si bien no aumenta la masa ósea.

El **droloxifeno** y el **idoxifeno** también son eficaces en el cáncer de mama, pero parece que tienen menos efecto en el endometrio que el tamoxifeno. El **ospemifeno** es eficaz en el cáncer de mama, tiene efectos positivos sobre el hueso y la vagina, y estimula poco el endometrio. De estos últimos fármacos se necesitan más ensayos clínicos para conocer mejor sus propiedades diferenciales.

6. Derivado benzotiofeno: raloxifeno

Es un benzotiofeno que se evaluó inicialmente en el tratamiento del cáncer de mama resistente al tamoxifeno.

6.1. Acciones farmacológicas

Se une con gran afinidad a los receptores estrogénicos α y β y, en consecuencia, interactúa con los elementos de respuesta estrogénica del ADN, pero también con otra diana distinta en el ADN llamada elemento de respuesta al raloxifeno.

Como resultado: *a)* ejerce efectos antagonistas estrogénicos sobre la mama, por lo que posee actividad antiproliferativa; *b)* muestra efectos agonistas sobre el hueso, induciendo efectos positivos sobre el modelado óseo, con lo que aumenta discretamente la masa ósea; *c)* se comporta como agonista por su capacidad de reducir el colesterol total y el colesterol LDL, si bien no afecta al colesterol HDL ni a los triglicéridos); *d)* al igual que los estrógenos, disminuye los niveles de homocisteína y TNF-α, pero a diferencia de ellos, no modifica la proteína C reactiva, el activador del plasminógeno y los niveles del inhibidor 1 de la activación del plasminógeno (PAI-1), y *e)* a diferencia de los estrógenos y del tamoxifeno, no tiene efectos estimulantes sobre el endometrio (el grosor del endometrio se mantiene sin cambios respecto al grupo placebo).

Se desconocen sus efectos a largo plazo sobre las funciones cognitivas y el posible riesgo cardiovascular, si bien hasta ahora no parece tener efectos negativos.

6.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral pero muestra un intenso fenómeno primer paso por glucuronidación hepática; la biodisponibilidad es del 2%. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%, se distribuye muy extensamente y la semivida de eliminación es de unas 27 h. La colestiramina reduce su absorción y puede modificar la dosis de la warfarina.

6.3. Reacciones adversas

Puede aumentar los sofocos típicos del climaterio. Aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (en unas tasas similares al tamoxifeno o a la terapia hormonal ovárica sustitutiva) y de calambres nocturnos en las piernas. Debe suspenderse su uso en pacientes con inmovilización prolongada. A diferencia del tamoxifeno, no altera el cristalino.

6.4. Aplicaciones terapéuticas

A dosis de 60-120 mg/día aumenta discretamente la masa ósea (menos que con alendronato o risedronato) y disminuye el riesgo de fracturas osteoporóticas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, pero no influye sobre la incidencia de fracturas de cadera. Disminuye el riesgo de cáncer de mama

con receptores estrogénicos positivos, sobre todo en mujeres con riesgo alto. No es especialmente útil, en cambio, en el cáncer de mama avanzado.

B. ANTAGONISTAS PUROS DE LOS ESTRÓGENOS

1. Fulvestrant

Es un derivado del estradiol, al que se añade un grupo alquilsulfinil en la posición 7 α (fig. 51-3).

Compite con los estrogénos endógenos por unirse a los receptores estrogénicos; de hecho, su afinidad relativa por los receptores es el 89% de la del estradiol, mientras que la del tamoxifeno es del 2,5%. El enlace del fulvestrant a los receptores estrogénicos impide la dimerización de éstos, de manera que se bloquea la transcripción dependiente de estrógenos. Además, parece que el complejo receptor-fulvestrant se degrada más rápidamente de lo normal. Produce un efecto antiestrogénico puro en la mama y en el útero. Sus efectos sobre el hueso no están bien estudiados.

Se administra por vía intramuscular a dosis de 250 mg mensualmente. Se estima que el pico plasmático se alcanza a los 7 días y que los niveles se mantienen dentro del rango terapéutico durante 28 días. La concentración en equilibrio estacionario se alcanza tras 6 dosis mensuales, y su semivida de eliminación es de 50 días. Se elimina principalmente por metabolización.

Produce sofocos por deprivación de la actividad estrogénica en el 20% de los casos, y molestias gastrointestinales en casi la mitad de las pacientes estudiadas.

Se utiliza como fármaco de segunda línea en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos avanzado. Su eficacia es similar a la del anastrozol. Sería potencialmente utilizable también en tumores uterinos dependiente de estrógenos y en la endometriosis.

IV. INHIBIDORES DE LA AROMATASA

La *aromatasa* es un complejo sistema enzimático que transforma los andrógenos testosterona y androstenodiona en estradiol y estrona, respectivamente (fig. 51-1). La enzima está presente en ovarios, testículos, placenta y otros tejidos extragonadales (mamas y tejido adiposo) y en el hipotálamo. El sistema está formado por el complejo NADPH-citocromo-c-reductasa y el citocromo P450 (v. cap. 5). Cuando se desea suprimir totalmente la existencia de estrógenos en el organismo, como es el caso de cánceres dependientes de estrógenos, es preciso bloquear también esta vía de síntesis estrogénica.

1. Características químicas

Existen dos tipos de agentes inhibidores de la aromatasa: los inespecíficos, como la aminoglutetimida, que inhiben la aromatasa y otras enzimas esteroidogénicas dependientes del citocromo P450, por lo que disminuyen también la síntesis de glucocorticoides, y los agentes específicos que inhiben exclusivamente la aromatasa. Al ser más selectivos, son los más utilizables. A su vez, existen dos tipos de inhibidores específicos de la aromatasa: *a)* los **esteroideos** (inhibidores irreversibles de la enzima, o tipo I), y *b)* los **no esteroideos** (reversibles, o tipo II) (fig. 51-5).

2. Inhibidores esteroideos o tipo I

Son sustancias que estructuralmente están relacionadas con los sustratos androgénicos naturales de la enzima: **formestano** o 4-hidroxiandrostendiona, **exemestano, atamestano,** etc.). Compiten con el sustrato natural e interactúan con el lugar activo de la enzima, fijándose a ella de forma irreversible e inactivándola de forma definitiva («inactivadores suicidas de la enzima»). Estas sustancias suelen ser muy específicas en su acción y la inhibición se mantiene hasta que se produzca nueva enzima (entre 24 y 48 h). Otros esteroides que producen inhibición reversible no son útiles, ya que su efecto *in vivo* es reducido.

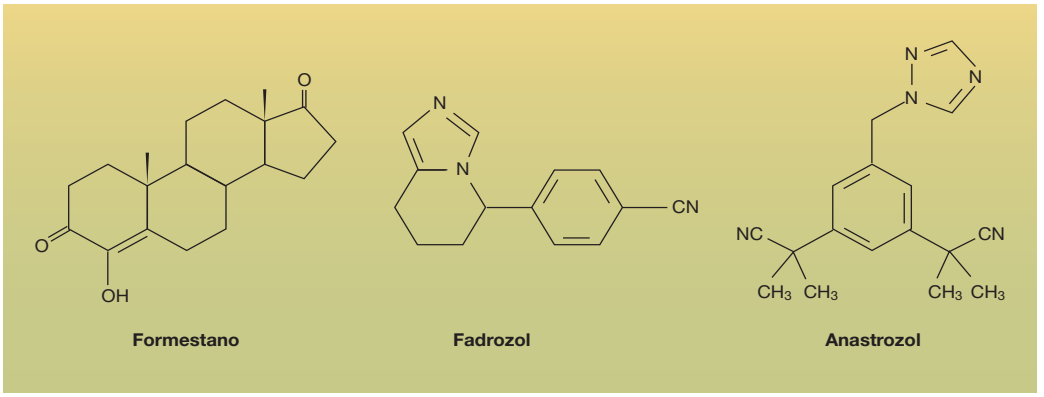
El formestano no suele administrarse por vía oral a causa de su acentuado metabolismo de primer paso en el hígado; se usa en inyección intramuscular profunda cada 2 semanas (250 mg). Se tolera bien, pero puede provocar problemas locales en el lugar de la inyección. El exemestano es eficaz por vía oral y parece tener un cierto efecto androgénico en las dosis más altas estudiadas. Es metabolizado por CYP3A4 y por reducción seguida de conjugación; su semivida de eliminación es de 24 h. Se administra una dosis diaria (25 mg/día). Las reacciones adversas más frecuentes son las debidas a la deprivación estrogénica y las náuseas.

3. Inhibidores no esteroideos o tipo II

Poseen un heteroátomo (habitualmente una estructura heterocíclica que contiene un nitrógeno), que les permite unirse al hierro del anillo hem del citocromo P450 y producir una inhibición reversible de la aromatasa. Carecen de efecto sobre otras vías esteroidogénicas. Entre ellos se encuentran el **anastrozol,** el **fadrozol** y el **letrozol.** El anastrozol se administra por vía oral a dosis de 1 mg y tiene un semivida prolongada de 40-50 h, por lo que puede tomarse una vez al día. El fadrozol es eficaz a dosis similares. El letrozol tiene una semivida de eliminación de 2 días y se utiliza a dosis de 2,5 mg/día por vía oral.

4. Aplicaciones clínicas

Los inhibidores de la aromatasa producen descensos sustanciales en los niveles de estrógenos, del orden del 80%. Su utilidad fundamental es en el tratamiento del cáncer de



Formestano Fadrozol Anastrozol

Figura 51-5. Fármacos inhibidores de la aromatasa.

mama dependiente de estrógenos en la mujer posmenopáusica. En este contexto su eficacia parece similar o discretamente superior a la del tamoxifeno o el megestrol, con menor riesgo de cáncer de endometrio y de tromboflebitis, pero aumenta el riesgo de fracturas óseas. Pueden asociarse a otros fármacos eficaces contra el cáncer de mama.

Por otro lado, se evalúa la utilidad del letrozol como inductor de la ovulación en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y anovulación crónica. También se analiza su capacidad para frenar la maduración ósea en diversas situaciones en las que conviene administrarlo para mejorar el pronóstico de talla en niños.

V. GESTÁGENOS

1. Características químicas y propiedades diferenciales

La hormona natural es la **progesterona,** que al ser rápidamente metabolizada en el hígado, no resulta útil por vía oral (fig. 51-6). Por ese motivo se buscaron otros derivados sintéticos que mantuvieran su actividad por vía oral; pero dada su relación estructural con otras hormonas esteroideas, muchos de ellos poseen otras propiedades, además de las estrictamente gestágenas. Esto ha provocado la aparición secuenciada de numerosos productos que se han ido incorporando en la terapia y presentan pequeñas diferencias farmacológicas que se deben conocer.

Se pueden clasificar del siguiente modo:

a) Pregnanos: incorporan un grupo acetilo en C17 de la progesterona (17-acetoxiprogestágenos). Pertenecen a este grupo la **clormadinona,** la **medroxiprogesterona,** la **ciproterona** y el **megestrol.** En conjunto, son sustancias activas por vía oral que se caracterizan por tener una actividad gestagénica más potente que la progesterona, pero menor que la de los 19-norderivados que se estudian posteriormente. El acetato de ciproterona es una excepción dentro de este grupo porque posee una acción gestagénica tan potente como los 19 norderivados, pero además se fija al receptor androgénico, en el que se comporta como antagonista (v. apartado VII), debido probablemente a la presencia de tres radicales atípicos en esta molécula, entre ellos un átomo de Cl.

b) 19-norderivados: utilizando la misma estrategia de los estrógenos, se incorporó un grupo etinilo en C17 de la testosterona para interferir su hidroxilación y conjugación hepática y así obtener un andrógeno útil por vía oral; el resultado fue la 17α-etinil-testosterona o **etisterona** que mostró además intensos efectos gestágenos. Para reducir la actividad andrógena se suprimió el radical metilo C19 del carbono 10, y así surgió el gran grupo de **19-norderivados** de primera generación o **estranos,** entre los que se encuentran el primero, que fue la 17α-etinil-19-nortestosterona (**noretisterona** o **noretindrona**), con más actividad gestágena y menos andrógena, el **noretidronel,** el **linestrenol,** el **etinodiol,** la **norgestrienona,** la **etinerona** y la **tibolona.** La denominación de estranos hace referencia a que tienen también una cierta actividad estrógena, variable según cada molécula, manteniendo además una cierta actividad andrógena.

Para disminuir más la actividad andrógena de estos primeros 19-norderivados se sustituyó el radical metilo del carbono-18 por otros radicales, lo que dio origen a los **gonanos:** se caracterizan por tener una actividad gestágena intensa, mayor que la de los estranos. Algunos de ellos siguen conservando un efecto androgénico, por lo que se dividen a su vez en: **androgénicos** (el **norgestrel** y su isómero activo el **levonorgestrel** o **noretisterona** a la que se añade un metilo en el C18), y **no androgénicos** conocidos también como 19-norderivados de tercera generación, derivados a su vez del levonorgestrel; se encuentran el **norgestimato,** el **desogestrel,** el **gestodeno,** el **dienogest** y el **nomegestrol.** Estas sustancias son activas por sí mismas (gestodeno, norgestimato) o se convierten en metabolitos activos (17-deacetilnorgestimato o **norelgestromin,** que es el derivado del norgestimato, o 3-keto-desogestrel, que deriva del desogestrel).

c) Otros productos: la **drospirenona** es un nuevo tipo de gestágeno que no se produjo a partir de la progesterona o de la testosterona, sino que deriva de la 17α-espironolactona. Posee potentes efectos progestagénicos, antimineralocorticoides (como la progesterona endógena) y antiandrogénicos (efecto que sólo se encuentra dentro de los gestágenos en el acetato de ciproterona y en el dienogest). Estos efectos adicionales la convierten, en teoría al menos, el gestágeno ideal para formar parte de un preparado anticonceptivo.

En el momento actual se dispone de **progesterona en forma micronizada,** lo que la hace útil por vía oral, al igual que su isómero, la **retroprogesterona.** Ambas moléculas tienen efectos metabólicos

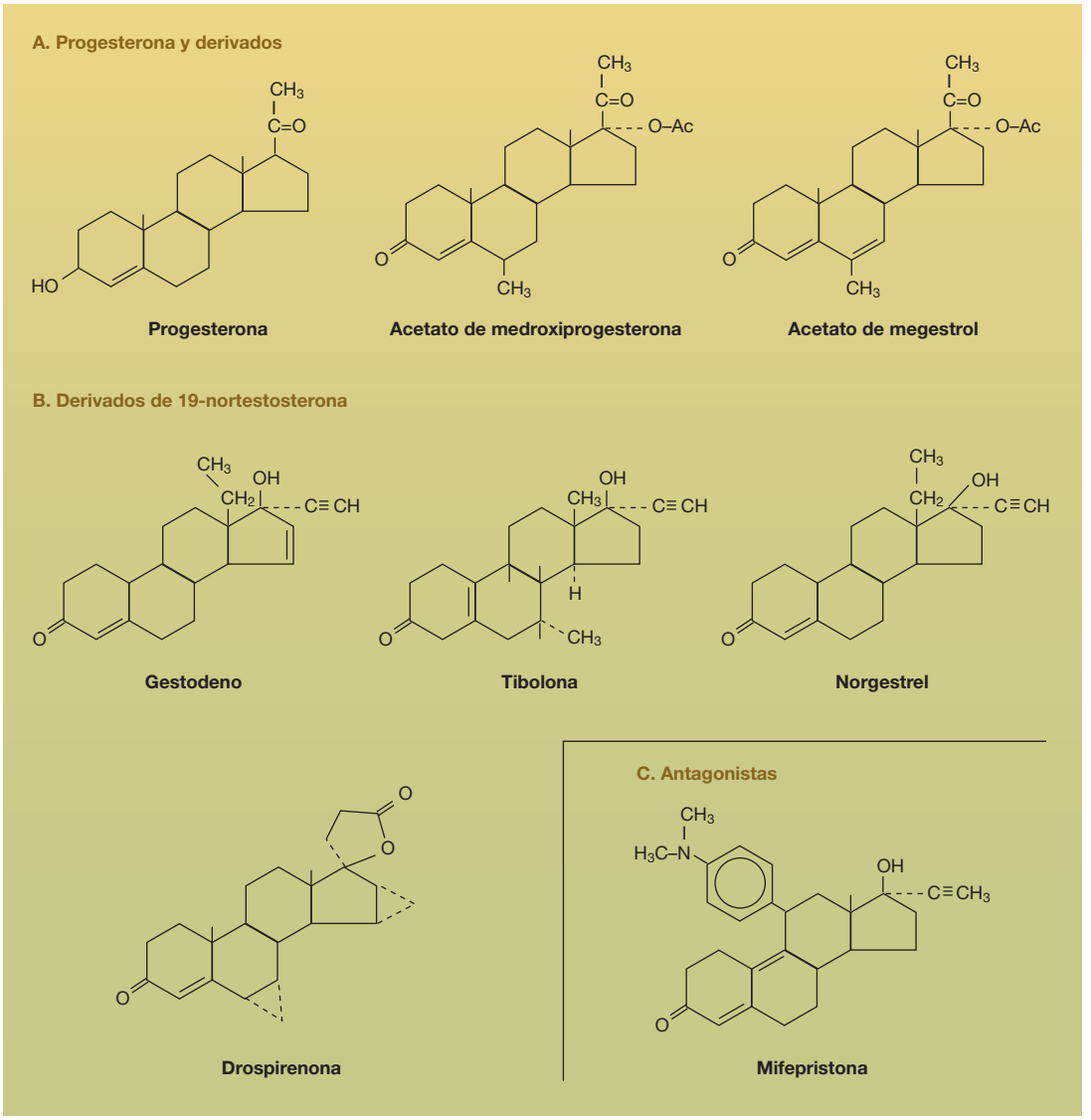


Figura 51-6. Estructura química de gestágenos naturales y sintéticos, y de antigestágenos.

neutros, sin ninguna acción andrógena. Curiosamente, la principal desventaja de la progesterona es su potencia gestágena pequeña, por lo que se requieren dosis altas para conseguir un efecto gestacional significativo. La **dihidroprogesterona** es el gestágeno sintético más parecido a la progesterona natural; se absorbe bien por vía oral y no tiene efectos estrógenos o andrógenos.

2. Receptor de la progesterona

2.1. Características y actividad

Abunda en las células hormonodependientes, del orden de 50.000-100.000 moléculas por célula y, como antes se ha indicado, su síntesis es promovida por los estrógenos; esto explica que determinados tejidos necesiten la acción favorecedora previa del estrógeno para que después pueda actuar la progesterona. La afinidad por la progesterona es específica y elevada, con una K_D de 0,5 a 1 nM. Durante la activación del receptor, su conformación varía pasando su valor de centrifugación de 7 S a 5,5 S; en el proceso de activación al parecer están implicados procesos de fosforilación.

El receptor citoplásmico consta de dos subunidades, las proteínas A y B de peso molecular de 79.000 y 108.000, respectivamente. La unión a la progesterona favorece el transporte al núcleo, donde cada subunidad se unirá a sitios distintos: la proteína A se une a una región específica del ADN compuesta por 150 pares de bases, mientras que la B se une a proteínas cromosómicas no histonas. Es esencial que am-

bos sitios sean ocupados para que se exprese la acción de la hormona, en forma de un incremento de ARN polimerasa en determinados sitios del genoma, lo que produce aumento de la síntesis de determinadas proteínas; no estimula, sin embargo, el crecimiento celular, como lo hacen los estrógenos, quizá porque la existencia del complejo progesterona-receptor en el núcleo es más breve (4-6 h) que la del estrógeno.

Como se ha descrito a propósito del receptor estrogénico, también existe un receptor de la progesterona en la membrana celular que media los efectos no genómicos de esta hormona (v. cap. 25).

2.2. Control de receptores estrogénicos y progesterónicos

Tanto el estrógeno natural como los sintéticos incrementan la cantidad de receptores de progesterona y provocan un cambio en su coeficiente de sedimentación, que pasa de 4 S a la forma 7-8 S; por consiguiente, la acción del estrógeno no sólo es cuantitativa sino cualitativa, promoviendo así la fijación de la progesterona a su receptor.

Además, con frecuencia se aprecia en la progesterona una acción antiestrogénica, que más bien habría que calificar como modificadora de la acción del estrógeno y que se explica en los mecanismos de receptores (fig. 51-7). La progesterona, en efecto, reduce la concentración de receptores estrogénicos en el citoplasma celular, así como el número de complejos estrógeno-receptor en el núcleo; de este modo, la progesterona, secretada fisiológicamente después del estrógeno, evita la estimulación y el desarrollo excesivos promovidos por el estrógeno, que podrían causar hiperplasia e, incluso, neoplasia.

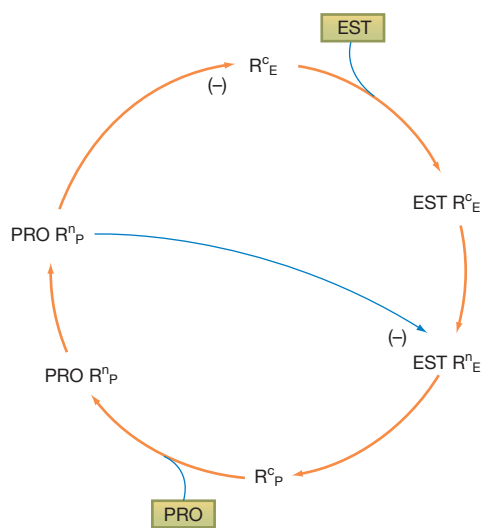


Figura 51-7. Interacción entre estrógeno y gestágeno en los respectivos receptores. E y EST: estrógeno; P y PRO: progesterona; Rc: receptor en citoplasma; R^n: receptor en núcleo.

Al disminuir la actividad estrogénica y puesto que ésta es favorecedora de la síntesis de receptores gestagénicos, la progesterona inhibe la producción de sus propios receptores.

3. Acciones de los gestágenos

3.1. Progesterona

En el útero previamente influido por el estradiol, la progesterona estimula el desarrollo y la actividad del endometrio secretor, pero si el endometrio no estuviera previamente estrogenizado, provocaría atrofia glandular. En el primer caso, el endometrio será receptivo al blastocisto, mientras que en el segundo lo rechazará. Al descender la concentración de progesterona, la mucosa se desprende; el descenso de progesterona o de gestágenos sintéticos constituye el medio más eficaz de provocar la menstruación. En el útero gestante, la progesterona deprime su excitabilidad y, de este modo, reduce la contractilidad.

En las glándulas endocervicales, la secreción acuosa producida por estrógenos se transforma en secreción viscosa. En el epitelio vaginal impide la cornificación celular que provocan los estrógenos. En la trompa reduce la secreción de células caliciformes y aumenta la actividad de las células ciliares, facilitando así el paso del óvulo.

En el tejido mamario, la progesterona, sinérgicamente con el estrógeno, facilita el desarrollo de los ácinos glandulares; al término del embarazo, la lactación sobreviene bajo la acción de la prolactina, después que descienden los niveles de estrógenos y gestágenos (v. cap. 49, apartado II, C, 3).

La progesterona puede ocupar receptores aldosterónicos con escasa capacidad activante, por lo que se comporta como antagonista de la aldosterona, pudiendo provocar hipersecreción compensadora de aldosterona. En el eje hipotálamo-hipofisario, la progesterona inhibe la liberación de GnRH y su acción facilitadora sobre la secreción de LH en la hipófisis; este efecto es mayor cuando la progesterona está asociada a los estrógenos.

En el SNC, ciertos núcleos encefálicos poseen receptores gestagénicos. La progesterona modifica la termorregulación, provocando un aumento de la temperatura corporal de alrededor de 0,5 °C en la segunda parte del ciclo femenino. Estimula también la respiración, observándose un descenso de la P_{CO_2} arterial.

3.2. Gestágenos sintéticos

La falta de eficacia de la progesterona por vía oral promovió la síntesis de nuevos compuestos, como ya se ha señalado. Sin embargo, la actividad biológica de estos productos difiere notablemente, ya que cambian su actividad gestágena, su actividad antiestrogénica y su actividad androgénica, como se aprecia en la tabla 51-1. Además, ciertas modificaciones moleculares consiguen cambiar la velocidad de absorción hasta períodos muy prolongados, con

Tabla 51-1. Características de los principales gestágenos

	Transformación endometrial	Actividad estrogénica	Actividad antiestrogénica	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad glucocorticoidea	Actividad antimineralocorticoidea
Ciproterona	+	–	–	–	+	–	–
Clormadinona	+	–	+	–	+	+	–
Dienogest	+	–	+	–	+	–	–
Drospirenona	+	–	–	–	+	–	+
Gestodeno	+	–	+	+[a]	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	+	–	–	–
Linestrenol	+	+	–	+	–	–	–
Nomegestrol	+	–	+	–	+	–	–
Noretisterona	+	–	+	+	–	–	–
Norgestrel	+	–	+	+	–	–	–
Progesterona	+	–	+	–	+ (débil)	+ (débil)	+

[a] Mínima a dosis anticonceptivas.

niveles bajos pero suficientes para conseguir determinados efectos.

El acetato de medroxiprogesterona y de megestrol tienen una afinidad por el receptor gestágeno similar a la de la progesterona, pero provocan mayor actividad progesterónica; ambos tienen actividad antiestrogénica, pero no tienen actividad andrógena. La tibolona combina efectos estrogénicos, androgénicos y gestágenos. El gestodeno se considera el gestágeno más potente, con muy poca actividad androgénica, sin actividad estrogénica y con una pequeña actividad antialdosterónica (efectos muy similares a los de la progesterona natural). La drospirenona es la que presenta mayor actividad antialdosterónica. El dienogest y el nomegestrol tienen actividad gestágena y antiandrogénica, a diferencia de los otros gestágenos derivados de la 19-nortestosterona. La noretindrona muestra gran actividad gestágena y antiestrogénica, pero tiene actividad androgénica. El norgestrel presenta buena actividad gestágena y poderosa acción antiestrogénica y androgénica. El norgestimato y el desogestrel tienen muy poca actividad androgénica.

4. Características farmacocinéticas

La progesterona por vía oral se metaboliza con tal rapidez en el hígado que resulta ineficaz, de ahí que se deba administrar en soluciones oleosas por vía parenteral; de este modo, aunque su aclaramiento plasmático sea rápido, la acción en los tejidos se prolonga durante todo el día. El principal metabolito es el pregnanodiol, que se encuentra en forma libre y en forma conjugada como glucuronato o como sulfato; en su mayor parte se elimina por la orina. Existen, además, otras formas de administración: la forma micronizada que es útil por vía oral, la transdérmica y la vaginal.

Los numerosos productos sintéticos tienen la ventaja de ser activos por vía oral; algunos de ellos, convenientemente preparados en solución, como es el caso del acetato de medroxiprogesterona, o debido a su lento metabolismo, como ocurre en el enantato de noretisterona, prolongan su acción durante 2 o 3 meses.

5. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas se relacionan con su acción androgénica, apareciendo acné, hirsutismo y aumento de peso. Cuando se emplean para regular las alteraciones menstruales, pueden producir retrasos de la menstruación, menor flujo menstrual, disminución de la libido, tendencia al sueño, atrofia de la mucosa vaginal y candidiasis. Si se administra un preparado con actividad androgénica en las primeras etapas del embarazo, puede producir una acción perturbadora en el desarrollo del embrión femenino. Ya se han comentado los nuevos gestágenos sin actividad androgénica e incluso con actividad antiandrogénica y antimineralocorticoidea. Los derivados 17-alquilo de la testosterona pueden originar alteraciones hepáticas.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) En diversas situaciones en las que es preciso utilizar estrógenos, es necesario completar el tratamiento con un gestágeno. La tibolona sola a dosis de 2,5 mg/día se ha utilizado en el tratamiento de los síntomas derivados de la menopausia. Mediante sus efectos estrogénicos alivia los síntomas vasomotores y previene la osteoporosis. Sin embargo, ya que tiene propiedades gestágenas y androgénicas, estimula poco la proliferación endometrial, con lo que no se produce hemorragia uterina. Se desconocen sus efectos a largo plazo sobre el aparato cardiovascular.

b) Hemorragia funcional uterina. Aunque aparece en cualquier fase de la vida, es más frecuente en jóvenes que aún no han regularizado su ciclo o en fases próximas a la meno-

pausia. Con frecuencia se debe a un desequilibrio en la secreción secuencial de estrógenos y gestágenos que produce hipertrofia endometrial; para detener la hemorragia se puede administrar noretindrona oral, 5-10 mg cada 4-6 h el primer día, y después 5 mg, dos veces al día durante 1-2 semanas, apareciendo menstruación al cesar el tratamiento. Para impedir que reaparezca la hemorragia se puede instaurar un tratamiento cíclico, a base de 5-10 mg de noretindrona o de acetato de medroxiprogesterona por vía oral, de los días 5 a 20 de cada ciclo. En lugar de gestágenos solos, se puede emplear una asociación de estrógeno y gestágeno.

c) Dismenorrea. En asociación con estrógenos (v. apartado II, 6) para inhibir la ovulación, aunque se ha de intentar primero el tratamiento sintomático con analgésicos antiinflamatorios (v. cap. 22).

d) Endometriosis. Se emplea acetato de noretindrona 5 mg/día durante 2 semanas por vía oral, aumentando a razón de 2,5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar los 15 mg/día, y se prosigue durante 6-9 meses. Puede emplearse también la medroxiprogesterona. Pero en la actualidad se ha extendido el uso de danazol, un andrógeno débil (v. apartado VII, 7), que inhibe la ovulación y produce atrofia del endometrio, tanto en el útero como en los sitios ectópicos, y los análogos de la GnRH (v. cap. 49).

e) Cáncer de endometrio (v. cap. 59, apartado VIII, 2). El 80% de los carcinomas endometriales con existencia de receptores de progesterona responden a la toma de un gestágeno, como acetato de megestrol oral en dosis de 80-640 mg/día durante 2 meses para valorar la eficacia, o acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular a la dosis de 400 mg a la semana; si la respuesta es buena, se puede incrementar la dosis de medroxiprogesterona a 1 g dos veces por semana.

f) Cáncer de mama con metástasis y existencia de receptores estrogénicos y progestágenos (v. cap. 59, apartado VIII, 2), si han fallado otras medidas (cirugía y antiestrógenos).

g) Abortos espontáneos. Los gestágenos son útiles en los casos en que el aborto se debe a una insuficiencia lútea, pero pueden resultar peligrosos si la administración del gestágeno se prolonga y actúa sobre el embrión.

h) Anticoncepción. Véase el apartado IX de este capítulo.

i) Prueba funcional. La administración de acetato de medroxiprogesterona (10 mg una o dos veces al día por vía oral durante 5 días) sirve para valorar si existe secreción estrogénica adecuada en mujeres amenorreicas. Si al retirar el gestágeno se produce una menstruación en 7-10 días, significa que el útero estaba sometido a un adecuado efecto estrogénico. En caso contrario, hay una deficiencia estrogénica.

VI. ANTAGONISTAS DE LA PROGESTERONA

La **mifepristona** es un derivado 19-noresteroide relacionado con la noretisterona, que se une al receptor de la progesterona, por el que presenta una afinidad cinco veces mayor que la hormona; se comporta como antagonista competitivo. En la primera fase del embarazo, la mifepristona actúa principalmente sobre el endometrio provocando la acción antigestágena con necrosis temporal y facilitando la acción de las prostaglandinas. En fases más tardías del embarazo predomina la acción antagonista sobre el miometrio, facilitando así las contracciones del útero y la expulsión de su contenido. En la fase lútea inicial, la mifepristona también puede impedir la formación del cuerpo lúteo. La acción de la mifepristona es, pues, eminentemente abortiva. Para facilitar y asegurar esta acción, se recomienda que la aplicación de una dosis oral de 500 mg vaya seguida, 1-2 días después, de un derivado prostaglandínico: 1 mg de gemeprost (supositorio) o 0,375-0,5 mg de sulprostona (intramuscular) (v. cap. 50, apartado II, C).

En mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos tiene un cierto efecto agonista gestágeno. En uso prolongado tiene efecto estrogénico. También tiene efecto bloqueador del receptor glucocorticoide, por lo que ha sido usado en ciertos tipos de hipercortisolismo.

Se absorbe bien por vía oral, se fija a proteínas en el 98% y su semivida oscila entre 12 y 72 h.

Entre sus aplicaciones destacan la inducción de la menstruación, la anticoncepción poscoito (insegura), la inducción del aborto (400-800 mg en una sola dosis), la evacuación del útero del feto muerto y la inducción del parto, aunque en este caso se desconoce todavía la repercusión que pueda tener en el feto.

VII. ANDRÓGENOS

1. Estructura química

El principal producto es la **testosterona,** que contiene 19 C con dos grupos metilo en posiciones 18 y 19, y doble enlace en 4-5 (fig. 51-8). En muchos tejidos la testosterona se convierte en **dihidrotestosterona** (estanolona), por reducción en posición 5α, comportándose como metabolito activo (v. más adelante). Existen otros andrógenos naturales con actividad débil; los principales son los precursores **androstenodiona** y el andrógeno de origen suprarrenal **deshidroepiandrosterona.**

Se han producido derivados esterificados en el grupo 17-hidroxilo de la testosterona, con el fin de prolongar o retrasar su absorción a partir del depósito intramuscular: **propionato, buciclato, enantato, cipionato y undecanoato de testosterona.**

Andrógenos sintéticos son la **mesterolona** y los derivados 17α-alquilados, entre los que destacan la **metiltestosterona** y **fluoximesterona;** todos ellos son eficaces por vía oral porque resisten mejor la metabolización hepática.

Existen derivados en los que diversas modificaciones de la molécula han reducido la actividad androgénica, mantenien-

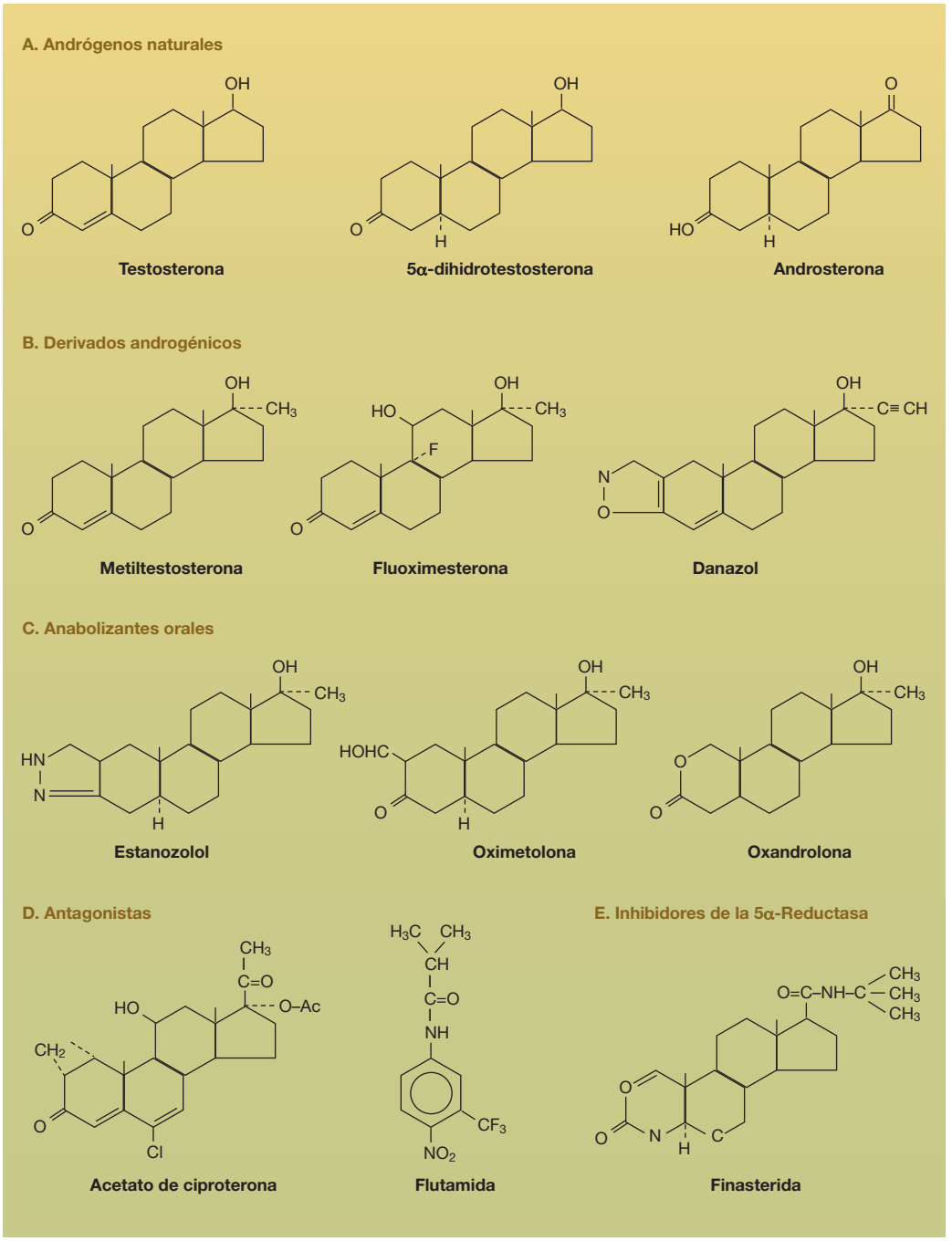


Figura 51-8. Estructura química de andrógenos naturales y sintéticos, antiandrógenos e inhibidor de la 5α-reductasa.

do la actividad anabolizante; entre ellos se encuentran la nandrolona (fenpropionato y decanoato), la oximetolona, la oxandrolona, el etilestrenol, el estanozolol, la testolactona y la dromostanolona.

Mención aparte merece el danazol, derivado sintético de la 17α-etiniltestosterona o etisterona, que muestra débil actividad androgénica y carece de actividad estrogénica y gestágena.

Derivado con propiedades de antagonistas es el esteroide ciproterona (tabla 51-1).

2. Receptor de los andrógenos

El receptor de los andrógenos tiene la misma estructura básica de los receptores esteroideos (v. fig. 3-24), pero su

concentración celular es más baja que la de otros receptores esteroideos, incluso en los tejidos dependientes de andrógenos. Su gen se localiza en el cromosoma X y su mecanismo de acción es similar al de todos los receptores esteroideos. El receptor responde a la testosterona, pero tiene más afinidad por la dihidrotestosterona (DHT), un derivado de la testosterona que se produce en diversas células mediante el efecto de la 5α-reductasa (fig. 51-1). El receptor no sólo tiene más afinidad por la DHT, sino que, además, el complejo DHT-receptor es más estable que el complejo testosterona-receptor. Hay dos enzimas 5α-reductasa, con el 50% de homología en su secuencia de aminoácidos. El gen de la enzima de tipo 1 se encuentra en el cromosoma 5 y la enzima se expresa preferentemente en la piel del área no genital (p. ej., en el cuero cabelludo), hígado y cerebro, mientras que el gen de la enzima de tipo 2 se encuentra en el cromosoma 2 y la enzima se expresa en los tejidos genitales del varón (piel escrotal, epidídimo, vesículas seminales y próstata) e hígado. Esta última enzima se encuentra asociada a la membrana nuclear y es inhibida por el antagonista finasterida (v. más adelante).

3. Acciones de los andrógenos

La testosterona actúa por sí misma o mediante transformación previa en metabolitos activos. Ya se ha señalado la importancia que tiene la conversión de la testosterona en 5α-DHT. Además, la testosterona se convierte en estradiol por aromatización del anillo (fig. 51-1) en algunos tejidos; curiosamente, en algunas especies animales esta «feminización» local de la testosterona es la responsable del desarrollo de algunos núcleos cerebrales en sentido masculino. En el hombre es necesaria la aromatización de la testosterona en el hipotálamo-hipófisis para un normal funcionamiento del mecanismo de retroalimentación. Asimismo, la aromatización de la testosterona también es esencial en el hueso; los andrógenos producen proliferación de los condrocitos en los cartílagos de crecimiento pero, para que se produzca el cierre de las epífisis y una adecuada masa ósea, es necesaria la aromatización de la testosterona.

Al inicio de este capítulo ya se ha indicado la importancia de la existencia de andrógenos en la diferenciación sexual masculina. Durante la niñez y la edad prepuberal, la secreción y la acción androgénicas son mínimas. En la pubertad, la secreción de testosterona aumenta de nuevo y provoca el desarrollo completo de los órganos genitales masculinos, estimulando su función: favorece la espermatogénesis en conjunción con la FSH, estimula el desarrollo y la secreción de la próstata y las vesículas seminales, estimula la libido y la erección. Al mismo tiempo, favorece la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como la disposición del vello y de pelo en el cuerpo y la modificación de la voz. Estimula el crecimiento óseo y el desarrollo muscular, así como el crecimiento y la secreción de las glándulas sebáceas en las que se pueden formar tapones que favorecen la infección y la aparición de acné.

La testosterona actúa en otros órganos no relacionados con la actividad reproductora, como el riñón, el hígado y el músculo, previa interacción con receptores androgénicos. Además de su acción trófica, la testosterona modifica el patrón de síntesis de enzimas metabolizantes en el hígado y estimula la síntesis de *eritropoyetina* en el riñón (v. cap. 46).

Acción anabolizante. En el músculo, la acción de la testosterona sobre sus receptores se expresa en forma de un incremento del desarrollo muscular, lo que explica la diferencia característica entre los sexos. Los andrógenos provocan retención de nitrógeno y otros iones (sodio, potasio, cloro, fósforo y azufre), si bien el efecto es pasajero. Esta acción anabolizante puede ser diferenciada de la acción virilizante; cuanto mayor sea el índice que relaciona ambas actividades, mayor será la capacidad de un andrógeno para promover la acción anabolizante sin que se aprecien signos de virilización. Pero no hay ningún andrógeno que carezca por completo de cierta actividad virilizante (v. anabolizantes en el apartado 6, *f*).

4. Características farmacocinéticas

La testosterona se absorbe bien por vía oral, pero se metaboliza con gran rapidez en el hígado y resulta inactiva. En el plasma está unida a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas gonadales (testosterona y estrógenos); la concentración de esta globulina en el plasma condiciona la concentración de testosterona libre, cuya semivida plasmática es de sólo 10-20 min. La testosterona reduce la síntesis hepática de la globulina fijadora, mientras que los estrógenos la aumentan.

En algunos países se dispone de undecanoato de testosterona solo o asociado a ciclodextrina, que es activo por vía oral, ya que pasa directamente a los vasos linfáticos en forma de quilomicrones, lo que evita su inactivación hepática. Esta pauta produce grandes oscilaciones de las concentraciones plasmáticas de testosterona, que varía de niveles suprafisiológicos a otros claramente bajos, y suele provocar trastornos digestivos.

Se dispone de dos sistemas de administración *transdérmica* de testosterona:

a) Parche diseñado para uso en mujeres, que contiene una dosis baja, 8,4 mg de testosterona, que proporciona aproximadamente 300 µg/día de testosterona. El parche debe cambiarse cada 3-4 días, variando los lugares de aplicación; no se aconseja su uso en la misma zona hasta que han pasado 1 o 2 semanas. Debe aplicarse sobre una zona sana, seca y limpia de la piel de la región inferior del abdomen. No se deben aplicar en las mamas. Es preferible colocarlo en una zona sin pliegues y que no esté apretada por la ropa. Su principal inconveniente puede ser la intolerancia del parche (eritema, picor, irritación). Es necesario asegurar que se mantengan correctamente adheridos a la piel durante todo el período de tratamiento, aunque están diseñados para soportar la ducha, el baño o el ejercicio. La dosis se puede ajustar en función de los niveles de testosterona, que suelen ser estables una vez que se alcanza la situación de equilibrio.

b) Testosterona en gel, diseñada para uso en hombres. Se trata de sobres o tubos de 5 g de gel, que contienen 50 mg de testosterona. Los 5 g de gel se aplican una vez al día, a la misma hora y habitualmente por la mañana, sobre una zona de piel limpia, seca y sana de ambos hombros, ambos brazos o abdomen, por ejemplo, después de la ducha matutina. El gel colocado sobre la piel se deja secar durante 3-5 min y luego el paciente ya se puede vestir. Se ha de evitar transferencia del gel a la pareja. Después de la aplicación las manos han de lavarse. El gel no se puede aplicar sobre el área escrotal por su elevado contenido alcohólico. La dosis se ajusta dependiendo de las concentraciones de testosterona en sangre, que suelen ser estables

La esterificación del hidroxilo en C17 con ácidos grasos favorece su lipofilicidad; las soluciones oleosas se administran por vía intramuscular, obteniéndose preparados con absorción lenta que prolongan la acción. El propionato de testosterona se administra 2-3 veces por semana, el cipionato y el enantato se inyectan cada 2-4 semanas, y el buciclato se administra cada 12 semanas. La mayoría de los ésteres, excepto el buciclato, suelen producir niveles suprafisiológicos los primeros días de su administración, bajando a niveles inferiores a los normales antes de la siguiente inyección. El undecanoato de testosterona se administra cada 10-14 semanas, dependiendo de las concentraciones séricas de testosterona. Una vez establecida la pauta individual de inyección los niveles suelen ser estables, sin exceder los límites fisiológicos.

En el hígado, la testosterona es oxidada a androstenodiona y androstenodiona, con poca actividad androgénica; se forman también androsterona y etiocolanolona. El metabolito activo dihidrotestosterona se convierte también en androsterona.

Los derivados alquilados en C17, y con otras modificaciones moleculares, sufren diversos procesos de transformación hepática más lentos, por lo que muchos de ellos se pueden administrar por vía oral. La mesterolona, la metiltestosterona y la fluoximesterona se deben administrar a diario, pues sus semividas oscilan entre 2,5 y 10 h.

Entre los denominados anabolizantes, muchos de ellos son preparados 19-nor con alquilación en C17, lo que permite su administración por vía oral. A su vez, la esterificación con ácidos grasos les confiere capacidad de absorción lenta para formas de administración de absorción lenta.

5. Reacciones adversas

Los andrógenos producen virilización, que resulta inconveniente en niños por la inducción de seudopubertad temprana y cierre de epífisis óseas, y en la mujer, en la que puede producir hirsutismo, gravedad de voz, acné, alopecia, agrandamiento de clítoris o irregularidades menstruales por inhibición de gonadotropinas. Recuérdese que algunos gestágenos poseen propiedades androgénicas. El acné y el vello labiofacial pueden ser los primeros síntomas de sobredosificación. En el hombre adulto pueden agrandar la próstata y producir obstrucción uretral, provocar comportamiento agresivo y apneas del sueño.

Dosis altas, como las que se administran en el tratamiento de ciertos cánceres, llegan a producir retención líquida y edemas. A dosis normales, también pueden aumentar la retención de líquidos en pacientes con síndromes edematosos (insuficiencia cardíaca, cirrosis, etc.). Es preciso recordar que los anabolizantes mantienen cierta capacidad androgénica.

Los derivados 17α-alquilo pueden producir disfunción hepática, con o sin ictericia, a los 2-5 meses de tratamiento. Su administración prolongada puede causar adenocarcinoma hepático y peliosis hepática.

La administración mantenida llega a reducir la secreción de gonadotropinas y, por consiguiente, inhiben la espermatogénesis. En los niños, en los que hay aumento de la actividad de la enzima aromatasa que transforma el andrógeno en estrógeno, la administración de testosterona puede ocasionar signos feminizantes, como ginecomastia; lo mismo ocurre en hombres con insuficiencia hepática. Administrados a mujeres embarazadas pueden provocar masculinización de fetos femeninos.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) *Hipogonadismo masculino*. En el hipogonadismo secundario a insuficiencia hipofisaria o hipotalámica, la utilización de andrógenos consigue una masculinización adecuada, pero sin que se produzca espermatogénesis, ya que para ello se necesitan niveles mínimos de FSH y concentraciones muy elevadas de testosterona intratesticular. Si estos pacientes desean tener hijos, temporalmente recibirán tratamiento con gonadotropina coriónica o mediante una perfusión pulsátil de GnRH (v. cap. 49, apartado II, D, 1.1).

Si el hipogonadismo es primario, se utiliza el undecanoato de testosterona, de acción muy prolongada, comenzando a dosis de una cuarta parte a la mitad de la dosis del adulto, para provocar progresivamente los cambios puberales. En adultos de edad avanzada puede ser conveniente comenzar con un esteroide de acción corta, ajustando la dosis, porque si hay hipertrofia de próstata con obstrucción urinaria, será más fácilmente reversible.

b) *Niños con micropene*. Se utiliza testosterona tópica en forma de crema.

c) *Trastorno del deseo sexual hipoactivo*. Se aprecia en mujeres ooforectomizadas bilateralmente e histerectomizadas que reciben tratamiento concomitante con estrógenos. En este contexto se puede utilizar temporalmente el parche de testosterona. Se dispone de muy poca información sobre su seguridad en tratamientos superiores a 1 año o en mujeres de más de 60 años. No se recomienda en mujeres con menopausia natural.

d) *Edema angioneurótico hereditario*. Está producido por la carencia o la escasa actividad de un factor encargado de inhibir la esterasa que actúa sobre C1, el primer componente del complemento. Como consecuencia de esta anomalía deficitaria, la esterasa desencadena la cascada de reacciones que originan factores que incrementan la permeabilidad vascular. Los andrógenos 17α-alquilo son capaces de aumentar la síntesis de dicho inhibidor de la esterasa. El danazol también lo consigue, por lo que, al tener débil acción an-

drogénica y no presentar riesgo hepatotóxico, se ha convertido en el fármaco de elección (v. más adelante).

e) Carcinoma de mama (v. cap. 59). En casos refractarios a otros tratamiento o adicionado como terapia adyuvante, la testosterona o alguno de sus derivados (p. ej., la fluoximesterona) pueden ser útiles.

f) Acción anabolizante. A pesar de su promoción en épocas recientes, su eficacia anabólica en enfermedades agudas y crónicas resulta escasa o nula y no va más allá de lo que pueda conseguir el andrógeno con el aumento de apetito. Si los niveles endógenos de testosterona son normales, los anabolizantes no conseguirán más de lo que ella misma esté favoreciendo. A dosis suprafisiológicas (600 mg de enantanto de testosterona/semana) aumentan la masa y la fuerza muscular en personas sanas, especialmente si practican ejercicio físico, pero a causa de los efectos adversos a corto y largo plazo, su uso está absolutamente injustificado en atletas. El estanozolol y la nandrolona pueden aumentar la masa ósea en la osteoporosis posmenopáusica, pero no hay estudios a largo plazo.

g) Liquen escleroso. Se emplea en crema de testosterona al 2%.

7. Danazol

Es un derivado isoxazólico de la etisterona (fig. 51-6) que se comporta como agonista moderado del receptor androgénico, como agonista parcial del gestagénico y sin afinidad por el estrogénico. En consecuencia, inhibe la secreción de GnRH, FSH y LH, inhibiendo, por lo tanto, la síntesis de estrógenos en el ovario. Las acciones antiestrogénica y proandrogénica ocasionan la atrofia del tejido dependiente de estrógenos. Suprime la menstruación, inhibe la ovulación y provoca regresión de la mucosa endometrial y vaginal. De ello derivan su acción anticonceptiva y su capacidad para controlar la endometriosis. Como los demás andrógenos, actúa también sobre el inhibidor de la esterasa de C1 en el edema angioneurótico.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 h y una semivida de 4-5 h. Se metaboliza en el hígado produciendo conjugados sulfato y glucurónidos.

Puede producir aumento de peso, edema y signos de virilización (reducción de mamas, hirsutismo, voz grave, acné y seborrea), sofocos y cambios en la libido. Puede exacerbar la porfiria aguda y alterar en ocasiones la tolerancia a la glucosa. Puede elevar las transaminasas hepáticas. Durante el embarazo puede ocasionar virilización del feto femenino.

Sus principales indicaciones son: *a)* la *endometriosis* a dosis que oscilan entre 200 y 800 mg/día; cuando existe infertilidad asociada, la suspensión del danazol después de varios meses de tratamiento puede estar seguida de embarazo; *b) enfermedad mamaria benigna,* incluida la *enfermedad fibroquística,* a la dosis de 200-400 mg/día; *c) pubertad temprana* a razón de 100-400 mg/día, y *d) edema angioneurótico* en dosis de 200-400 mg/día.

VIII. ANTIANDRÓGENOS

Son sustancias que inhiben la acción de los andrógenos sobre la célula diana. Unos son de naturaleza esteroidea, como el acetato de **ciproterona** y la **espironolactona** (v. cap. 47), y otros son no esteroideos, como la **flutamida** (fig. 51-8), la **nilutamida** y la **bicalutamida.**

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Bloquean la fijación de los andrógenos (tanto la testosterona como la DHT) al receptor androgénico del citoplasma y probablemente también interfieren en la fijación de este complejo receptor-andrógeno al sitio específico del núcleo donde debe ejercer su acción, inhibiendo así su capacidad para transcribir los genes sensibles a andrógenos. La ciproterona, por su estructura esteroidea, posee propiedades de agonista androgénico parcial, así como cierta actividad gestágena y glucocorticoidea; en cambio, los no esteroideos carecen de tales acciones, por lo que se les considera antagonistas puros. En el caso de la flutamida, la actividad antiandrogénica total se debe también a la de su metabolito activo 2-hidroxiflutamida, que llega a alcanzar altas concentraciones en el organismo.

Como consecuencia de la acción antagonista, reducen el tamaño de órganos dependientes de andrógenos, en especial la próstata y las vesículas seminales, inhiben la espermatogénesis, reducen la libido y pueden producir ginecomastia. El bloqueo de receptores androgénicos en el hipotálamo-hipófisis ocasiona un aumento de la LH y, en consecuencia, de la testosterona; este efecto puede ser algo menor con la bicalutamida porque parece que atraviesa en menor grado la barrera hematoencefálica. Pero la ciproterona, por su acción simultáneamente gestágena, puede inhibir en la mujer la secreción de gonadotropinas y la ovulación. El aumento de LH y testosterona podría representar, a la larga, cierta restricción en la eficacia sobre el cáncer de próstata; asimismo, la acción gestágena de la ciproterona podría favorecer el crecimiento del tejido prostático que posee receptores gestagénicos. Además, la utilización exclusiva de un agonista GnRH en el cáncer de próstata indicada en el capítulo 49 (v. apartado II, B, 6), si bien suprime la secreción androgénica del testículo, no suprime la secreción en las suprarrenales de los andrógenos débiles androstenodiona y deshidroepiandrosterona que, en los tejidos, se convierten en testosterona y DHT. Esto explica que, a la larga, la eficacia de los agonistas GnRH tampoco sea completa. Por consiguiente, la asociación de antiandrógenos y de agonistas GnRH presenta acciones netamente complementarias que refuerzan su acción en la terapia del cáncer de próstata: los agonistas GnRH, porque impiden la acción provocada por el antagonismo androgénico, a nivel hipofisario, y los antiandrógenos, porque impiden la acción de los andrógenos producidos localmente por metabolismo de los andrógenos de origen suprarrenal.

2. Características farmacocinéticas

La ciproterona se absorbe bien, aunque lentamente, por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3-4 h; las concentraciones plasmáticas descienden con relativa rapidez porque pasa con facilidad a los tejidos, pero la $t_{1/2\beta}$ se prolonga a 30-40 h.

La flutamida se absorbe completa y rápidamente por vía oral; es metabolizada en su totalidad en diversos metabolitos, uno de los cuales es un derivado α-hidroxilado biológicamente activo cuya semivida de eliminación varía según la dosis de flutamida: 4-6 h para 250 mg y 8-22 h para 500 mg. La semivida de la nilutamida es de 43 h y la de la bicalutamida es de 6 días.

3. Reacciones adversas

La ciproterona suele producir sensación de cansancio y sedación. En el varón reduce la libido, la espermatogénesis y el volumen del eyaculado, de manera reversible, y puede producir ginecomastia. En la mujer que está en la madurez sexual debe asegurarse que no está embarazada, pues podría causar feminización en un feto masculino; además, por su acción gestágena puede provocar hemorragia uterina y por su acción corticoide puede reducir la actividad endógena hipófiso-suprarrenal.

La flutamida produce con frecuencia ginecomastia y tensión o dolor mamario; no suele afectar, en cambio, a la libido. En ocasiones puede provocar mareos, náuseas o diarrea; rara vez produce disfunción hepática. La nilutamida puede ocasionar, además, impotencia, intolerancia al alcohol y problemas de visión (colores y adaptación luz-oscuridad). La bicalutamida produce molestias mamarias y diarrea.

4. Aplicaciones terapéuticas

a) Carcinoma de próstata: la dosis de flutamida es de 250 mg, tres veces al día; la de ciproterona, 100 mg, 2-3 veces al día; la de nilutamida, 100-300 mg/día, y la de bicalutamida, 50 mg/día. Por lo expuesto anteriormente, es recomendable la asociación de un antiandrógeno con un agonista GnRH, al menos en el caso de la flutamida, para suprimir la hiperactividad LH compensadora.

En la hipertrofia benigna de próstata también pueden resultar beneficiosos.

b) Pubertad temprana: la ciproterona retrasa el comienzo de la pubertad y sus manifestaciones orgánicas y funcionales; inhibe el desarrollo de los caracteres sexuales, retrasa el cierre de las epífisis y la aparición de la menstruación. La dosis está en función del peso y la estatura del niño, en general se establece en 50-150 mg/m^2, aunque puede llegar a veces hasta 200 mg/m^2.

c) Estados de virilización en la mujer: hirsutismo, alopecia androgénica, acné y seborrea graves. Aunque por lo general se deben a hiperproducción androgénica en suprarrenales u ovarios, no se descarta la posibilidad de que exista hipersensibilidad de receptores androgénicos; en cualquier caso, la ciproterona resulta útil. Dada la acción gestagénica del producto, inhibirá también la secreción de gonadotropinas y la ovulación, y puede producir irregularidades menstruales, de ahí que a menudo se administre en asociación con estrógenos: del día 5 al 15 del ciclo, 100 mg de ciproterona en asociación con estrógeno, que se mantiene del día 5 al 25 del ciclo (pauta secuencial inversa). Los ciclos se repiten cada 4 semanas durante varios meses, pero si hay mejoría se pueden reducir antes las dosis de ciproterona. La eficacia de la flutamida se encuentra en estudio. También se utiliza la espironolactona a la dosis de 75-200 mg/día.

d) Estados de hipersexualidad o sexualidad desviada en el hombre: 50-150 mg de ciproterona, dos veces al día según gravedad y evaluación. Una vez conseguido el resultado, hay que reducir la dosis en cuanto sea posible.

e) Neurosis obsesivo-compulsiva: la ciproterona ha mostrado cierta acción beneficiosa en algunos casos por razones desconocidas; las dosis son de 25-100 mg/día.

5. Inhibidores de la 5α-reductasa

No son antagonistas androgénicos en sentido estricto, pero dado el papel esencial de la DHT en algunas de las acciones de la testosterona, el bloqueo de la formación de la DHT mediante inhibición selectiva de la 5α-reductasa puede ser un mecanismo adicional para suprimir la actividad androgénica sin necesidad de bloquear receptores androgénicos.

5.1. Inhibidores de la 5α-reductasa de tipo 2

La **finasterida** es un 4-azo-esteroide sintético (fig. 51-8) que presenta una configuración estable en el anillo A similar al estado de transición de la testosterona a la dihidrotestosterona, lo que permite que se fije al sitio activo de la 5α-reductasa de tipo 2 y actúe como un inhibidor competitivo (v. apartado 2). La finasterida a las dosis terapéuticas habituales (5 mg en dosis única diaria) produce un descenso del 65-75% de las concentraciones plasmáticas de DHT, mientras que la testosterona se eleva aproximadamente el 10%. Esto implica que la 5α-reductasa de tipo 1 es responsable del 30% restante de las concentraciones plasmáticas de DHT. En la próstata, en cambio, la DHT se reduce el 90%, mientras que la testosterona se eleva hasta siete veces. Pese a todo, se estima que la actividad androgénica total en la próstata disminuye, teniendo en cuenta la mayor actividad de la DHT en este órgano. En consecuencia, la finasterida reduce el tamaño de la próstata en pacientes con hiperplasia prostática benigna, aunque su utilidad real comparada con otras terapias médicas (bloqueantes α_1-adrenérgicos) o quirúrgicas no está bien establecida. No se ha demostrado su eficacia en el cáncer de próstata.

También se ha comprobado que la finasterida produce una elevación de los niveles de LH del orden del 20%, lo cual sugiere que la DHT ejerce un efecto inhibitorio fisiológico de la secreción de gonadotropinas. Reduce el volumen de líquido seminal, pero no tiene efecto sobre el número, la forma o la motilidad de los espermatozoides.

Se absorbe bien por vía oral. Tiene una semivida de 6 h en varones de mediana edad y de 8 h en ancianos, aunque sus efectos biológicos son mucho más prolongados (los niveles de DHT no retornan a cifras normales hasta 2 semanas después de suspender el fármaco). Se excreta por orina y heces, pero no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Produce disminución de la libido e impotencia en un pequeño grupo de pacientes. Su utilización durante el embarazo interferiría con la normal virilización de la próstata y los genitales externos de los fetos varones. No se ha demostrado que tenga efectos sobre los lípidos séricos o sobre el hueso.

5.2. Otros inhibidores de la 5α-reductasa

La **dutasterida** inhibe las dos isozimas de la 5α-reductasa, I y II. Reduce intensamente los niveles de DHT prostática, el 90% en 2 semanas, y aumentan los de testosterona en un 20%. El volumen prostático se reduce en una media del 24% tras 1 año de tratamiento. Se absorbe bien por vía oral, es metabolizada por CYP3A4 y 3A5 y su semivida es de 3-5 semanas. Puede producir impotencia sexual y, en menor grado, reducción de la libido y ginecomastia.

Se han producido inhibidores de la 5α-reductasa tipo I que inhiben esta isoenzima, el 4-azo-esteroide **MK386** y la benzoquinolinona **LY191704**. Estas sustancias asociadas a la finasterida hacen descender las concentraciones plasmáticas de DHT en más del 90% y se pueden administrar por vía oral o local. Su utilidad potencial estaría en el tratamiento de los trastornos dermatológicos dependientes de andrógenos (acné, hirsutismo y calvicie), ya que al ser inhibidores selectivos de esta enzima, carecen de efectos sobre los órganos sexuales accesorios.

IX. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES FEMENINOS

La actividad anticonceptiva de naturaleza farmacológica se lleva a cabo, principalmente, con sustancias de carácter hormonal o antihormonal que llegan a modificar de manera sustancial los mecanismos de ovulación, fecundación o implantación del huevo fecundado en la mujer e inhiben la espermatogénesis o modifican la actividad de los espermatozoides en el hombre. No siempre es fácil y en ocasiones resulta imposible separar la acción estrictamente antifecundatoria de una acción propiamente abortiva; incluso surgen preparados que asocian una sustancia hormonal con otras con claro carácter abortivo, como son las prostaglandinas.

A. ESTRÓGENOS Y GESTÁGENOS

1. Características generales

1.1. Tipos de fármacos

De los estrógenos orales, el que más se utiliza es el **etinilestradiol** y, en menor grado, el **mestranol,** cuyas potencias estrogénicas son similares en la especie humana. El etinilestradiol tiene un $t_{máx}$ de 1-2 h, se metaboliza por conjugación y desaparece del plasma casi en su totalidad a las 24 h. Con el fin de reducir la toxicidad del estrógeno, se ha disminuido la dosis de etinilestradiol a menos de 50 µg (30-40 µg). Por ello debe tenerse muy en cuenta que la biodisponibilidad varía de un individuo a otro (entre el 20 y el 65%), así como la semivida (de 13 a 27 h); esto repercute en las amplias diferencias que se observan en los niveles estacionarios del producto, con su lógica repercusión sobre la eficacia anticonceptiva. El mestranol es transformado en etinilestradiol.

De los gestágenos son muchos los utilizados (tabla 51-2), bien en forma combinada con estrógenos (linestrenol, clormadinona, algestona, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, drospirenona), bien en forma unitaria (medroxiprogesterona, linestrenol, noretisterona). Como se explica en el apartado V, 3.2, su acción androgénica es variable. La absorción oral suele ser completa, con un $t_{máx}$ de 1-3 h, y las semividas oscilan entre 5 y 25 h. Se unen a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG); si los gestágenos se administran solos, esta proteína disminuye con el tiempo, mientras que si se administran combinados con estrógenos, la proteína aumenta y, simultáneamente, lo hace la concentración de gestágeno. La absorción del acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular en forma *depot* es muy lenta, lo que permite administrarlo cada 2-3 meses. En la actualidad, se dispone también de *parches transdérmicos* de anticonceptivos que liberan 20 µg/día de etinilestradiol y 150 µg/día de norelgestromina. El parche se cambia cada semana.

1.2. Formas de administración

a) Forma combinada. Es la más utilizada; en ella se asocian el estrógeno y el gestágeno en tres posibles combinaciones; las dosis son muy variadas según el preparado utilizado (tabla 51-2):

α) Preparados *monofásicos:* mantienen una dosificación fija y constante del estrógeno y el gestágeno; se administran diariamente por vía oral desde el quinto día a partir de la menstruación y se mantienen durante 3 semanas. La suspensión está seguida de menstruación.

β) Preparados *bifásicos:* son secuenciales. En los primeros 10-14 días se emplea un estrógeno solo o asociado a una dosis pequeña de gestágeno, en los días restantes hasta completar las 3 semanas se mantiene la misma dosis de estrógeno, pero se aumenta la de gestágeno.

Tabla 51-2. Composición de anticonceptivos hormonales femeninos (estrógenos y gestágenos) (España, 2007)

Estrógeno (µg)	Gestágeno (mg)	Nombre comercial
Combinados monofásicos, oral		
Etinilestradiol (50)	Levonorgestrel (0,25)	Neogynona, Ovoplex
Etinilestradiol (30)	Levonorgestrel (0,15)	Microgynon, Ovoplex 30/150
Etinilestradiol (30)	Desogestrel (0,15)	Microdiol
Etinilestradiol (30)	Gestodeno (0,075)	Gynovin, Minulet
Etinilestradiol (30)	Drospirenona (3)	Yasmin
Etinilestradiol (30)	Clormadinona (2)	Belara
Etinilestradiol (20)	Gestodeno (0,075)	Harmonet, Meliane
Etinilestradiol (20)	Desogestrel (0,15)	Suavuret
Etinilestradiol (20)	Levonorgestrel (0,1)	Loette
Etinilestradiol (15)	Gestodeno (0,060)	Melodene, Minesse
Combinados bifásicos, oral		
Etinilestradiol (40/30)	Desogestrel (0,025/0,125)	Gracial
Combinados trifásicos, oral		
Etinilestradiol (30/40/30)	Levonorgestrel (0,05/0,075/0,125)	Triagynon, Triciclor
Etinilestradiol (30/40/30)	Gestodeno (0,05/0,07/0,1)	Trigynovín, Tri Minulet
Combinado IM (1/mes)		
Estradiol (10 mg)	Algestona (150)	Topasel
Combinado, parche transdérmico (1/semana)		
Etinilestradiol (600)	Norelgestromina (6)	Evra
Anillo vaginal (1 durante 3 semanas, descanso 1 semana)		
Etinilestradiol (2,7 mg)	Etonorgestrel (11,7)	Nuvaring
Unitario plurimensual, IM		
	Medroxiprogesterona (150)	Depo-Progevera
Unitario diario, oral		
	Desogestrel (0,075)	Cerazet
Unitario poscoito, oral		
	Levonorgestrel (0,75), 2 comp	Norlevo, Postinor
Unitario, implante subcutáneo		
	Etonogestrel (68)	Implanon
	Levonorgestrel (75)	Jadelle
Unitario, DIU		
	Levonorgestrel (52 mg, 20 µg/día)	Mirena

DIU: dispositivo intrauterino.

γ) Preparados *trifásicos:* son también secuenciales. Las dosis de estrógeno y gestágeno se administran a dosis distintas en los períodos inicial, medio y final del tratamiento. Con ello se intenta conseguir un patrón de relación estrógeno/gestágeno más fisiológico. Con los preparados bifásicos y trifásicos se reduce la cantidad total de gestágeno administrado y la incidencia de manchados uterinos que ocurren a mitad de ciclo cuando se emplean dosis muy bajas de estrógenos.

b) Forma unitaria. Contienen gestágenos solos; se pueden administrar de forma continuada, es decir, diaria por vía oral, o de forma plurimensual cuando se administran formas *depot* por vía intramuscular. En algunas países se utilizan implantes subcutáneos de silastic con levonorgestrel (36 mg), que producen anticoncepción efectiva durante 5 años. El implante puede ser extraído, de manera que su efecto es reversible. Carece de los efectos indeseables de los estrógenos, pero puede provocar hemorragias irregulares debidas a descamación errática del endometrio hipotrófico.

c) Preparados poscoito. Se pueden emplear gestágenos solos (levonorgestrel 0,75 mg, repitiendo igual dosis 12 h después). En la actualidad se usa también la combinación de 100 µg de etinilestradiol con 0,5 mg de levonorgestrel, administrada dentro de las 72 h poscoito, repitiendo la misma dosis 12 h después. Se puede utilizar el antigestágeno mifepristona a dosis única de 600 mg dentro de las 72 h poscoito.

2. Mecanismos de acción

Se admite de forma universal que la eficacia anticonceptiva casi completa de los fármacos hormonales se debe a su acción conjunta a todos los niveles: la función hipotálamo-hipofisaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado o la intensidad con que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración, de manera que un preparado determinado puede modificar sobre todo una de ellas y sólo secundariamente las demás (tabla 51-3). Los anticonceptivos combinados actúan fundamentalmente en el hipotálamo y la hipófisis, donde inhiben la secreción de gonadotropinas. El estrógeno inhibe la liberación de FSH, suprimiendo así el crecimiento y el desarrollo foliculares; estabiliza además el endometrio, con lo que evita la aparición de hemorragias o manchados. El gestágeno suprime la secreción de LH y su característico pico a mitad del ciclo, impidiendo, por lo tanto, la ovulación. Lógicamente se inhibe la secreción endógena de estradiol y progesterona. El gestágeno, además, produce un engrosamiento de la mucosidad cervical que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De forma complementaria, el desequilibrio hormonal provocado por el anticonceptivo altera el endometrio, en el que ocasiona atrofia glandular y reacción seudotemporal de la estroma, que impiden la anidación del blastocisto, y modifica la motilidad de las trompas.

Los anticonceptivos orales que sólo contienen gestágenos presentan un mecanismo de acción más complejo y no siempre previsible, ya que, a su acción gestágena, se pueden añadir acciones estrogénicas, antiestrogénicas y androgénicas, con acciones a múltiples niveles: hipotálamo-hipofisario, ovárico, uterocervical. A su vez, las dosis y las vías de administración añaden nuevas variables. En general, predomina la profunda modificación que ejercen tanto sobre el endometrio, al que atrofian, impidiendo la anidación del óvulo si es fecundado, como sobre la secreción de la mucosidad cervical, tal como se ha expuesto. Dosis pequeñas, como las que se emplean en la llamada «minipíldora», inciden principalmente sobre el endometrio y las trompas, sin inhibir la ovulación, por lo que son menos seguras. En cambio, dosis altas, como las que se utilizan con el acetato de medroxiprogesterona *depot*, reducen los niveles de gonadotropinas y evitan sus picos a mitad del ciclo; no afectan, en cambio, los niveles endógenos de estradiol, que permanecen al nivel propio de la fase folicular; el ovario, pues, no está inactivo del todo, si bien no se aprecian folículos maduros ni cuerpos lúteos. Con el enantato de noretisterona, en una primera fase (30-40 días) puede inhibir la ovulación, aunque los folículos ováricos son todavía capaces de segregar estrógenos, pero después se recupera la capacidad ovulatoria y la acción anticonceptiva se empareja con la de la «minipíldora», con modificación de la secreción del cuello uterino y modificación del endometrio.

En las formas poscoito se combina la acción antiimplantatoria en endometrio, abortiva, con la modificación de la motilidad tubárica.

3. Efectos farmacológicos, reacciones adversas e interacciones

La consecuencia más evidente es la acción anticonceptiva. Junto a ello, estos preparados tienen efectos beneficiosos: regularizan las menstruaciones, alivian la dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual, y suelen disminuir las pérdidas menstruales, por lo que protegen contra la anemia ferropénica, disminuyen la incidencia de adenomas benignos y de enfermedad fibroquística de mama, reducen la incidencia de hiperplasia endometrial, protegen contra el cáncer de endometrio y la endometritis, reducen la incidencia de quistes foliculares benignos y protegen contra el cáncer de ovario.

Puesto que las dosis son claramente suprafisiológicas, producen numerosas modificaciones metabólicas, que, en algunos casos, son graves (v. apartado II, 3.2). La mayoría de ellas al parecer se deben a los estrógenos, por lo que se ha puesto especial interés en: *a)* reducir al mínimo la dosis de estrógeno; *b)* analizar las condiciones fisiopatológicas en las que el estrógeno presenta mayor riesgo de originar complicaciones; *c)* utilizar cada vez más los gestágenos sin actividad androgénica, y *d)* incrementar la utilización de otros métodos anticonceptivos. Con todo ello parece que ha disminuido la incidencia de complicaciones graves.

Tabla 51-3. Mecanismos de acción anticonceptiva de las principales formas de anticoncepción hormonal

	Inhibición de la ovulación	Inhibición del factor cervical	Efectos sobre transporte del huevo	Influencia sobre el endometrio	Inhibición de la formación de gestágenos
Forma combinada monofásica	++	+	+	+	+
Forma combinada unimensual	++	+	+	+	+
Forma combinada bifásica	++	–	+	(+)	+
Gestágeno «minipíldora»	(±)	(±)	+	(+)	(±)
Gestágeno *depot* plurimensual	+	++	+	++	+
Gestágeno en cápsula de silicona	–	(+)	+	(+)	–
Gestágeno a dosis altas en fase luteínica	–	–	+	+	+
Forma poscoito	–	–	+	(±)	–

Las reacciones más frecuentes, aunque menos graves, son náuseas, que a veces llegan a vómitos, cefaleas, molestias de mama, mareo o aturdimiento, aumento de peso y manchados irregulares; en general, estos síntomas desaparecen tras las primeras administraciones.

Los estudios sobre efectos adversos mejor conocidos se refieren a los anticonceptivos de primera generación, que utilizaban dosis altas de estrógenos y gestágenos con efectos androgénicos. En la actualidad, las dosis de estrógenos son mucho más bajas y los gestágenos carecen de efectos androgénicos o incluso tienen efectos antiandrogénicos, por lo que las complicaciones reales de los anticonceptivos actuales probablemente son mucho menores que las de los anteriores.

3.1. Complicaciones cardiovasculares

Pueden tomar la forma de trombosis coronaria con infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica venosa y arterial, accidentes cerebrovasculares agudos e hipertensión.

Los anticonceptivos elevan 2-3 veces el riesgo relativo de que aparezca enfermedad isquémica del miocardio; este riesgo aumenta con la edad, con el tabaco y con otras complicaciones, como la diabetes y la hiperlipoproteinemia; por ello se aconseja no utilizar los anticonceptivos hormonales en mujeres mayores de 40 años o de 35 si son fumadoras. El mecanismo puede residir en el aumento de las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) provocado por el estrógeno en dosis iguales o mayores de 50 µg, pero es posible que también influyan las modificaciones en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), como se explica en el capítulo 55. En este sentido, los gestágenos ocasionan cambios variables de aumento o disminución de HDL que puede contribuir a la acción vascular. Las pretendidas ventajas cardiovasculares de los gonanos no andrógenos (gestodeno, etc.) no se han visto confirmadas; por el contrario, parece que la incidencia de tromboembolia venosa es mayor.

El riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares, incluida la hemorragia subaracnoidea, está también aumentado, en particular en mujeres de edad avanzada, fumadoras y con hipertensión. El riesgo guarda relación con la dosis de estrógeno y, probablemente, con la de progesterona.

Es posible que sea la presencia de factores de riesgo (tabaco, hipertensión) la que tenga un papel determinante en la incidencia del infarto de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares, de modo que la eliminación de esos factores reduzca la incidencia de complicaciones a valores similares a los del resto de la población.

Aumenta claramente la incidencia de tromboembolia venosa, si bien ha disminuido al reducir las dosis de estrógenos. En la actualidad esta incidencia es de 15-45 casos por 100.000 mujeres/año en las que toman anticonceptivos orales, frente a los 5-10 casos por 100.000 mujeres/año en las que no los toman. Este aumento se debe a varios factores.

Los estrógenos incrementan la actividad de sistemas enzimáticos responsables de la degradación y recambio de la matriz elástica vascular, lo que provoca pérdida del tono vascular y aumento de la permeabilidad endotelial. Esto puede facilitar el acceso de sustancias promotoras del crecimiento en el espacio subendotelial, con hiperplasia de la íntima y del endotelio, y las consiguientes alteraciones en el flujo sanguíneo venoso. Junto a ello, existen modificaciones en el equilibrio del sistema de hemostasia (v. apartado II, 3.2): activación moderada de la coagulación y reducción de la sensibilidad del sistema de anticoagulación relacionado con la proteína C activada.

La hipertensión clínicamente manifiesta (> 140 mmHg de presión sistólica y > 90 mmHg de diastólica) aparece con un riesgo relativo de 2,6 en mujeres que toman anticonceptivos. Parece que guarda relación con la dosis de gestágeno y el riesgo aumenta con la edad. El mecanismo puede deberse a la acción sobre el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, al aumentar la síntesis del sustrato angiotensinógeno.

3.2. Intolerancia a los hidratos de carbono

En algunas mujeres aparece intolerancia a la glucosa, observándose aumento de los niveles de glucosa e insulina en plasma después de una sobrecarga, lo que sugiere la aparición de cierto grado de resistencia a la insulina; de hecho se ha apreciado una reducción en el número de receptores insulínicos en algunos sistemas celulares. Esta alteración puede deberse a la progesterona, ya que se observa también con anticonceptivos gestágenos.

3.3. Desarrollo de tumores

Puesto que hay tumores dependientes de hormonas, estos fármacos están contraindicados en los casos en que aparecen o existen sospechas pendientes de confirmación. En cuanto a la posibilidad de que ellos mismos promuevan su aparición, no existen conclusiones definitivas. Cuando se administran en asociación al parecer no aumentan el riesgo de aparición de cáncer de mama, endometrio y ovario; por el contrario, muchos informes muestran una *reducción* del riesgo. Pueden favorecer el desarrollo, por otra parte muy infrecuente, de ciertos tumores hepáticos que, aunque benignos, originan fuertes hemorragias.

3.4. Otras reacciones

Pueden incrementar la concentración de colesterol en la bilis y provocar colelitiasis; en ocasiones reducen la absorción de folatos. Algunas pacientes muestran cierta resistencia a la ovulación espontánea, una vez interrumpida la administración; puede ser necesario utilizar clomifeno, gonadotropinas o bromocriptina si hay hiperprolactinemia. El 5% presenta depresión y trastornos psíquicos que mejoran con 40-50 mg/día de piridoxina.

La ingestión de anticonceptivos en caso de embarazo puede ocasionar teratogenia en forma de virilización, criptorquidia o deformación de extremidades.

3.5. Interacciones

a) De carácter farmacocinético. Dada la tendencia a reducir al máximo la dosis de estrógeno para evitar sus complicaciones, aumenta el riesgo de que una interacción que disminuya el nivel plasmático reste eficacia al producto. La biodisponibilidad de los productos orales es muy variable de una persona a otra, debido a la abundante metabolización en el intestino y el hígado; esta variabilidad se traduce en la individualidad con que se pueden presentar las interacciones.

La vitamina C facilita la absorción de los estrógenos al competir con ellos en reacciones de conjugación a nivel intestinal. En general incrementan la metabolización de los estrógenos por fenómenos de inducción y reducen su concentración: la rifampicina, el fenobarbital, la primidona, la fenitoína y la carbamazepina. La modificación de la flora intestinal con antibióticos puede repercutir sobre los fenómenos de hidrólisis de glucurónido y sulfato de etinilestradiol, alterando la circulación enterohepática y reduciendo sus concentraciones plasmáticas; la relevancia de este fenómeno en la clínica anticonceptiva es discutible.

Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo oxidativo de los antidepresivos tricíclicos, algunos β-bloqueantes, el diazepam y la cafeína, y aumentar la conjugación con glucurónido del oxazepam y el lorazepam.

b) De carácter farmacodinámico. Las modificaciones metabólicas explicadas anteriormente pueden alterar la acción farmacológica de los fármacos anticoagulantes, hipoglucemiantes, diuréticos y antihipertensores.

B. OTROS ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS

1. Análogos de la GnRH

Como se explica en el capítulo 49 (v. apartado II, B, 3), modificaciones de la molécula de GnRH originan sustancias que se comportan como antagonistas y como agonistas. La acción mantenida de los agonistas llega a desensibilizar los receptores de GnRH, tanto hipofisarios como gonadales, provocando así inhibición de la liberación de gonadotropinas e, incluso, interfiriendo en la acción de éstas sobre la esteroidogénesis gonadal. Se comprende, pues, que puedan presentar actividad anticonceptiva.

Los fármacos ensayados en la clínica humana pertenecen al grupo de los agonistas (superagonistas). Su eficacia en la práctica, sin embargo, es muy limitada, como se explica en el capítulo 49 (v. apartado II, B, 6).

2. Antagonistas de la progesterona

Se ha demostrado la eficacia de la **mifepristona** (v. apartado VI), administrada una vez al mes hacia el final de la fase lútea. Su posible acción luteolítica, anteriormente comentada, y la acción antigestágena manifestada sobre el endometrio provocan una clara incapacidad para que el cigoto pueda anidar en el útero, por lo que su acción se convierte en abortiva.

3. Gestágeno incorporado en dispositivos intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos ocasionan una respuesta inflamatoria del endometrio que impide la implantación del óvulo ya fecundado; a ello se suma la acción fagocítica de células plasmáticas y macrófagos capaces de fagocitar el blastocisto y los espermatozoides. La adición de gestágenos al dispositivo intrauterino interfiere en la adecuada respuesta hormonal del endometrio, incrementando así la inviabilidad de la posible concepción. En el caso de que se incluya cobre, este producto favorece la respuesta inflamatoria.

Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan: hemorragias, dolor, infección pélvica, obstrucción tubárica y, en caso de embarazo por fallo del sistema (1,5-4%), aborto espontáneo. Posibles causas de hemorragia pueden ser: aumento de actividad fibrinolítica, alteración de los vasos o aumento de la actividad de los mastocitos con liberación local de heparina. La adición de gestágenos puede reducir el riesgo de hemorragias. En cuanto a las infecciones pélvicas, su frecuencia es 4,5 veces mayor que en mujeres que toman anticonceptivos orales; los gérmenes responsables suelen ser: *Neisseria gonorrhoeae,* clamidias, *Escherichia coli, Bacteroides, Peptostreptococcus* y, raramente, *Actinomyces*. También se pueden usar anillos intravaginales que liberan gestágenos solos o asociados, que pueden extraerse sin riesgo antes del coito, aunque este método es el menos seguro de los hormonales.

4. Agentes espermicidas

Se utilizan solos o incorporados a diafragmas vaginales. Los más utilizados son el **nonoxinol-9** (nonilfenoxi-polioxietilén-etanol), el cloruro de **benzalconio** y otros agentes surfactantes o iónicos. Los espermicidas penetran la membrana lipoproteica del espermatozoide, aumentan su permeabilidad y provocan pérdida irreversible de su motilidad. Disminuyen la incidencia de infecciones vaginales. Pueden ocasionar reacciones alérgicas locales e irritación. Se ha descrito un ligero aumento del riesgo de anomalías congénitas, pero este extremo está sin confirmar.

X. ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS

1. Fármacos con acción hormonal

La administración de testosterona exógena suprime la secreción de gonadotropinas en el hombre e inhibe la esperma-

togénesis; al mismo tiempo, contrarresta la inhibición de la secreción de testosterona endógena, evitándose así la pérdida de la libido y de la potencia. La acción anticonceptiva requiere una inhibición completa de la espermatogénesis: azoospermia; hasta el momento, esto no se consigue en todos los casos. Se utiliza el **enantato de testosterona,** en dosis de 200 mg por vía intramuscular a la semana, o dosis equivalentes de buciclato (600 mg/12 semanas) que no alteran la libido ni la potencia, aumentan el peso, favorecen el desarrollo de acné y aumentan las concentraciones de estradiol que, en ocasiones, pueden producir ginecomastia. También se utiliza la asociación del enantato de testosterona (200-500 mg) con el gestágeno acetato de medroxiprogesterona (150-200 mg), en inyección mensual. Esta asociación puede producir acné, ginecomastia, aumento de peso y reducción de la libido. La eficacia de estos métodos para alcanzar azoospermia es de alrededor del 50%.

Los análogos superagonistas de GnRH, aunque eficaces para reducir la secreción de testosterona (v. cap. 49, apartado II, B, 6), no consiguen inhibir adecuadamente la espermatogénesis.

2. Fármacos no hormonales

El **gossypol** es un naftalfenol que se encuentra en la planta de algodón y actúa sobre los tubos seminíferos. Administrado a la dosis de 20 mg durante 60 días, produce reducción del número total de espermatocitos (pero no azoospermia) y pérdida de la motilidad; una vez conseguida la reducción de espermatozoides, se puede disminuir la dosis. La acción es reversible al cabo de 1 año de tratamiento, pero puede no serlo después de 2-3 años, lo que limita su uso práctico. Produce fatiga, pérdida de la libido, reducción de apetito e hipopotasemia, que al parecer alcanza casi el 5% de los tratados debido a la pérdida renal de potasio.

Otros fármacos en fase de ensayo son los ácidos indazolcarboxílicos, como la **lonidamina,** que afectan al epitelio germinal del testículo de manera selectiva.

Los métodos de inmunización pasivos, en forma de anticuerpos específicos desarrollados frente a la FSH o frente a diversos componentes del testículo o del propio espermatozoide, presentan dificultades de diverso tipo en la práctica, por lo que resultan pocos útiles en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

Bachrach BE, Smith EP. The role of sex steroids in bone growth and development: evolving new concepts. Endocrinologist. 1996;6:362-8.

Basaria S, Dobs AS. Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. J Clin Endocr Metab. 2006;91:4743-52.

Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. Breast Canc Res Treat. 2007;105:7-17.

Blake J. Menopause: evidence based practice. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2006;20:799-839.

Buckley MMT, Goa KL. Tamoxifen: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1987;37:451-90.

Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman S. Safety concerns and health benefitis associated with oral contraception. Am J Obst Gynecol. 2004;190(Suppl 4):S5-S22.

Cedars MI. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. Fertil Steril. 2002;77:1-14.

Dardes RC, Jordan VC. Novel agents to modulate oestrogen action. Br Med Bull. 2000;56:773-86.

Dooley M, Spencer CM, Ormrod D. Estradiol-intranasal. Drugs. 2001;61:2243-62.

Fabbri A, Gianetta E, Lenzi A, Isidori AM. Testosterone treatment to mimic hormone physiology in androgen replacement therapy. A view on testosterone gel and other preparations available. Expert Opin Biol Ther. 2007;7:1093-106.

Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethynilestradiol 3 mg/20 µg: a review of its use in contraception, premenstrual dysforic disorder and moderate acne vulgaris. Drugs. 2007;67:1749-65.

Glasier A. Emergency contraception. Br Med Bull. 2000;56:729-38.

Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs. 2000;60:721-869.

Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. Med J Austr. 2006;185:436-9.

Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, et al. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. Eur J Endocrinol. 2004;150:243-55.

Howell A, Fulvestrant; current and future role in breast cancer management. Crit Rev Oncol/Hematol. 2006;57:265-73.

Johnston SR. Fulvestrant. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3:305-12.

Jordan VC. SERMs: meeting the promise of multifunctional medicines. J Natl Cancer Inst. 2007;99:350-6.

Kazi M, Geraci SA, Koch CA. Considerations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in elderly men. Am J Med. 2007;120:835-40.

Knobil E, Neill JD, editors. The Physiology of reproduction, vols. 1 y 2. Nueva York: Raven Press; 1988.

Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestagen. Contraception. 2000;62:29-38.

Labrie F. Drug insight: breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement theratpy. Nat Clin Pract Endocr Metab. 2007;3:584-93.

Niechslag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. Clin Endocr. 2006;65:275-81.

Pennisi E. Drug's link to genes reveals estrogen's many sides. Science. 1996;273:1171.

Pool R, Paridaens R. The use of third generation aromatase inhibitors and tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal patients with hormone dependent breast cancer: evidence based review. Curr Opin Oncol. 2007;19:564-72.

Qian SZ, Wang AG. Gossypol: a potential antifertility agent for males. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1984;24:329-60.

Riggs BL. Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2417-8.

Rittmaster RS. Finasteride. N Engl J Med. 1994;330:120-5.

Robaglio M, Aebi S, Castiglione-Gertsch M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen Conference. Lancet Oncol. 2007;8:940-9.

Roberts H. Managing the menopause. Br Med J. 2007;334:736-41.

Schwartz JI, Van Hecken A, De Schepper PJ, et al. Effect of MK-386, a novel inhibitor of type 1,5α-reductase, alone and in combination with finasteride, on serum dihydrotestosterone concentrations in men. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2942-7.

Silvestre L, Dubois C, Renault M, et al. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone and a prostaglandin analogue. N Engl J Med. 1990;322:645-8.

Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas. 2004;47: 277-83.
Tenover JS. Prostate, petes and pimples. The potential medical uses of steroid 5α-reductase inhibitors. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20:893-909.
Tucker H. Non-steroidal antiandrogens in the treatment of prostate cancer. Drugs Fut. 1990;15:255-65.
Upton GV. The phasic approach to oral contraception; the triphasic concept and its application. Int J Fertil. 1983;28:121-35.
Wang C. Challenges in the diagnosis of the right patient for testosterone replacement therapy. Eur Urol Suppl. 2007;6:862-7.
Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:657-80.
Zatuchni GI. Female contraception. En: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2.ª ed. Filadelfia: JB Lippincott; 1995.
Zatuchni GI. Known and potential complications of steroid contraception. En: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2.ª ed. Filadelfia: JB Lippincott; 1995.

52 Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos

J. Flórez

I. GLUCOCORTICOIDES

1. Origen, síntesis y secreción

La corteza suprarrenal sintetiza toda clase de hormonas esteroideas: los glucocorticoides **cortisol** y **corticosterona** en la zona fasciculada, los mineralocorticoides **aldosterona** y **desoxicorticosterona** en la zona glomerulosa y las hormonas gonadales **deshidroepiandrosterona, androstenodiona** y **testosterona** en la zona reticular. El presente capítulo aborda el estudio de los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

El precursor es el colesterol que, en su mayor parte, proviene de las lipoproteínas del plasma, si bien también es sintetizado a partir de radicales acetato. El sustrato preferido es el colesterol libre y esterificado presente en las lipoproteínas de baja densidad (LDL); para ello, las LDL interactúan con los receptores LDL presentes en la membrana de las células suprarrenales, los complejos son internados por endocitosis y proteínas y ésteres de colesterol son hidrolizados dejando libre el colesterol. La corticotropina (ACTH) tiene la capacidad de acelerar esta captación de las LDL y así incrementar la disponibilidad de sustrato; pero también estimula la secreción de hormonas corticoides mediante la facilitación del primer paso de su síntesis, que tiene lugar en las mitocondrias y que es el paso limitante: la rotura de la cadena lateral del colesterol para convertirlo en 5-pregnenolona. En la figura 52-1 se exponen las vías de síntesis de los diversos esteroides de las suprarrenales.

A nivel microsómico, la pregnenolona sufre la 3β-oxidación, la isomerización e hidroxilación en C17 y C21 para realizarse finalmente la hidroxilación en C11, de nuevo a nivel mitocondrial. Todas estas hidroxilaciones utilizan una cadena de transporte de electrones, merced a la cual el NADPH reduce el citocromo P450 y éste reduce el oxígeno molecular de forma que un átomo contribuye a formar agua y el segundo es introducido en el esqueleto esteroideo. Dado que la ACTH estimula la producción de cortisol en mayor grado que la de corticosterona, hay que aceptar que la ACTH favorece la 17α-hidroxilación. Sin embargo, la ACTH estimula también la síntesis de aldosterona y de andrógenos (o proandrógenos) de la corteza suprarrenal. Además, la ACTH ejerce una acción trófica: estimula la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas, con lo cual aumenta la capacidad sintetizadora de las células y aumenta el peso total de la glándula.

En el capítulo 49 (apartado V) se expone la correlación entre el eje hipotálamo-hipofisario y la secreción de cortisol. El ritmo biológico de origen hipotalámico que marca la secreción de CRH y ACTH se transmite igualmente a la suprarrenal, de forma que la secreción de cortisol es mínima en las últimas horas de la tarde y primeras de la noche, y máxima alrededor de las 8 de la mañana; esto hace oscilar las concentraciones plasmáticas de 1-5 µg/mL a 15-20 µg, pero la secreción no es constante sino pulsátil, con unos picos que después descienden de forma exponencial. La secreción media diaria de cortisol en el adulto es de unos 14-20 mg/día (las cifras varían algo según el método de medida utilizado).

La secreción de cortisol está sometida a la autorregulación por los sistemas de retroalimentación (v. fig. 49-8). La acción inhibidora del cortisol y de los glucocorticoides sintéticos se ejerce de manera directa tanto sobre las células corticotropas de la hipófisis como sobre las células secretoras de CRH en el hipotálamo: ambas poseen receptores glucocorticoides y ambas, en situación aislada, responden con inhibición de su respectiva secreción cuando se añade un glucocorticoide. Todo aumento en la concentración de glucocorticoide por encima de la secreción diaria fisiológica produce inhibición de la secreción endógena.

Además, la secreción de cortisol está constantemente sometida a influencias neurógenas y químicas que modulan su velocidad; el estrés psicológico y el esfuerzo físico incrementan extraordinariamente la secreción de cortisol; la hipertermia, la hipoglucemia, la exposición al frío, las quemaduras, las radiaciones, la hipotensión, la hipovolemia, las intervenciones quirúrgicas y otras situaciones favorecen la secreción de cortisol; en muchos casos, estos estímulos influyen en último término sobre el hipotálamo, donde estimulan la secreción de CRH. La sobrecarga de glucocorticoides puede inhibir parcial o totalmente la respuesta al estrés y a algunas de estas maniobras, pero no siempre ocurre así. Existen incluso cuadros patológicos, como es el caso de algunas depresiones endógenas, en los que la administración de un glucocorticoide sintético no inhibe la secreción endógena de ACTH y cortisol.

2. Características químicas

A partir del esteroide natural cortisol se han obtenido numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades y mejoran otras (fig. 52-2). Son estructuras fundamentales para mantener o incrementar las propiedades más características: *a)* en el anillo A el grupo cetónico en C3, el doble enlace entre C4 y C5 y el doble enlace entre C1 y C2; *b)* en el anillo B, la metilación en C6 y la fluoración en C9; *c)* en el anillo C, la función oxígeno en C11, y *d)* en el anillo D, la hidroxilación en C17 y C21; la hidroxilación o la metilación en C16 reduce la actividad mineralocorticoidea.

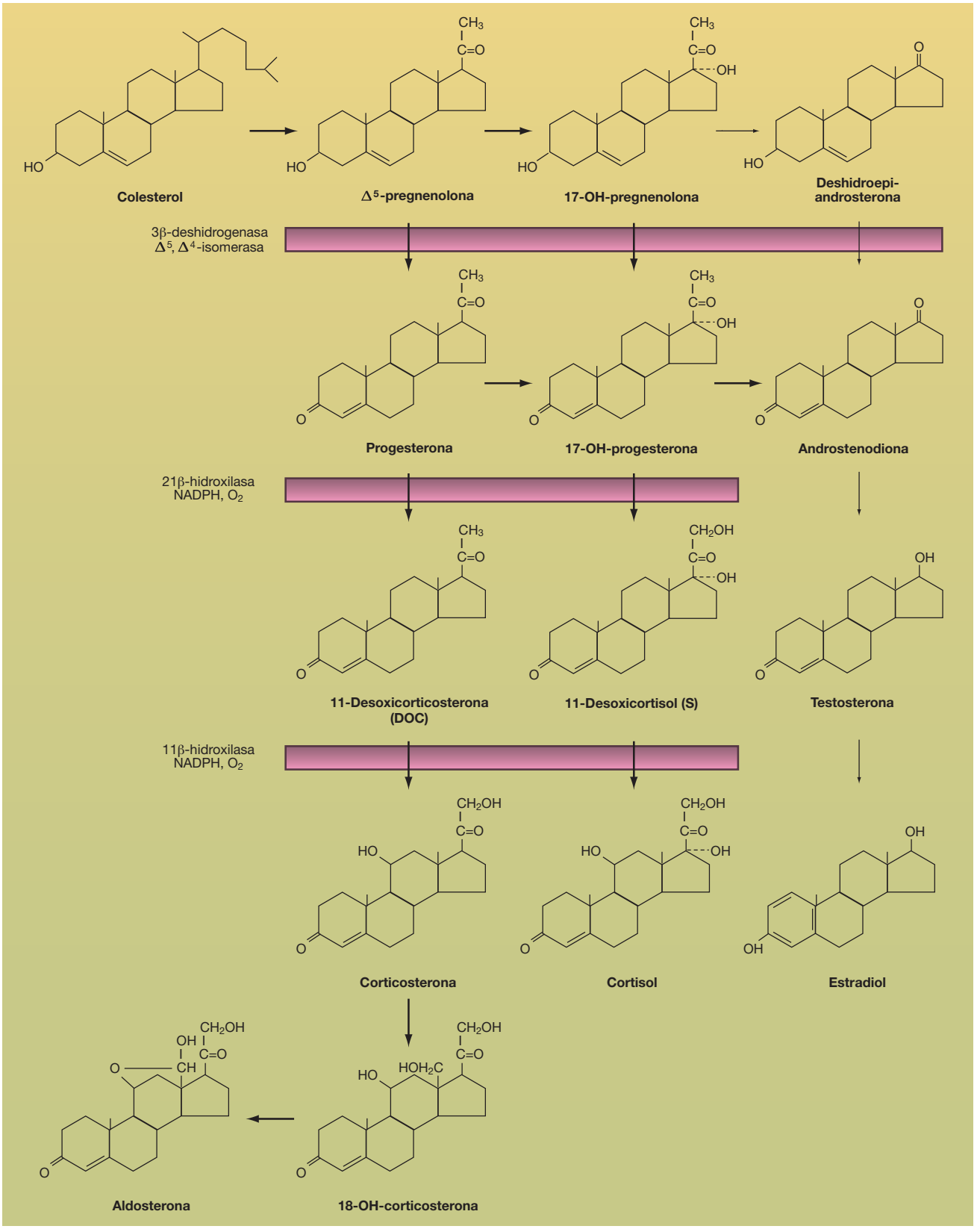


Figura 52-1. Biosíntesis de los corticoides.

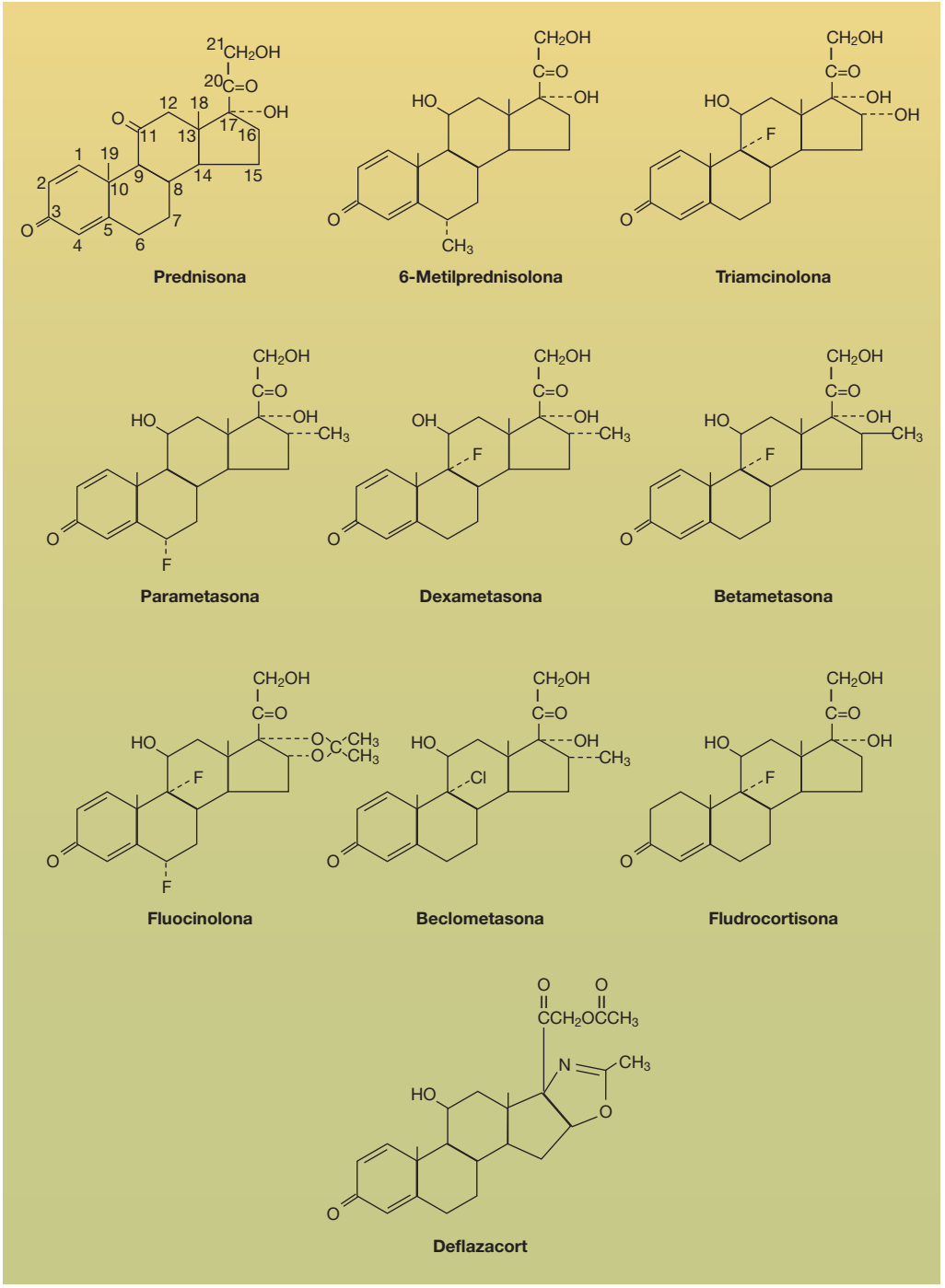


Figura 52-2. Estructuras de glucocorticoides y mineralocorticoides sintéticos.

El número de derivados es muy amplio, así como las vías de administración por las que se pueden utilizar. Con frecuencia se obtienen ésteres distintos de un mismo producto para emplearlo por vías diferentes, pero con algunos que se usan por vía tópica se consigue mantener su actividad antiinflamatoria y reducir su capacidad de difusión con el fin de circunscribir su acción localmente y restringir la acción sistémica (tabla 52-1).

3. Mecanismo de acción: receptores corticoides

Los efectos de los glucocorticoides se deben a su interacción con dos tipos de receptores nucleares: el receptor glucocorticoide (GR o de tipo II de la antigua nomenclatura) y el mineralocorticoide (MR o de tipo I). Su afinidad por el receptor

Tabla 52-1. Glucocorticoides naturales y sintéticos

Corticoide	Éster	Vía de aplicación
A. Vías múltiples		
Betametasona	—	Oral
	Benzoato	Tóp
	Dipropionato	Tóp
	Fosfato y acetato sódicos	Iny, oral
	Valerato	Tóp
Cortisol	—	Iny, tóp, oral
	Acetato	Iny, tóp, sup, espuma rectal
	Cipionato	Oral
	Fosfato sódico	Iny
	Succinato sódico	Polvo iny
Cortisona	Acetato	Oral
Cortivazol	—	Iny
Deflazacort	Acetato	Oral
Dexametasona	—	Oral, tóp
	Acetato	Iny
	Fosfato sódico	Iny, tóp, inh
Fluprednisolona	Hemisuccinato	Iny
	Acetato	Iny
Metilprednisolona	—	Oral
	Acetato	Iny, tóp, enema
	Succinato sódico	Polvo iny
Parametasona	Acetato, fosfato	Oral, iny
Prednilideno	Diaminoacetato	Iny
Prednisolona	—	Oral
	Succinato	Iny, tóp
	Fosfato sódico	Iny, tóp
	Tebutato	Iny
Prednisona	—	Oral
Triamcinolona	—	Oral
	Acetónido	Iny, tóp, inh
	Diacetato	Oral, iny
	Hexacetónido	Iny
B. Uso tópico o inhalatorio exclusivamente		
Alclometasona	Fluocinolona	
Beclometasona, dipropionato	Fluocinónido	
Budesónido	Fluocortina	
Clobetasol	Fluocortolona	
Clobetasona	Fluorometolona	
Desoximetasona	Flupamesona	
Diclorisona	Fluticasona	
Diflorasona	Halcinónido	
Diflucortolona	Halometasona	
Fluclorolona	Mometasona	
Flumetasona	Prednicarbato	
Flunisolida	Tixocortol	

Inh: inhalatorio; iny: inyectables; sup: supositorio; tóp: tópica.

MR es superior a la mostrada por el GR; pero mientras el GR se encuentra ampliamente expresado en la mayoría de las células del organismo, incluido el cerebro (v. cap. 25, apartado V, 2), el MR se expresa de manera restringida en las células epiteliales del riñón, el colon y las glándulas salivales, y en algunas no epiteliales del cerebro (*septum*, hipocampo, áreas periventriculares, núcleo del tracto solitario) y corazón.

En los órganos diana de los mineralocorticoides existe una enzima microsómica, la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte el cortisol en cortisona, la cual carece de capacidad para fijarse al receptor MR. De esta manera, la enzima impide que el cortisol, que circula en concentraciones 100-1.000 veces superiores a las de la aldosterona, ejerza sus efectos sobre este receptor en las células. La aldosterona, en cambio, no es sustrato para esta enzima debido a su grupo hemiacetal, y así puede llegar intacta al interior de la célula para interactuar con el MR de manera exclusiva.

El GR pertenece a la superfamilia de receptores nucleares cuya estructura se describe en el capítulo 3 (apartado II, E, fig. 3-24). El GR humano adopta dos formas: el GRα que posee 717 residuos y tiene la capacidad de unirse a la molécula esteroide, y el GRβ que posee 742 residuos, no se une al esteroide y muestra diferencias con respecto al GRα en los 15 residuos C-terminales. El GRα es un factor de transcripción activado por ligando. En ausencia de ligando, el receptor está localizado en el citoplasma como un complejo proteico en unión con las proteínas de choque térmico (HSP) 90, p60/Hop, HSP-70 y HSP-40, y otras moléculas chaperones. En presencia del ligando, el complejo se disocia y el receptor asociado al glucocorticoide se traslada al núcleo en donde se une como homodímero a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) localizado en las zonas de regulación de los genes, denominadas elementos de respuesta glucocorticoide (GRE), y son las que dotan de especificidad a la modulación de la transcripción génica.

La regulación promovida por los glucocorticoides puede ser positiva si fomenta la síntesis de una determinada proteína, o negativa si la inhibe. Esta acción reguladora positiva o negativa es ejercida mediante la interacción directa del GR con el ADN (interacción proteína-ADN), o con otras proteínas nucleares (interacción proteína-proteína) (fig. 52-3).

La regulación positiva de los genes diana exige la translocación de los dímeros de complejos glucocorticoide-GR desde el citoplasma al núcleo en donde se unen a los GRE en la región promotora de los genes sensibles a glucocorticoide (fig. 52-3 *A*). Esto provoca el reclutamiento y la activación de moléculas coactivadoras de la transcripción, como son CBP, SRC-1, u otros cofactores que tienen actividad intrínseca acetiladora de histonas, lo que produce la acetilación en residuos de lisina de las histonas que forman parte de la cromatina nuclear. La modificación de esta cromatina repercute en el desenrollamiento de la estructura de ADN, lo cual favorece el reclutamiento de grandes complejos proteicos, incluida la ARN polimerasa II. El proceso termina por activar los genes, como por ejemplo los que codifican enzimas gluconeogénicas (tirosina aminotransferasa, fosfoenolpirúvico carboxicinasa), o diversas proteínas que intervienen en la respuesta antiinflamatoria (v. más adelante). La fijación del GR al ADN es transitoria, dura sólo unos segundos, pero los cambios generados tras esa fijación permanecen (memoria epigenética).

La regulación negativa promovida por los GR es más variable y puede tomar, al menos, dos formas: *a)* el receptor GR se asocia a GRE negativos que provocan la represión de la transducción génica, debido quizás a la interferencia en la unión de factores esenciales de la transcripción (fig. 52-3 *B*); parece que esto sucede en la regulación negativa de los promotores del gen de la osteocalcina y de la pro-opiomelanocortina, y *b)* el GR actúa por medio de una interacción proteína-pro-

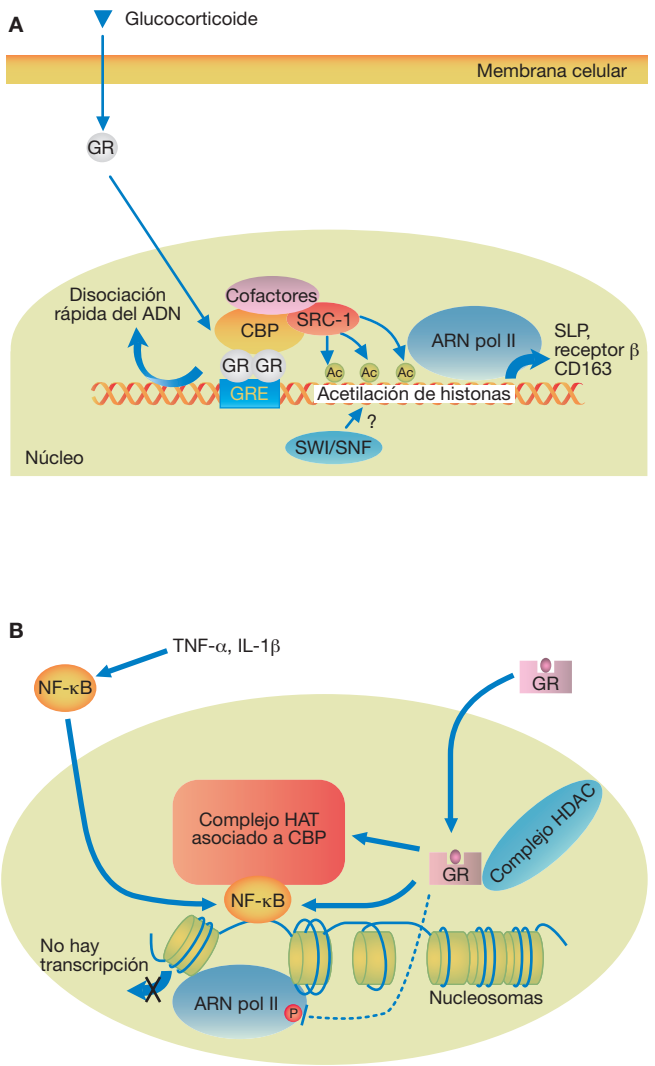


Figura 52-3. Acciones del glucocorticoide tras activar su receptor (GR). *A)* Procesos de activación de genes. *B)* Procesos de inhibición de genes. Los mecanismos se explican en el texto.

teína que supone la unión directa a otros factores de transcripción. Esta última forma va a ser determinante en la acción antiinflamatoria e inmunodepresora. Se sabe que muchos genes promotores de sustancias flogógenas son activados por estímulos como son la interleucina IL-1β o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), capaces de activar el factor de transcripción (NF-κB) que es translocado al núcleo. El NF-κB se fija a un sitio específico de reconocimiento en la región promotora de los genes, y posteriormente recluta a coactivadores de la transcripción, como es el CBP y el complejo HAT que poseen actividad acetiladora de histonas. La acetilación de las histonas cromatínicas promueve el reclutamiento de grandes complejos proteicos, incluida la ARN polimerasa II, con la consiguiente transcripción de genes con actividad proinflamatoria. El GR activado por glucocorticoide y en forma monomérica pasa al núcleo y reduce la acetilación de histonas. El monómero GC interactúa con, e inhibe, la actividad acetiladora de los complejos coactivadores. Además, el GR es capaz de reclutar al complejo HDAC hasta el complejo NF-κB, provocando así la supresión de la síntesis de los genes, por ejemplo varios proinflamatorios (v. más adelante). Por último, el GR es capaz de reducir la fosforilación de los residuos de serina 2 dentro de región carboxiterminal de la ARN polimerasa II, reduciendo de este modo su capacidad para conseguir la elongación y reiniciación de ARNm.

4. Acciones fisiológicas y farmacológicas

En ausencia completa de hormonas corticales se produce una depleción del glucógeno hepático y muscular, disminuye la glucemia, se reduce la cantidad de nitrógeno no proteico en la orina, aumenta la eliminación de sodio en orina, disminuyen el volumen plasmático, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco, desciende la presión arterial, disminuye la concentración de sodio en plasma y aumenta la de potasio y se pierde la capacidad de concentrar o de diluir la orina. La administración de corticoides restablece estas funciones y, si se administran dosis excesivas, se aprecian expansión del volumen plasmático, retención de sodio y pérdida de potasio, aumento de la presión arterial, incremento del glucógeno en hígado y músculo, aumento de la glucemia, reducción de la masa conjuntiva y muscular, y aumento de nitrógeno no proteico en orina; en determinadas circunstancias, además, inhiben la respuesta inflamatoria y ciertas manifestaciones de la respuesta inmunitaria.

Este conjunto de acciones suele clasificarse en dos tipos: las glucocorticoides, representadas por la capacidad de almacenar glucógeno hepático y por la actividad antiinflamatoria, y las mineralocorticoides, representadas por la capacidad de retener sodio y agua. Existe una clara disociación en la capacidad de los corticoides naturales para activar unas u otras acciones: el cortisol tiene mucha mayor actividad glucocorticoidea que mineralocorticoide, mientras que con la aldosterona sucede lo contrario; entre estos dos extremos, la cortisona y la corticosterona ocupan situaciones intermedias. Muchos análogos sintéticos del cortisol muestran potencias crecientes de acción glucocorticoidea y decrecientes de acción mineralcorticoidea, lo que permite una gran manejabilidad y mayor seguridad en el uso (tabla 52-2); sin embargo, la acción glucocorticoidea se asocia a la capacidad de inhibir la actividad de la función hipotálamo-hipofisaria, provocando así la reducción en la función suprarrenal endógena.

4.1. Acciones metabólicas

Los glucocorticoides promueven la canalización del metabolismo intermediario en el sentido de asegurar la concentración de glucosa en plasma y el suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. En consecuencia, movilizan los aminoácidos en las proteínas de los tejidos, son desaminados y posteriormente convertidos por el hígado en glucosa (gluconeogénesis); promueven, además, la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa, reducen la penetración de la glucosa en las células de los tejidos, como la piel, el músculo y los tejidos conjuntivo y graso. La actividad hepática deriva, en parte, del incremento en el acceso de sustratos y, en parte, del au-

Tabla 52-2. Perfil farmacológico de los principales esteroides corticales

Corticoide	Potencia antiinflamatoria	Equivalencia en mg (oral)	Retención de Na^+	Dosis diaria (mg) por encima de la cual se suprime el eje hipófiso-suprarrenal	
				Hombres	Mujeres
Cortisol	1	20	1	20-30	15-25
Cortisona	0,8	25	0,8		
Prednilideno	3	7	0,5		
Prednisona	4	5	0,8	7,5-10	7,5
Prednisolona	4	5	0,8	7,5-10	7,5
Metilprednisolona	5	4	0,5	7,5-10	7,5
Triamcinolona	5	4	0	7,5-10	7,5
Parametasona	10	2	0	2,5-5	2,5
Fluprednisolona	15	1,5	0	1,5-2	1,5-2
Betametasona	25-40	0,6	0	1-1,5	1-1,5
Dexametasona	30	0,5	0	1-1,5	1-1,5
Cortivazol	30	0,75	20		
Aldosterona	0	—	300		
Desoxicorticosterona	0	—	0	1-1,5	1-1,5
Fludrocortisona	10	2	250	2,5-5	2,5

mento en la síntesis de ciertas enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y el metabolismo de aminoácidos; así, por ejemplo, aumenta la síntesis de fructosa 1,6-difosfatasa y de glucosa 6-fosfatasa, implicadas en la gluconeogénesis, y aumenta la síntesis de la triptófano 2,3-dioxigenasa que rompe el anillo pirrólico del triptófano, y de la tirosina aminotransferasa que facilita la ruta cetogénica y glucogénica de la tirosina. En consecuencia, el mantenimiento de la disponibilidad de hidratos de carbono se consigue mediante el incremento de la actividad catabólica proteica, manifestada por la aparición del equilibrio nitrogenado negativo.

En la acción crónica de los glucocorticoides participan otras hormonas, como el glucagón, que contribuye a la acción gluconeogénica, y la insulina, cuya secreción aumenta en presencia de glucocorticoides; en parte, contrarresta la acción catabólica y, en parte, contribuye a incrementar la síntesis de glucógeno.

En el tejido graso, los glucocorticoides ejercen un complejo número de efectos que pueden ser directos e indirectos. Puesto que aumentan el apetito y la ingesta calórica, e interfieren en la penetración de glucosa en las células, desencadenan la secreción de insulina; favorecen o estimulan la acción de otros agentes lipolíticos, como la de las catecolaminas que actúan por su activación de receptores y formación de AMPc para inducir la lipólisis. Asimismo, los corticoides redistribuyen la grasa en el organismo promoviendo su depósito en la mitad superior del cuerpo y reduciéndolo en la inferior. Dosis grandes de glucocorticoides pueden aumentar los triglicéridos plasmáticos, pero esto ocurre cuando hay asociada una diabetes y está reducida la transferencia de lípidos desde el plasma hasta los tejidos.

4.2. Acciones hidroelectrolíticas

Como ya se ha indicado, los glucocorticoides actúan también sobre el equilibrio hidroelectrolítico en grado diverso según el tipo compuesto. Se describen más adelante en este capítulo (v. apartado II). Pero con independencia de estas acciones, provocan en el riñón un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, y aumentan el aclaramiento de agua libre; de hecho, cuando hay deficiencia de secreción glucocorticoidea, disminuye la capacidad para excretar agua libre.

4.3. Acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular, reducen la transudación líquida y la formación de edema, disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste, son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces.

Varios son los mecanismos responsables de estas acciones. Los glucocorticoides inhiben el acceso de los leucocitos al foco inflamatorio, interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales y suprimen la producción o los efectos de numerosos mediadores químicos de la inflamación. En general se afecta más la llegada de leucocitos al foco que su función y se afecta más la inmunidad celular que la humoral (v. cap. 24). La acción es múltiple por cuanto afecta a muy diversos tipos de leucocitos.

Los mecanismos moleculares que explican la acción antiinflamatoria e inmunodepresora son el resultado de la in-

teracción del glucocorticoide con los GRα y de su consiguiente acción transactivadora o transrepresora sobre los correspondientes genes (tabla 52-3). De hecho, facilita la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como es el caso de la lipocortina I, el antagonista del receptor de la IL-1, el inhibidor de la proteasa de leucocitos secretores, la fosfatasa 1 proteincinasa activada por mitógenos, la IL-10. En cambio, al interactuar como monómero con los factores de transcripción AP-1 y NF-κB, inhibirá la síntesis de la mayoría de genes proinflamatorios que es regulada por dichos factores, y que codifican numerosas citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular; lo mismo sucede con el factor nuclear de las células T activadas.

La inhibición de la entrada de los *neutrófilos* al foco inflamatorio se debe a que bloquean la expresión de las moléculas de adhesión celular que permiten la fijación de los leucocitos al endotelio inflamado. Este efecto de inhibición del atrapamiento de neutrófilos en el lugar inflamado es responsable de la neutrofilia que producen. A dosis farmacológicas bloquean parcialmente las funciones de los neutrófilos (liberación de enzimas lisosómicas, estallido respiratorio, etc.). Los glucocorticoides antagonizan la diferenciación de los *macrófagos* e inhiben muchas de sus funciones: inhiben la producción de monocitos en la médula ósea, inhiben la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II, bloquean la síntesis de numerosas citocinas inflamatorias (IL-1 e IL-6, TNF-α, etc.), disminuyen la producción de eicosanoides inflamatorios e inhiben la expresión de la NO sintasa inducible (si se administran antes de que se ponga en marcha el proceso inflamatorio, pero no una vez que ya se ha iniciado). Los glucocorticoides reducen el recuento de *eosinófilos* y *basófilos* en sangre y disminuyen la acumulación de eosinófilos y *mastocitos* en las áreas donde se produce una reacción alérgica. Inhiben la liberación de histamina y leucotrieno C4 de los basófilos, e inhiben la desgranulación de los mastocitos. En las *células endoteliales* inhiben la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II y de las moléculas de adhesión celular ELAM-1, ICAM-1. En estas células, además, inhiben la secreción de diversas proteínas del complemento, de citocinas y de eicosanoides, ya que inhiben la actividad de la fosfolipasa A_2 y la expresión de la ciclooxigenasa 2, mientras que la ciclooxigenasa 1 se ve poco afectada por los corticoides (v. cap. 21). Aunque inicialmente se pensó que los glucocorticoides inhibían directamente la actividad de la fosfolipasa A_2, se sabe que en realidad la inhiben de forma indirecta, al aumentar la síntesis de determinadas proteínas de la familia de la anexina, de las cuales la mejor conocida es la lipocortina 1.

En relación con los *linfocitos,* en la especie humana una dosis farmacológica de glucocorticoides produce linfopenia, afectándose todas las subpoblaciones linfocitarias. Esto, al parecer, se debe a la redistribución de los linfocitos circulantes a otras aéreas, particularmente la médula ósea, y se debe a cambios en la expresión de las moléculas de adhesión celular. Los linfocitos T inmaduros y, en algunas ocasiones, los linfocitos T activados son destruidos mediante apoptosis (muerte celular programada), mientras que los linfocitos maduros quiescentes no se ven afectados. Los glucocorticoides inhiben diversos procesos que conducen a la activación de los linfocitos T: bajan la producción de IL-2, interfieren en su acción y bloquean la síntesis de linfocinas, como las IL-3, IL-4 e IL-6 o el IFN-γ. Los linfocitos B, por el contrario, son relativamente resistentes a los efectos de los glucocorticoides; sólo inhiben su proliferación si se administran antes de que se activen. A dosis pequeñas no afectan a la producción de anticuerpos, pero a dosis altas se aprecia un aumento del catabolismo y una disminución discreta de la síntesis, quizá por mecanismos indirectos (inhibición de las células T_H) (v. cap. 24).

A dosis farmacológicas, los glucocorticoides suprimen la proliferación y la función de los fibroblastos (síntesis de colágeno), lo que puede explicar su actividad inhibitoria de la cicatrización. A la acción antiinflamatoria ya explicada se suma la capacidad de interferir en la síntesis de colágeno, por ejemplo, el colágeno VII que depende del gen *COL7A1,* cuya expresión es inhibida por los glucocorticoides.

Tabla 52-3. Genes sensibles a los glucocorticoides

Reducción de la transcripción
Quimocinas: IL-8, RANTES, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxina
Citocinas: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-11 ; IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, IL-18, TNF-α, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago, factor de células madre
Enzimas inducibles: óxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa 2, fosfolipasa A_2
Receptores de endotelina 1: receptores NK_1, NK_2
Moléculas de adhesión: ICAM-1, selectina E
Aumento de la transcripción
Lipocortina 1/anexina 1 (inhibidor de fosfolipasa A_2)
CC10 (inhibidor de fosfolipasa A_2)
Adrenoceptor β_2
Antagonista receptor IL-1
IL-1R2
IκBα (inhibidor de NF-κB)
CD163
MAP cinasa fosfatasa 1 (MKP-1)

Según Adcock et al., 2004.

4.4. Acciones cardiovasculares

Son complejas porque a ellas contribuyen tanto la actividad mineralocorticoidea como la glucocorticoidea; además, los efectos observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. El volumen plasmático y el estado electrolítico regulados por la actividad mineralocorticoidea desempeñan un papel indudable; su actividad exagerada y mantenida llega a causar hipertensión arterial, mientras que su hipofunción ocasiona hipotensión arterial, pero a la hipotensión addisoniana contribuye probablemente un factor miocárdico y otro vascular; esto explica que la administración de glucocorticoides en la hipotensión de una crisis addisoniana ocasione de inmediato una subida de presión arterial, sin dar tiempo a que se restablezca el volumen líquido.

Se admite que los glucocorticoides pueden ejercer en ciertas situaciones un efecto inotrópico directo o una acción antitóxica sobre el miocardio. En los vasos también pueden favorecer su reactividad a las catecolaminas y otras sustancias presoras; es posible que la inhibición de óxido nítrico (NO) sintasa a nivel vascular, antes mencionada, contribuya a reducir factores endógenos vasodilatadores que pueden ser particularmente liberados en situaciones de *shock* inmunoló-

gico y endotóxico. Ello explicaría la capacidad de los glucocorticoides para superar la hipotensión en estas situaciones.

4.5. Acciones musculoesqueléticas

Tanto la reducción como el exceso de actividad corticoidea provocan debilidad muscular, aunque por mecanismos diferentes. Las dosis excesivas de glucocorticoides provocan el catabolismo proteico en los músculos: inhiben parcialmente la captación y utilización de la glucosa, y estimulan la degradación e inhiben la síntesis de proteínas; esto explica la reducción de la masa muscular y la debilidad y la fatiga consiguientes. Existe, además, una disminución en la perfusión vascular del músculo que contribuye a su menor nutrición y desarrollo.

En el hueso, los glucocorticoides afectan a su metabolismo por varios mecanismos: *a)* inhiben la formación de hueso al suprimir la proliferación y activación de los osteoblastos; *b)* reducen la absorción de Ca^{2+} en el intestino y facilitan su eliminación en el riñón, lo que provoca hiperactividad paratiroidea y la consiguiente estimulación osteoclástica; *c)* facilitan la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, y *d)* inhiben la liberación de la hormona de crecimiento, IGRF-1 y TGF-β que intervienen en la homeostasis del hueso.

Se conocen algunos de los mecanismos moleculares responsables de estas acciones. Los glucocorticoides reducen la expresión de la osteocalcina mediante la interacción de los GR con GRE negativos; reducen la síntesis de colágeno tipo I por mecanismos de transrepresión mediada por GR en interacción con proteínas, y estimulan los osteoclastos al activar el gen del ligando de la osteoprogerina, un elemento que estimula los mecanismos de diferenciación y activación de los osteoclastos.

4.6. Acciones sobre otras hormonas

Administrados en cantidades elevadas durante la fase de crecimiento del niño y adolescente, los glucocorticoides bloquean la acción de algunos estímulos sobre la liberación de hormona de crecimiento, como se observa en los niños tratados de forma crónica. A ello se suma una acción inhibidora directa sobre los cartílagos de crecimiento (condrocitos). El resultado de ambas acciones es una detención del crecimiento del niño. Inhiben también la secreción de otras hormonas hipofisarias en respuesta a sus estímulos específicos: la de la TSH en respuesta a la TRH y las de las gonadotropinas en respuesta a la GnRH. De forma adicional, reducen la formación de T_3 a partir de T_4 (v. cap. 53). En cambio, facilitan la síntesis de adrenalina a partir de la noradrenalina en la médula suprarrenal.

4.7. Acciones en el sistema nervioso central

Dada la abundancia de receptores corticoides (GR y MR) en el sistema nervioso central (SNC), su acción fisiológica debe ser importante a corto y a largo plazo. La carencia de cortisol en la enfermedad de Addison y su exceso en la enfermedad de Cushing (o cuando se administran de forma exógena en abundancia), originan cuadros psiconeurológicos que comprenden desde la sensación de bienestar o de euforia hasta estados claramente psicóticos. Es frecuente que la hormona mejore el humor, pero puede provocar euforia, insomnio, intranquilidad o hiperactividad motora; en ocasiones produce ansiedad o depresión, o reacciones psicóticas. Las acciones de los esteroides en el SNC (neuroesteroides) se describen ampliamente en el capítulo 25.

5. Características farmacocinéticas

El cortisol se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de alrededor de 1 h, pero puede sufrir un metabolismo presistémico abundante y variable. Existen sales y ésteres solubles e insolubles que permiten la inyección parenteral por diversas vías, la administración rectal o la aplicación tópica en forma de aerosol, enemas, cremas o soluciones. Aproximadamente el 90% del cortisol plasmático está unido a proteínas: el 10-15% a la albúmina y el 75-80% a la transcortina, una globulina que presenta gran afinidad por el cortisol, la aldosterona y la progesterona, pero menor capacidad fijadora que la albúmina; por ello, a las concentraciones normales de cortisol se encuentra ligado a la transcortina, pero cuando aumentan (por estrés, ACTH o administración exógena) se eleva la fracción unida a la albúmina y la fracción libre; sólo ésta pasa a los tejidos y es activa. En el hígado, el cortisol sufre reducción del doble enlace en posición 4,5 y del grupo cetónico en C3, que se hidroxila y posteriormente se conjuga con ácido glucurónico y sulfatos. La semivida plasmática es de unos 90 min, pero la semivida biológica es mucho mayor (tabla 52-4), lo cual indica que depende de la compleja modificación ejercida por el cortisol a la altura de su receptor esteroideo intracelular. Esto mismo ocurrirá con los preparados sintéticos.

Tabla 52-4. Características farmacocinéticas de los glucocorticoides

Corticoide	Biodisponibilidad (%)	Semivida plasmática (min)	Semivida biológica (h)	V_d (L)	Unión a proteínas (%)
Cortisol	30-90	90	8-12	28-49	90
Dexametasona	90	300	36-54	70	66-77
Metilprednisolona	80-99	200	18-36	70-100	77
Prednisolona y prednisona	80	200	18-36	30-40	70-90
Triamcinolona		200	18-36	99-148	< Cortisol

Los numerosos derivados sintéticos se administran también por diversas vías en abundantes formas galénicas, como se aprecia en la tabla 52-1. Por vía tópica, el índice de absorción es pequeño, lo que implica una menor incidencia de efectos sistémicos, terapéuticos o tóxicos. Por vía inhalatoria es inevitable la deglución del producto y su paso al aparato digestivo y consiguiente absorción; pero la biodisponibilidad en este caso es inferior en el 1% para la fluticasona y del 6 al 13% para budesónido y la beclometasona, de modo que, por ejemplo, dos golpes inhalatorios de beclometasona cuatro veces al día (400 µg) equivalen a 7,5 mg de prednisona por vía oral y cuando se administran enemas de retención puede llegar a absorberse hasta el 30% de la dosis de corticoide. Es importante, en este sentido, tener en cuenta la correspondencia biológica de los diversos corticoides que se indica en la tabla 52-2.

Los corticoides sintéticos se absorben bien por vía oral, y su biodisponibilidad, en general, es superior a la del cortisol. En la tabla 52-4 se indican los principales datos farmacocinéticos. Se unen menos intensamente a las proteínas plasmáticas que el cortisol, perdiendo muchos de ellos la capacidad de unirse a la transcortina; por ello pasan con mayor rapidez a los tejidos. El metabolismo hepático de todos los preparados es muy abundante, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren posteriormente procesos de conjugación. La halogenación en posición 9, la desaturación del enlace 1,2 y la metilación en C2 o C16 prolongan las semividas de eliminación plasmática y la biológica. El metabolismo es inducible por los fármacos inductores: fenitoína, rifampicina, etc.

La prednisona se convierte en prednisolona dentro del organismo por acción de una β-hidroxilasa, pero esta reacción puede ser bidireccional. Al aumentar su concentración en plasma, aumenta la fracción libre y, por consiguiente, su actividad biológica. La cinética de la prednisolona es dependiente de la dosis. La insuficiencia hepática y renal, y la administración de estrógenos sintéticos elevan la fracción libre y, por lo tanto, la actividad biológica, mientras que el hipertiroidismo y los inductores enzimáticos la disminuyen.

6. Reacciones adversas

6.1. Supresión de la secreción endógena

Por su capacidad de inhibir la secreción de CRH y ACTH, los esteroides naturales y sintéticos producen modificaciones estables en la hipófisis y en las suprarrenales en proporción a la dosis administrada y a la duración de la administración. En principio, dosis suprafisiológicas producen inhibición; si la duración es corta (no mayor de 7-10 días), la función adrenal se recupera de inmediato, pero si se prolonga más de 2 semanas, los cambios atróficos se establecen de manera que, al suspender bruscamente la medicación corticotropa, sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda. Cuando la administración se prolonga durante un tiempo y con dosis altas, situación frecuente en muchas de las aplicaciones de esteroides, como se verá más adelante, la recuperación de la secreción de ACTH y de cortisol llega a tardar varios meses en normalizarse (a veces, hasta 12 meses); la recuperación de la secreción basal diaria de cortisol ya puede estar restablecida, pero no responder de manera normal a situaciones que exigen una secreción aguda aumentada (estrés, infecciones, quemaduras, etc.), de ahí que en estas situaciones sea preciso aumentar la dosis de corticoide que se estaba administrando. Es preciso tener en cuenta la potencia glucocorticoidea del producto en cuestión y compararla con la del cortisol; es decir, 1 mg de prednisona tiene tanta capacidad inhibidora de la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal como 5 mg de cortisol, etc. De todas maneras, existe una gran variabilidad en el grado de supresión del eje en pacientes tratados con dosis farmacológicas, que sólo puede valorarse mediante pruebas como la de la hipoglucemia insulínica, la de la metopirona, la del tetracosáctido o el de la CRH.

Los glucocorticoides inhiben la función del eje mediante su interacción con GR situados en las células del núcleo paraventricular del hipotálamo que secretan CRF, y en las células corticotropas de la hipófisis anterior que sintetizan la proopiomelanocortina (POMC) de la que procede la ACTH (v. cap. 25, IV, B, 5). En las células hipotalámicas, los GR inhiben la secreción de GRF por interacción con factores de transcripción no dependiente de ADN, mientras en las hipofisarias la inhibición de la secreción de POMC se debe a la interacción directa de los GR con el ADN.

Las medidas que hay que adoptar frente a esta acción supresora son varias: *a)* excepto en casos de administración corta, aunque sea abundante, no suspender nunca la medicación con esteroides de forma brusca, sino reducirlos siempre lentamente, tanto más cuanto más se haya prolongado la administración del producto; la velocidad de reducción puede ser de unos 2,5 mg de prednisona cada 2 o 3 semanas; *b)* tratar de administrar siempre la menor dosis posible, de ahí que en los casos de administración crónica el médico debe intentar ir reduciendo la dosis a niveles compatibles con el estado de la enfermedad y su sintomatología; *c)* en cuanto sea posible, y en los casos de administración crónica, se debe intentar pasar a la terapia alternante que se describe más abajo; *d)* si durante la fase de reducción o retirada de esteroides sobreviene una infección aguda, intervención quirúrgica, etc., vigilar los signos de hipocorticalismo (incluidos los del equilibrio hidrosalino) y aumentar de nuevo temporalmente la dosis de esteroide; *e)* usar con preferencia preparados de acción corta; *f)* administrar una dosis única por la mañana, y *g)* antes de retirar definitivamente el corticoide, realizar una de las pruebas antes referidas.

6.2. Otras reacciones adversas

Son numerosas y, a veces, suficientemente graves para justificar que la utilización de glucocorticoides sea lo más diferida posible. Dosis superiores a 100 mg/día de cortisol o

equivalente en esteroide sintético durante más de 2 semanas provocarán signos de hipercorticalismo o síndrome de Cushing, cuya intensidad dependerá de la dosis: aumento de peso, redistribución de la grasa en cara, cuello y abdomen, acné, retención de sodio y agua, hipertensión, tendencia a instaurar diabetes, hiperlipemia, osteoporosis que debe ser tratada con vitamina D, detención del crecimiento en niños, adelgazamiento de la piel y trastornos en la cicatrización de heridas.

Se ha sugerido que el deflazacort tiene menos efectos hiperglucemiantes y catabolizantes sobre el hueso que la prednisona, a dosis equivalentes, pero hacen falta más estudios para confirmarlo. También se ha aconsejado su uso preferente en niños.

La aplicación tópica de 9α-fluorprednisolona puede provocar un síndrome de hipermineralocorticalismo con poca expresividad del hipercorticalismo, debido a su potente efecto mineralocorticoide. Puede producir necrosis aséptica de la cabeza del fémur o del húmero.

Las acciones antiinflamatoria e inmunodepresora facilitan la aparición de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas que, además, pueden instaurarse y extenderse sin provocar señales de alarma, de ahí que sea preciso vigilarlas y valorar más cualquier signo.

Pueden producir miopatías con debilidad de la musculatura proximal de las extremidades, aparte la acción catabólica generalizada. La suspensión brusca de esteroides puede originar un cuadro de abstinencia caracterizado por dolores articulares, fiebre y síntomas generales que, en el caso de un enfermo reumático, podría sugerir un agravamiento del cuadro; pero si se trata del síndrome de retirada, no se acompaña de signos humorales (como aumento de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva, etc.).

Tanto en aplicación tópica como sistémica, los glucocorticoides pueden provocar diversas alteraciones cutáneas; entre ellas, las más importantes son la atrofia de la epidermis y de la dermis e incluso del subcutis, lo que origina las típicas estrías del hipercorticalismo y posibles problemas de cicatrización. La atrofia se debe a la inhibición de la proliferación celular (queratocitos y fibroblastos dérmicos), y a la reducción de la síntesis de proteínas por parte de fibroblastos, en especial las que conforman la matriz extracelular de la piel como es el colágeno; se observa una importante reducción de la síntesis del colágeno I que conforma el 80% del colágeno total.

La incidencia de úlceras pépticas producidas por dosis altas de esteroides ha sido muy debatida; alteran la barrera mucosa, reducen la actividad regeneradora del epitelio y, en ocasiones, aumentan la acidez del jugo gástrico. En conjunto, parece que incrementan su incidencia, y se caracterizan por presentar poca sintomatología prodrómica y una alta proporción de complicaciones hemorrágicas y perforaciones. Aumentan también la incidencia de pancreatitis.

La aplicación tópica en los ojos puede aumentar la presión intraocular al reducir el flujo de salida, sobre todo en glaucomas de ángulo abierto. En niños y en pacientes con artritis reumatoide se ha apreciado una mayor frecuencia en la aparición de cataratas subcapsulares.

Como antes se ha indicado, pueden ocasionar alteraciones psicológicas en forma de cambios de humor (euforia o depresión) y psicopatías de tipo maníaco-depresivo o esquizofrénico, incluso con intentos suicidas. Se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal benigna.

Contraindicaciones absolutas o relativas a la administración de glucocorticoides son: úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, diabetes, osteoporosis, glaucoma, herpes simple oftálmico, tuberculosis y psicosis.

7. Aplicaciones terapéuticas

Como es lógico, deben administrarse como terapia sustitutiva en los diversos cuadros de insuficiencia suprarrenal, pero la causa de su extendido uso reside en su acción sintomática antiinflamatoria e inmunodepresora, mediante la cual controlan situaciones a veces muy graves. De acuerdo con ello, las dosis presentan fluctuaciones extraordinarias: desde las estrictamente sustitutivas de la secreción diaria de cortisol hasta cantidades que pueden llegar a ser 1.000 veces superiores. Como antes se ha indicado, las dosis altas aisladas (o únicas) no lesionan y en ese sentido resultan relativamente inocuas; los problemas pueden surgir cuando la administración se tiene que prolongar, como ocurre con frecuencia.

7.1. Terapia de sustitución

a) Insuficiencia suprarrenal crónica. Si es primaria, se administra cortisol a la dosis de 20 mg por vía oral por la mañana y 10 mg a media tarde. Con este programa, la mayoría de los pacientes necesitan 0,05-0,1 mg del mineralocorticoide fludrocortisona una vez al día por vía oral. Si se administra prednisona, hay que tener en cuenta que 5 mg corresponden a 20 mg de cortisol. En casos de infecciones, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, etc., es preciso aumentar la dosis a 80-100 mg/día de cortisol o incluso más.

Si la insuficiencia es secundaria a insuficiencia hipofisaria, la dosis de cortisol es la misma, pero puede no ser necesaria la fludrocortisona.

b) Insuficiencia suprarrenal aguda (crisis addisoniana). La carencia más importante es la de glucocorticoides, por lo que se deben administrar en grandes cantidades por vía intravenosa, junto con suero salino isotónico y glucosa (50 g en el primer litro). La inyección inicial es de 100 mg de hemisuccinato de cortisol en bolo; posteriormente se administran 100-200 mg en infusión continua (o 50 mg/6 h en bolo intravenoso directo); a estas dosis, la actividad mineralocorticoidea suele ser suficiente, pero si se inyectan esteroides sintéticos que carecen de actividad mineralocorticoidea pueden asociarse 2 mg de acetato de desoxicorticosterona en inyección oleosa por vía intramuscular. Puede ser necesario administrar agentes inotrópicos para mejorar la actividad hemodinámica, como la dobutamina. Superado el episodio

agudo, el cortisol se administra por vía intramuscular, 25 mg cada 6-8 h durante 2 días, y después por vía oral.

c) Hiperplasia suprarrenal congénita. Se trata de un grupo de cuadros en los que existe un déficit congénito en algunas de las enzimas sintetizadoras de hormonas esteroideas; esto origina un incremento en la secreción de ACTH y una reacción hiperplásica de las suprarrenales, con acumulación de los compuestos sintetizados por encima del sitio donde se encuentra la deficiencia enzimática. Se han descrito deficiencias en la actividad de la 21-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa/17,20 liasa, 18-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, desmolasa y en otras proteínas esenciales en la esteroidogénesis (StAR, SF-1 etc). La forma más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa; cursa con reducción de cortisol y aumento de 17-hidroxiprogesterona (fig. 52-1) que se desvía hacia la síntesis de la testosterona. Si el fallo reside en la 11-hidroxilación, se acumularán el 11-desoxicortisol y la 11-desoxicorticosterona, apareciendo a la larga hipertensión. La deficiencia de la 17-hidroxilación se extiende también a las gónadas, por lo que aparecerá hipogonadismo con hiperaldosteronismo.

El tratamiento de estos casos exige la administración de glucocorticoides para suprimir la secreción de ACTH; se puede administrar cortisol por vía oral, 0,6 mg/kg/día en cuatro dosis, o por vía intramuscular, 25-100 mg/día inicialmente, para después bajar a 10-25 mg/m^2/día. Si hay que administrar un mineralocorticoide (caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa), se emplea la fludrocortisona a la dosis de 0,l5 mg/m^2/día. Dado que estos pacientes suelen ser niños, debe vigilarse cuidadosamente la evolución de su crecimiento (un crecimiento lento es el indicador más temprano de exceso de glucocorticoides) y de la edad ósea (si se acelera, indica hiperandrogenismo), así como determinar los metabolitos elevados en cada tipo de déficit enzimático y la renina plasmática.

7.2. Terapia en enfermedades no endocrinas

Existe un gran número de enfermedades en las que se debe recurrir de entrada a los glucocorticoides; en otras, en cambio, en las que ciertamente son útiles, es preferible reservarlos como alternativas una vez que han fallado otros tratamientos, ya que la administración será crónica y ello facilita la aparición de efectos secundarios. Las dosis y las vías de administración son extremadamente variables según la gravedad de la situación, la respuesta del paciente, la fase aguda o fase estable de la enfermedad, la localización del cuadro, etc. Por su comodidad y coste, la administración de prednisona por vía oral suele constituir la forma de referencia, pero cualquier otro corticoide puede sustituirla teniendo en cuenta las formas galénicas de presentación (tabla 52-1) y las correspondencias farmacológicas (tabla 52-2).

Es preferible la terapia local (p. ej., intraarticular o intrabronquial) a la sistémica. En algunos casos es preferible asociarlos a otros agentes, lo que permite reducir la dosis y evitar la toxicidad (p. ej., de la azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina en pacientes que han recibido un trasplante).

a) Enfermedades alérgicas: edema angioneurótico, asma bronquial, rinitis alérgica, picaduras de insectos, enfermedad del suero, reacciones farmacológicas, urticaria, dermatitis por contacto y fiebre del heno. El esteroide tarda en actuar, por lo que, en situaciones graves como en la reacción anafiláctica o en el edema angioneurótico, hay que recurrir a la adrenalina, 0,5-1,0 mg por vía subcutánea. La administración de esteroides en casos graves ha de ser por vía intravenosa y a dosis elevadas (p. ej., 80-100 mg de metilprednisolona). En casos concretos se puede recurrir a los preparados más específicos para uso tópico (tabla 52-1).

b) Enfermedades vasculares del colágeno: arteritis de células gigantes, lupus eritematoso, síndromes mixtos del tejido conjuntivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoide, arteritis de la temporal. En algunos casos, como el lupus moderado o la artritis reumatoide, deben tratarse inicialmente con otros fármacos (v. cap. 23), mientras que en otros, como la polimiositis o la arteritis de la temporal, se requieren altas dosis de prednisona desde el principio; por ejemplo, bolos de metilprednisolona (1 g/m^2 de superficie corporal durante 1-5 días en el rechazo agudo, enfermedad de Goodpasture, lupus eritematoso grave, esclerosis múltiple en brote agudo, etc.).

c) Miastenia grave: véase el capítulo 14, apartado II, 2.

d) Alteraciones hematológicas y oncológicas: anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, anemia hemolítica autoinmunológica, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemia linfoblástica, linfomas y mieloma múltiple. En el capítulo 59 (apartado VIII) se indican las dosis para enfermedades malignas y en el capítulo 24 para las enfermedades autoinmunológicas.

e) Enfermedades oculares: uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis y neuritis óptica. Para las afecciones de la cámara anterior y del ojo externo se emplean soluciones de colirio; los preparados son muy numerosos. Para las inflamaciones del segmento posterior se requiere la vía oral: prednisona, 30 mg/día en varias dosis. Están contraindicados en el herpes simple; tampoco se deben emplear en caso de ulceraciones o abrasiones del ojo porque demoran la cicatrización.

f) Enfermedades gastrointestinales: colitis ulcerosa, esprue no tropical, enteritis regional y enfermedad inflamatoria. En el esprue con sintomatología grave es conveniente administrar inicialmente prednisona, 30 mg/día durante 3-4 semanas, junto con la dieta libre de gluten. En la colitis ulcerosa debe reservarse para las crisis agudas y tóxicas y para situaciones que no responden a otras medidas (sulfasalazina, etc.) (v. cap. 44). Puede ser necesario administrar un enema rectal con 40 mg de metilprednisolona. En los casos graves se debe llegar a dosis de 50-120 mg/día de prednisona por vía oral; en lo posible, se debe pasar a la terapia alternante.

g) Enfermedades hepáticas: necrosis hepática subaguda, hepatitis activa crónica, hepatitis alcohólica, cirrosis no alco-

hólica en mujeres. Sólo algunos pacientes con hepatitis activa crónica deben tratarse con esteroides: debe haber sintomatología activa, confirmación histológica de la gravedad de la evolución y reacción negativa para el antígeno B de superficie. La dosis de prednisona en estos casos, así como en la necrosis hepática subaguda es de 60-100 mg/día, que se disminuye a medida que mejora la evolución. En la hepatitis alcohólica grave con signos de encefalopatía, la prednisona se administra a la dosis de 40 mg/día durante 1 mes, para descender de forma gradual hasta suprimirla.

h) Hipercalcemias agudas: véase el capítulo 56.

i) Enfermedades neurológicas: en la lesión traumática de la médula espinal, la aplicación de metilprednisolona dentro de las primeras 8 h parece que favorece la recuperación. En la esclerosis múltiple, cursos cortos de corticoides mejoran temporalmente algunos de los síntomas, pero no retrasan la evolución de la enfermedad. En el edema cerebral de carácter vasogénico, en particular asociado a tumores y metástasis, se emplea dexametasona a la dosis de 6-10 mg por vía oral o intravenosa cada 6 h. En cambio, no es útil en la fase aguda de los accidentes cerebrovasculares, que es cuando más se suele emplear; si al cabo de 2-3 días se aprecian focalidad y evolución sugestivas de edema, se emplea la dexametasona a la dosis antes señalada.

j) Enfermedades pulmonares: asma bronquial, en la que adquieren particular protagonismo los preparados inhalatorios (v. cap. 41, apartado II, 6), neumonía por aspiración, prevención del distrés respiratorio infantil y sarcoidosis. En el caso del *niño prematuro* que puede desarrollar insuficiencia respiratoria, se administra a la madre betametasona, 12 mg por vía parenteral, seguida de otra dosis de 12 mg a las 18-24 h. En la sarcoidosis se administra 1 mg/kg/día de prednisona para generar remisión; después se mantiene con 10 mg/día o menos.

k) Afectaciones dermatológicas: dermatitis atópica, dermatosis, micosis fungoide, pénfigo, liquen simple, dermatitis seborreica, psoriasis, xerosis, etc. En el pénfigo se precisa una dosis de hasta 120 mg/día de prednisona para controlar la enfermedad. Para muchas de las afectaciones dérmicas se utilizan cremas y pomadas, pero debe recordarse que también por esta vía se puede absorber el esteroide y llegar a provocar efectos sistémicos (v. cap. 72).

l) Enfermedades renales: síndrome nefrótico, 60 mg de prednisona (2 mg/kg en niños, descontando el peso correspondiente al edema) durante 3-4 semanas; si mejora, se mantiene durante 1 año administrando la dosis sólo 3 días a la semana.

m) Enfermedades cardiovasculares: aparte el *shock* anafiláctico, se recurre a veces a los glucocorticoides en altas dosis para otros tipos de *shock* (tóxico o séptico). Los resultados son muy controvertidos. En la *carditis reumática* se emplea en pacientes que no responden a los salicilatos o que presentan pericarditis u otros signos graves que amenazan la vida del paciente; la dosis es de 40 mg/día de prednisona o incluso superior si hace falta.

n) Artritis reumatoide: sólo en pacientes en los que fracasen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros antiartríticos más específicos, descritos en el capítulo 23; también pueden usarse moderadamente durante el tiempo de espera entre la iniciación de la terapia con sales de oro y demás fármacos de segunda línea, y el comienzo de su acción, en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados con reposo, medidas físicas, AINE, etc. La dosis de prednisona puede ser de 10 mg, recurriendo si es posible a la terapia alternante; si ésta se instaura, conviene asociar analgésicos menores, sobre todo en la tarde de los días *off*, para controlar mejor el dolor.

ñ) Reacciones de rechazo: véase el capítulo 24.

o) Otras indicaciones: en los vómitos provocados por antineoplásicos, la dexametasona (10-20 mg por vía intravenosa) se emplea en asociación con benzamidas y otros antieméticos (v. cap. 43).

p) Infiltraciones tópicas: puede estar indicada la inyección intraarticular con suspensiones microcristalinas de triamcinolona (5-20 mg) o de dexametasona en algunas situaciones. En la *artritis reumatoide*, para ayudar a controlar la inflamación de una o dos articulaciones que estén inflamadas más persistentemente, para aliviar síntomas focales mientras se espera la respuesta a las sales de oro, penicilamina, etc., para facilitar la corrección de una deformación y para controlar la monoartritis. En las *osteoartritis*, para aliviar el componente inflamatorio, sobre todo cuando los síntomas son muy agudos y existe líquido articular. En las *sinovitis* por precipitación de cristales, si no hay respuesta al tratamiento general (p. ej., en la gota). En la *capsulitis adhesiva*, por ejemplo, el «hombro congelado»; en ciertas afecciones de tejidos blandos: bursitis, tenosinovitis, peritendinitis, epicondilitis, etc., y en algunas lesiones espinales que no ceden a tratamientos convencionales mediante infiltración en ligamentos interespinosos, articulaciones sacroilíacas.

No se deben usar las infiltraciones si existen lesiones sépticas de la piel por el riesgo de introducir y difundir la infección; en la enfermedad inflamatoria crónica o degenerativa; en la tendinitis crónica por el riesgo de rotura ni en los desgarros de tejidos blandos, en los que puede alterar su reparación.

7.3. Terapia alternante

Cuando hay que administrar dosis altas de esteroides durante períodos prolongados de tiempo, es preferible administrarlas en pocas dosis y distanciadas que en varias dosis a lo largo del día; ésta es la base de la terapia alternante, que consiste en administrar toda la dosis de corticoide necesaria para 48 h en el primer día por la mañana y descansar el siguiente. Con ello se consigue reducir varios de los efectos secundarios: la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, ya que se deja 1 día entero para que se recupere, y el equilibrio negativo de nitrógeno y calcio. La terapia alternante debe hacerse exclusivamente con los preparados de acción intermedia: prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona. Es posible que en la tarde del segundo día reaparezcan algunos síntomas, que pueden ser controlados con otro

Tabla 52-5. Ejemplo de paso de una dosis diaria de 50 mg de prednisona a una dosis alternante, a lo largo de un mes

Día	Dosis (mg)	Días	Dosis (mg)
1	60	11, 13, 15	90
2	40	12, 14, 16	5
3	70	17, 19, 21	85
4	30	18, 20, 22	5
5	80	23, 25, 27	80
6	20	24, 26, 28	5
7	90	29	80
8	10	30	0
9	95		
10	5		

tipo de medicación (analgésicos, broncodilatadores, etc.). Suele ser útil en el tratamiento del asma, la nefrosis, la colitis ulcerosa, la miastenia grave y algunos casos de lupus; en cambio, no suele ser útil en la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y los cuadros hematológicos malignos.

La terapia alternante debe instaurarse sólo después de que la enfermedad haya sido controlada con una dosis diaria y estable. El paso de la dosis diaria a la dosis alternante debe ser gradual, en la línea que se indica en el ejemplo de la tabla 52-5. Una vez transferida toda la dosis a un solo día, se pueden continuar los intentos de reducir la dosis hasta donde la sintomatología lo permita.

En el tratamiento del asma se realiza también la transferencia de la dosis oral a la vía inhalatoria; puesto que por la vía oral probablemente existía una supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y por vía inhalatoria los efectos sistémicos son menores, cabe el riesgo de que una transferencia demasiado brusca provoque una fase de hipofunción suprarrenal. El paso, por consiguiente, deberá ser pautado en la línea sugerida en el capítulo 41.

II. MINERALOCORTICOIDES

1. Origen, biosíntesis y regulación

La **aldosterona** se forma en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal mediante la oxidación de la corticosterona (fig. 52-1) y formación de un aldehído en la posición 18. El precursor **11-desoxicorticosterona** posee ya actividad mineralocorticoidea, aunque su potencia es el 3% de la aldosterona. El cortisol, como ya se ha indicado, tiene también actividad mineralocorticoidea (tabla 52-2). En la práctica clínica, se emplea el derivado sintético **fludrocortisona** (fig. 52-2), que es activa por vía oral, y la **desoxicorticosterona** para la vía parenteral. La **espirolactona** y **eplerenona** se comportan como antagonistas específicos, cuya actividad y propiedades se estudian en el capítulo 47 (sección IV, 1.1).

La biosíntesis y secreción diaria de aldosterona es de 30-150 µg. No depende tan intensamente de la secreción de ACTH como el cortisol, pero la actividad hipofisaria, a través de algunos fragmentos de proopiomelanocortina que contengan ACTH, puede facilitar su secreción. El estímulo mayor es la angiotensina II formada por la acción de la renina sobre el angiotensinógeno y la posterior acción de la enzima convertidora (v. cap. 22). La angiotensina activa receptores específicos localizados en las células de la glomerulosa, provocando activación del ciclo de fosfoinosítidos y participación del Ca^{2+}; como consecuencia se produce la activación de la desmolasa y la conversión de la corticosterona en aldosterona.

De lo expuesto se desprende que la regulación de la secreción de aldosterona depende muy directamente de los factores que regulan la secreción de renina. Factores estimuladores son: la depleción de Na^+ y de líquido extracelular, la reducción en la presión de perfusión de la arteria renal, la actividad β-adrenérgica, las prostaglandinas, la sobrecarga de K^+; el K^+ puede estimular, incluso, la secreción de aldosterona por acción directa sobre la corteza suprarrenal. Por el contrario, el aumento en la carga de Na^+, la expansión de líquido extracelular o el aumento de la presión de perfusión en la arteria renal reducen la producción de renina. La actividad de la glomerulosa puede ser inhibida directamente por la acción de la dopamina, lo que explicaría que la activación de receptores dopaminérgicos provoquen inhibición de la reabsorción de Na^+ (v. cap. 16, apartado III, 3) y que bloqueadores dopaminérgicos, como la metoclopramida, lleguen a facilitar la secreción de aldosterona. La actividad también es inhibida por los péptidos natriuréticos auricular y ventricular o cerebral, así como por la disminución del K^+.

A diferencia de la aldosterona, la secreción de corticosterona depende exclusivamente de la secreción hipofisaria.

2. Mecanismo de acción

La aldosterona activa el receptor glucocorticoideo de tipo I, como se ha explicado en el apartado I, 3. La activación del complejo aldosterona-receptor en el núcleo desencadena, probablemente, la síntesis de enzimas que, en último término, facilitan el transporte de Na^+. Sin embargo, el sitio específico de acción de estas enzimas es más discutible. Se acepta que la estimulación de la entrada de Na^+ a través de la membrana luminal o apical de la célula tubular es consecuencia de un transporte pasivo que se ve facilitado por el gradiente creado por la activación del transporte activo en la membrana basal o lateral de la célula, es decir, la proteína formada por la activación del receptor aldosterónico estimularía, por ejemplo, la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ localizada en la membrana basal, que bombea Na^+ desde el interior hacia el exterior intersticial de la célula. La naturaleza de este estímulo aún no está clarificada, pero se sabe que la aldosterona incrementa la actividad de varias enzimas mitocondriales relacionadas con la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP); el aumento de ATP podría ac-

tuar como una fuente de energía para las bombas de sodio y para aumentar su número o su actividad, pero la aldosterona estimula también la actividad de la fosfolipasa y de la aciltransferasa y la formación de ácidos grasos, lo que puede repercutir en cambios estructurales de membrana que faciliten el transporte iónico (v. fig. 47-2 D).

3. Acciones mineralocorticoides

En el túbulo contorneado distal, la aldosterona facilita la reabsorción de Na^+ y la eliminación de potasio, amonio, magnesio y calcio. El efecto neto del aumento de reabsorción de Na^+ genera un potencial más negativo en la luz del túbulo que estimula la secreción de K^+ y H^+. Por eso, en situaciones de hiperaldosteronismo el equilibrio de Na^+ es positivo, hay expansión del volumen líquido extracelular, hipopotasemia, alcalosis, contracción del volumen extracelular e hidratación celular, ya que el líquido extracelular se vuelve hipoosmótico y el agua se desplaza al compartimento intracelular.

Para que haya pérdida de K^+ bajo la acción de la aldosterona, tiene que llegar una carga suficiente de Na^+ al túbulo distal, pero si la ingesta de Na^+ es pequeña, la carga que llega al túbulo distal es insuficiente para que la facilitación de la reabsorción genere el potencial necesario para eliminar K^+.

Por otra parte, los mineralocorticoides no influyen por sí mismos sobre la hemodinámica intrarrenal; los glucocorticoides mantienen adecuadamente el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, lo que explica que el cortisol, a pesar de tener una acción mineralocorticoidea y facilitar, por lo tanto, la reabsorción de Na^+, pueda incrementar en algunas ocasiones la diuresis.

En el tubo intestinal, los glucocorticoides parece que desempeñan un papel más importante que la aldosterona en el transporte iónico, tras activación de receptores cortisólicos y aldosterónicos; facilitan la reabsorción de Na^+ y la eliminación de K^+; reducen también la absorción de Ca^{2+} que contribuye, junto con otros factores ya comentados, a provocar la desmineralización ósea.

La aldosterona reduce la concentración de Na^+ y aumenta la de K^+ tanto en la saliva como también en el sudor.

4. Características farmacocinéticas

Como ya se ha indicado, la aldosterona no se utiliza por su escasa manejabilidad. Se fija poco a las proteínas del plasma y tiene un $t_{1/2}$ de 15-20 min. Se metaboliza en el hígado con rapidez. La desoxicorticosterona tiene escasa biodisponibilidad por vía oral, por lo que se administra por vía parenteral; su $t_{1/2}$ es de unos 70 min.

La fludrocortisona, derivado sintético, presenta un índice mineralocorticoide/glucocorticoide muy elevado; se absorbe suficientemente bien por vía oral y tiene una semivida biológica que permite administrarla una vez al día.

5. Reacciones adversas

Producen retención de sodio y agua que origina edemas, hipertensión, cefaleas e hipertrofia ventricular izquierda. La depleción potásica y de hidrogeniones origina alcalosis hipopotasémica, con parálisis musculares y alteraciones de la actividad miocárdica. La sobredosificación se trata interrumpiendo el tratamiento y administrando diuréticos junto con potasio.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en la insuficiencia suprarrenal global, aguda o crónica, en asociación con glucocorticoides. En la aguda, la administración de altas dosis de cortisol junto con solución salina suele ser suficiente para restaurar el control hidrosalino, pero se pueden añadir 2 mg de corticosterona en solución oleosa por vía parenteral.

En la insuficiencia crónica, la dosis de fludrocortisona oscila entre 0,05 y 0,1 mg/día; si el preparado glucocorticoide es sintético, necesitará ser completado con dosis mayores de fludrocortisona. Ésta también se emplea en el tratamiento de la hipotensión ortostática debida a insuficiencia vegetativa y en los hipoaldosteronismos selectivos.

7. Mineralocorticoides indirectos

El **ácido glicirrícico** y su derivado el **glicirretínico** (componentes activos del regaliz) y la **carbenoxolona** tienen efectos mineralocorticoides indirectos. Inhiben la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, de manera que el receptor mineralocorticoide del riñón se ve activado por el cortisol circulante, que normalmente no ejercería esta acción. El efecto inducido por estas sustancias es idéntico al que ocurre en el síndrome del exceso aparente de mineralocorticoides, en el cual la carencia congénita de esta enzima provoca un cuadro de hipertensión e hipopotasemia en niños, con niveles suprimidos de aldosterona y desoxicorticosterona.

III. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y ANTAGONISTAS

1. Mitotano (o,p'-DDD)

De estructura similar a los insecticidas DDT y DDD (fig. 52-4), provoca una acción citotóxica relativamente selectiva sobre las células de la corteza suprarrenal, normales o neoplásicas, en particular en las zonas fasciculada y reticular.

Se absorbe bien por vía oral; se acumula en el tejido graso, por lo que queda retenido en el organismo durante varias semanas. El 60% de una dosis se elimina por las heces sin metabolizar.

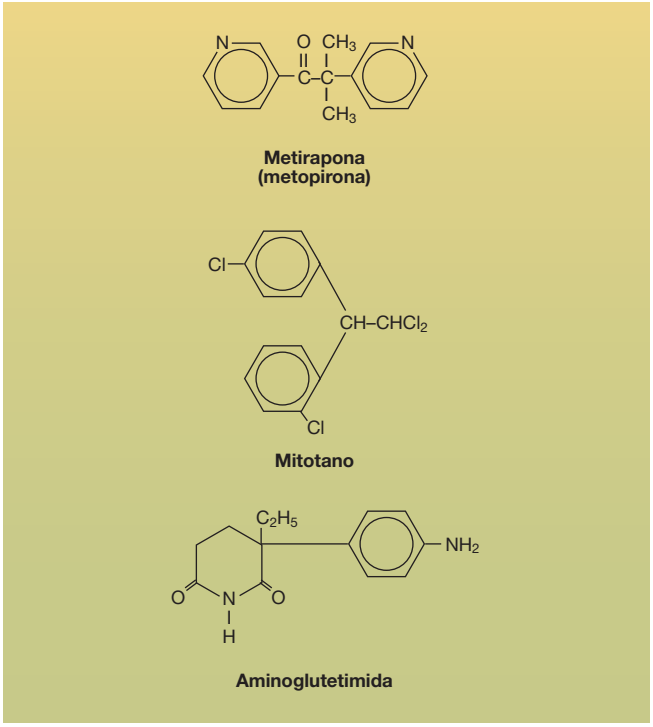


Figura 52-4. Estructuras de inhibidores de la síntesis de corticoides.

Se utiliza en el carcinoma inoperable adrenocortical, a la dosis inicial oral de 8-10 g (dividida en varias tomas para reducir la toxicidad digestiva); la dosis diaria es variable según la tolerancia: 2-16 g/día, que se debe mantener durante 3 meses. Provoca anorexia, náuseas y vómitos, somnolencia y letargia, y dermatitis. Lógicamente, deben administrarse glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal. La espironolactona antagoniza la acción del mitotano.

2. Metirapona (metopirona)

Inhibe la 11β-hidroxilasa por combinarse con el citocromo P450, con lo que interfiere en la síntesis de cortisol y corticosterona, permaneciendo el primero en forma de 11-desoxicortisol (fig. 52-1). Como el producto no ejerce acción inhibidora sobre la secreción de ACTH, ésta aumentará al desaparecer la acción del cortisol y estimulará la secreción de 11-desoxicortisol, cuya eliminación urinaria estará aumentada. A dosis altas puede llegar a inhibir también la hidroxilación en C20.

Aunque a veces se utiliza como medida terapéutica para tratar el hipercorticalismo de neoplasias suprarrenales que funcionan en forma autónoma o síndromes de Cushing por hiperactividad hipofisaria, su principal aplicación es en las pruebas de función hipofisaria con el fin de valorar la capacidad de la hipófisis para responder a la caída de cortisol. En el síndrome de Cushing de origen hipofisario, la respuesta en secreción de ACTH y 11-desoxicortisol plasmáticos y de 17-hidroxicorticoides urinarios será superior a la normal; en la mayoría de los síndromes de Cushing debidos a producción ectópica de ACTH no habrá respuesta a la metirapona. En los pacientes con insuficiencia hipotálamo-hipofisaria, el fármaco no producirá el debido aumento de ACTH ni de los esteroides adrenales. Suelen administrarse 300-500 mg cada 4 h durante 6 dosis para asegurar un bloqueo completo de la síntesis.

La administración prolongada puede originar hipertensión y signos de virilización.

3. Aminoglutetimida

Inhibe la hidroxilación del colesterol en C20 y, por lo tanto, su conversión en pregnenolona y la síntesis de todos los corticoesteroides. Además, antagoniza la actividad aromatasa que convierte en los tejidos periféricos la androstenodiona en estrona y 17β-estradiol. Por este motivo, se utiliza no sólo en cuadros de hipercorticalismo, incluidas las neoplasias, sino en pacientes con cáncer de mama que respondieron inicialmente al tamoxifeno y experimentaron una recaída.

Se absorbe bien por vía oral y se elimina a partes iguales por excreción renal y por metabolización hepática. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 13 h pero, a las 2 semanas de tratamiento, disminuye a 7 h como consecuencia de la autoinducción enzimática.

En el cáncer de mama, la dosis inicial es de 250 mg, dos veces al día durante 2 semanas, para aumentar después a cuatro veces al día. Produce letargia y ataxia, erupciones cutáneas, molestias digestivas e hipotensión ortostática. Será necesario suplementar con esteroides corticales.

4. Otros inhibidores y antagonistas

Diversos derivados imidazólicos (etomidato, ketoconazol y otros antifúngicos similares) tienen efectos inhibidores sobre la síntesis de esteroides suprarrenales y gonadales, así como en la síntesis de los metabolitos activos de la vitamina D. Actúan mediante la unión del N del anillo imidazólico al Fe del grupo hem del citocromo P450 e inhiben el efecto de algunas de las enzimas que utilizan este citocromo. En la especie humana, el **ketoconazol,** aparte sus efectos antifúngicos (v. cap. 67) inhibe preferentemente, y por este orden de sensibilidad, la C17-20 desmolasa, la colesterol desmolasa y las 11 y 18-hidroxilasas. El efecto es dependiente de la dosis y transitorio (8-12 h). A dosis de 600-1.200 mg/día es capaz de inhibir la síntesis de andrógenos y de cortisol. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento del hirsutismo, del síndrome de Cushing, del carcinoma suprarrenal secretor y de la hipercalcemia por hiperproducción de calcitriol.

El **etomidato** es un agente empleado en anestesia (v. cap. 28, apartado II, 5), que a dosis hipnóticas (0,3 mg/kg) e incluso a dosis que no provocan hipnosis (0,04 mg/kg) inhibe transitoriamente la 11-hidroxilasa (6-18 h). A dosis más altas inhi-

be también la colesterol desmolasa. Se ha empleado para sedar temporalmente a pacientes agitados con síndrome de Cushing. La utilización de perfusiones continuas de este fármaco durante días está contraindicada, ya que aumenta la mortalidad en estos pacientes, probablemente por la insuficiencia suprarrenal que produce.

Los **antagonistas del calcio** inhiben la secreción de aldosterona en el hiperaldosteronismo primario.

La **mifepristona,** un antagonista del receptor gestágeno (v. cap. 51, apartado VI), a dosis altas inhibe el receptor glucocorticoide y bloquea de ese modo la autorregulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con lo que provoca un aumento de la secreción de ACTH y cortisol. Por esta acción antagonista se está ensayando su utilización en situaciones de hipercorticalismo.

BIBLIOGRAFÍA

Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids: effects on gene transcription. Proc Am Thorac Soc. 2004;1:247-54.

Axelrod L. Glucocorticoid therapy. En: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5.ª ed. Elsevier Saunders; 2006. p. 2329-42.

Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroides in allergic diseases. Allergy. 2001;56:928-36.

Berris KK, Repp AL, Kleerkoper M. Glucorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007;14:446.

Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. Ann Intern Med. 1993;119:1198-208.

Christ M, Haseroth K, Falkenstein E, Wehling M. Nongenomic steroid actions: fact or fantasy? Vitam Horm. 1999;57:325-73.

Christy NP. Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. Learning to live with uncertainty. N Engl J Med. 1992;326:266-7.

Engelhardt D. Steroid biosynthesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clin Invest Med. 1994;72:481-8.

Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients. Crit Care Clin. 2006;22:245-53.

Jenkins BD, Pullen CB, Darimont BD. Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. Trends Endocrinol Metab. 2000;11:79-85.

Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptors and their mechanisms of action. En: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5.ª ed. Elsevier Saunders; 2006. p. 2311-8.

Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Res Rev. 1997;24:1-27.

Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1995;50:317-33.

McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-κB and steroid receptor signalling pathways. Endocr Rev. 1999;20:435-59.

Minnecci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichaker PO, Natanson C. Meta-analysis: the effects of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med. 2004;141:47-56.

Moncada S, Palmer RMJ. Inhibition of the induction of nitric oxide synthase by glucocorticoids yet another explanation for their antiinflammatory effects? Trends Pharmacol Sci. 1991;12:130-1.

Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoid physiology. En: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5.ª ed. Elsevier Saunders; 2006. p. 2287-309.

Nielsen LP, Mygind N, Dahl R. Intranasal corticosteroides for allergic rhinitis: superior relief? Drugs. 2001;61:1563-79.

Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med. 1996;335:1206-12.

Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:1283-91.

Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, De Kloet ER. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. Neuroendocrinology. 1989;50:117-23.

Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoid influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. Endocr Rev. 2000;21:55-89.

Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol & Therap. 2002;96:23-43.

Spahn JD, Szefler SJ. Steroid therapy for asthma in children. Curr Opin Pediatr. 2007;19:300-5.

Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? N Engl J Med. 1983;309:45-7.

Stewart PM, Edwards CRW. Specificity of the mineralocorticoid receptor. Crucial role of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase. Trends Endocrinol Metab. 1990;1:225-30.

53 Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos

J.A. Amado y J. Flórez

I. HORMONAS TIROIDEAS

1. Estructura y biosíntesis

Las hormonas tiroideas son la **tetrayodotironina** o **tiroxina** (T_4) y la **triyodotironina** (T_3), que poseen estructura de aminoácidos derivados de la tironina, yodada en cuatro y en tres posiciones, respectivamente (fig. 53-1). Ambas se sintetizan en las células epiteliales de la glándula tiroides que se alinean en la pared de los folículos; en su porción apical se encuentran numerosas microvellosidades que penetran en el coloide folicular, y es en esa porción donde se llevan a cabo los procesos de yodación, exocitosis y resorción del coloide. El tiroides posee además las células parafoliculares o células C, que producen calcitonina.

La secreción tiroidea está sometida a la influencia reguladora constante del eje hipotálamo-hipofisario, en los términos descritos en el capítulo 49. Existe un mecanismo de autorregulación muy preciso mediante el cual tanto la T_3 como la T_4 inhiben la respuesta de la tirotropina (TSH) a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) (fig. 53-2). En cuanto a la acción de diversos factores humorales y nerviosos que influyen sobre la secreción de TRH, véase el capítulo referido.

1.1. Transporte y acumulación

El yoduro penetra en la célula tiroidea desde la sangre y el líquido extracelular por un sistema de transporte activo. El interior de la célula folicular mantiene un potencial eléctrico negativo con respecto al espacio intersticial y a la luz del folículo; probablemente el yoduro es transportado activamente en la célula contra este potencial negativo y difunde después pasivamente a favor del gradiente electroquímico hacia el espacio folicular. El transporte activo requiere energía, que depende de la formación permanente de energía asociada a enlaces fosfato. Además, este sistema de transporte está relacionado estrechamente con la función de un sistema ATPasa-Na^+/K^+, y se ha propuesto un mecanismo de cotransporte para el sodio y el yoduro. Pero, aunque la TSH activa ambos procesos, el transporte de yoduro y el sistema de la ATPasa, no siempre responden los dos en forma paralela a otros estímulos. No se conoce la naturaleza del transportador de yoduro, pero existen lecitinas en el tejido tiroideo capaces de unirse al I^- de forma reversible.

La capacidad de concentrar yodo es muy grande, pudiéndose alcanzar en la célula tiroidea concentraciones 25 veces mayores que las del plasma. Pero esta capacidad no es selectiva para el I^-, por cuanto los mismos mecanismos pueden concentrar otros aniones, entre los que destacan el perclorato y el pertecnetato, que llegan a actuar como inhibidores competitivos. El tiocianato, otro anión monovalente que inhibe el transporte de yoduros, no es concentrado en la glándula y actúa quizá desacoplando la fosforilación oxidativa del tiroides. La TSH activa y el propio I^- inhiben el sistema de transporte, como se explicará más adelante.

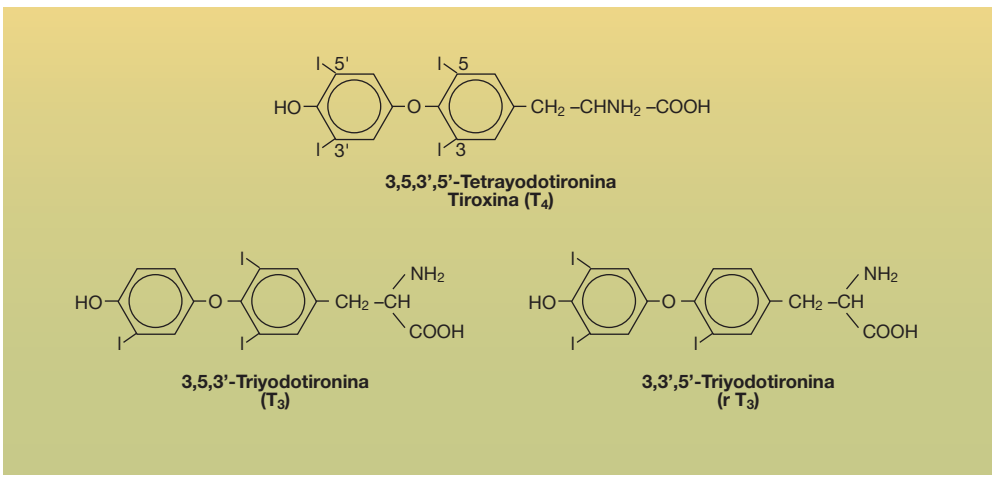


Figura 53-1. Estructura de las hormonas tiroideas.

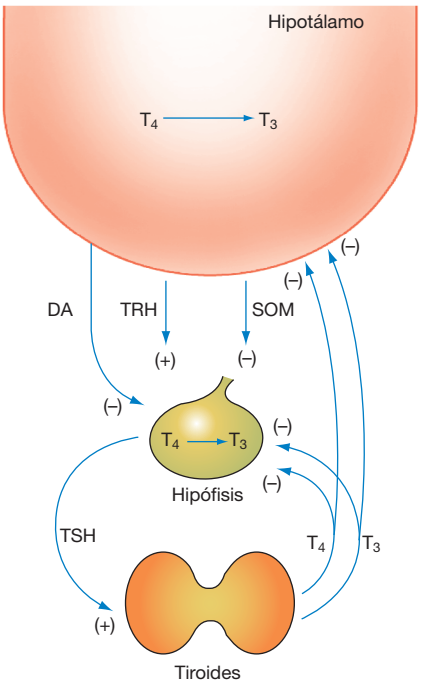


Figura 53-2. Mecanismos de autorregulación de la secreción de hormonas tiroideas. La somatostatina (SOM) y la dopamina (DA) no se consideran inhibidores selectivos. TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: tirotropina.

Otros tejidos de origen intradérmico, como las glándulas salivales y gástricas, concentran asimismo yodo por un mecanismo parecido que también es inhibido por los iones antes señalados; en cambio, no responden a la acción estimuladora de la TSH, probablemente porque carecen de los receptores específicos.

1.2. Oxidación y acoplamiento

Una vez introducido el yoduro, se inicia una serie de reacciones en cadena para sintetizar las hormonas tiroideas. Básicamente consisten en la yodación de radicales tirosilo presentes en la molécula de tiroglobulina, una glucoproteína (peso molecular: 660.000) que contiene glucosamina, manosa, fucosa, galactosa y ácido siálico. La molécula de tiroglobulina consta de cuatro cadenas peptídicas y contiene unos 120 residuos de tirosina, de los cuales sólo unos pocos llegarán a ser yodados, aunque la cantidad varía según las circunstancias.

La primera reacción consiste en la oxidación del yoduro y la incorporación del producto intermedio resultante en los radicales tirosilo de la molécula de tiroglobulina, para formar monoyodotirosilo (MIT) y diyodotirosilo (DIT) (fig. 53-3). Esta oxidación se realiza mediante peroxidasas que abundan en la célula tiroidea. El producto intermedio de la peroxidación del yoduro, es decir, la forma activa puede ser el ion yodinio (I^+) o un radical libre de yodo. El peróxido de hidrógeno necesario para oxidar el yoduro deriva de la autooxidación de enzimas flavínicas que actúan como oxidasas-NADH y oxidasas-NADPH, por lo que su génesis se halla asociada a las transferencias de electrones derivadas de diversas oxidaciones en las mitocondrias de la célula tiroidea; las peroxidasas se encuentran en la membrana celular.

Posteriormente se acoplan dos radicales de DIT para formar un radical tetrayodotironilo propio de la T_4 que estará formado por dos anillos diyodados unidos por un enlace éter, con pérdida de un radical de alanina; un radical MIT se puede unir a otro DIT para formar el radical triyodotironilo propio de la T_3. Las síntesis de yodotironinas mediante la reacción de acoplamiento requieren condiciones oxidativas en las que interviene una peroxidasa, quizá la misma que actúa en la oxidación inicial del yoduro, aunque existen algunas diferencias de tipo fisiológico entre ambas reacciones; por ejemplo, la reacción de acoplamiento suele ser más sensible a determinados factores que la reacción de yodación de los radicales tirosilo.

1.3. Liberación y regulación

Los radicales triyodotironilo y tetrayodotironilo permanecen anclados en la molécula de tiroglobulina, que constituye así un depósito de gran capacidad de hormonas tiroideas. La liberación de éstas en su forma libre, es decir, como T_3 y T_4, exige un proceso previo de proteólisis que se lleva a cabo en la propia célula folicular. Los estímulos apropiados (p. ej., la TSH) provocan la formación de seudópodos con endocitosis de coloide, formación de vesículas, fusión de éstas con lisosomas y formación de «fagolisosomas», en los cuales se encuentran las proteasas; es en éstos donde se produce la hidrólisis de tiroglobulina mediante la cual las peptidasas liberan T_3 y T_4, que pasan a la circulación, y MIT y DIT que permanecen dentro de la célula y sufren procesos de deshalogenación para que el yodo vuelva a ser utilizado. La hidrólisis es facilitada por la reducción de enlaces disulfuro de la tiroglobulina; esta reducción es provocada por una transhidrogenasa que utiliza glutatión reducido (GSH), el cual, a su vez, se forma a partir del glutatión oxidado mediante la acción de la glutatión reductasa dependiente de NADPH.

Todo el proceso de síntesis y liberación se encuentra regulado por diversos factores, de los que la TSH y el propio yodo son los más importantes. Como se explica en el capítulo 49 (apartado IV), la TSH estimula el transporte activo de yoduro, la actividad peroxidásica que interviene en la halogenación del radical tirosilo y en el acoplamiento, la actividad proteásica que libera T_3 y T_4 e, incluso, la deshalogenación de MIT y DIT en la célula tiroidea. El yodo controla, por una parte, el siste-

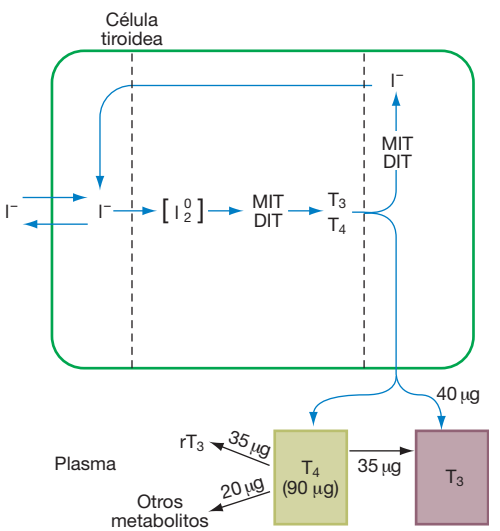


Figura 53-3. Procesos de captación de transporte de yodo y síntesis, liberación y metabolización de hormonas tiroideas. DIT: diyodotirosito; MIT: monoyodotirosito.

ma de transporte activo, de forma que su velocidad de transporte y su sensibilidad a la TSH varían inversamente con la concentración glandular de yodo orgánico, y, por la otra, el exceso de yodo frena los procesos de proteólisis y de liberación de hormonas tiroideas. No se conoce exactamente el mecanismo por el que actúa el yodo: se sabe que inhibe la estimulación de la adenilil ciclasa tiroidea producida por la TSH o por las inmunoglobulinas estimuladoras de la enfermedad de Graves y que la yodación creciente de la tiroglobulina (la cual aumenta cuando el ambiente de yodo es elevado) la hace más resistente a la hidrólisis de las proteasas.

La T_4 se produce exclusivamente en el tiroides (80-100 µg/día) y se considera una prohormona, mientras que la T_3 es la hormona biológicamente activa. Contrariamente a la T_4, tan sólo el 20% de la T_3 se debe a secreción directa del tiroides. El 80% restante se produce en tejidos extratiroideos por monodesyodación de la T_4. Aproximadamente, el 40% de la T_4 secretada se desyoda a T_3 en el hígado y el riñón, mediante la 5′-desyodasa de tipo I, una proteína que contiene selenio. La necesidad de que esta enzima contenga selenio cisteína como parte esencial de la unidad catalítica es la responsable de que el paso de T_4 a T_3 pueda verse alterado en las situaciones de deficiencia de selenio en la dieta. Esta enzima es inhibida por el fármaco antitiroideo propiltiouracilo (v. apartado II). En la hipófisis, en el sistema nervioso central (SNC) y en el tejido adiposo pardo existe además la 5′-desyodasa de tipo II, que es responsable de la conversión local de T_4 a T_3 en determinados tejidos (50% en la hipófisis y 80% en el SNC). Estas desyodasas se llaman también desyodasas del anillo externo (porque tienen capacidad para retirar el I tanto de la posición 3′ como de la 5′; fig. 53-1) y se diferencian, aparte su localización, en que la desyodasa de tipo II no contiene selenio, no es inhibida por el propiltiouracilo y tiene una alta afinidad por la T_4.

2. Transporte y metabolismo

Las hormonas tiroideas T_4 y T_3 se encuentran en el plasma unidas a diversas proteínas. El 60% de la T_4 circulante está unida a una inter-α-globulina fijadora de tiroxina (TBG), que es una glucoproteína; el 30% está unido a una prealbúmina (TBPA) y el 5%, a la albúmina; sólo el 0,03% de T_4 está en forma libre. La T_3 no tiene afinidad por la TBPA y se fija a la TBG, aunque con menor afinidad que la T_4; se encuentra el 0,3-0,5% en forma libre.

La enorme extensión de la fracción unida a proteínas la dota de cualidades de órgano de depósito, mostrando un equilibrio con la fracción libre, que es la forma activa.

Son varios los factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos que pueden interferir en la unión a proteínas y que, indirectamente, podrían alterar la actividad tiroidea (tabla 53-1); pero si los procesos de aclaramiento y regulación son normales, entran en juego mecanismos de compensación que equilibran el incremento o disminución en la unión a proteínas sin que se modifique la concentración de T_4 libre ni su velocidad de acceso y acción en los tejidos.

El depósito extratiroideo de T_4 es de 800-1.000 µg y en su mayor parte es extracelular. La velocidad de recambio de la T_4 es del 10% diario, por lo que, en ausencia de secreción, el organismo dispone de T_4 en cantidades apreciables durante varias semanas (su semivida en la circulación es de unos 7-8 días en las personas eutiroideas; esta semivida se alarga en el hipotiroidismo y se acorta en el hipertiroidismo). La baja velocidad de recambio de la T_4 se debe básicamente a la intensa fijación de esta hormona a sus proteínas transportadoras.

La tasa de producción diaria total de T_3 es de 30-45 µg. El depósito extratiroideo de T_3 contiene aproximadamente 50 µg y se localiza, en su mayor parte, intracelularmente. La T_3 se degrada mucho más rápidamente que la T_4, siendo su velocidad de recambio del 50% diario. Por ello, la disminución de la producción de T_3 altera rápidamente su disponibilidad a nivel tisular (su semivida en sangre es de 1 día).

Aproximadamente, el 40% de la T_4 secretada por el tiroides es convertida en un metabolito inactivo, T_3 inversa (rT_3), por la acción de la 5-desyodasa o desyodasa del anillo interno, que elimina el I en posición 5 o 3. La producción diaria de rT_3 es de 30-40 µg, de la que más del 95% es de origen extratiroideo y se aclara de la circulación incluso más rápidamente que la T_3. El 20% restante de T_4 se inactiva mediante: *a)* conjugación con sulfato o glucuronato; *b)* desaminación oxidativa y

Tabla 53-1. Circunstancias que alteran la fijación de T4 a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) (con o sin modificación de los niveles de TBG circulantes)

Aumentan la fijación
Trastornos genéticos: hiperproducción de TBG
Trastornos adquiridos
Hormonales: estados hiperestrogénicos (embarazo, recién nacido, tumores productores de estrógenos, mola hidatiforme o anticonceptivos orales), hipotiroidismo y tamoxifeno
Otros fármacos: perfenazina, opioides, clofibrato y 5-fluorouracilo
Enfermedades no endocrinas: porfiria aguda intermitente, hepatitis vírica aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, carcinoma hepatocelular, mieloma, hipogammaglobulinemia y colagenosis
Reducen la fijación
Trastornos genéticos: deficiencia congénita parcial o total de TBG y síndrome de las glucoproteínas con deficiente glucosilación
Trastornos adquiridos
Hormonales: andrógenos y anabolizantes, glucocorticoides a dosis altas, acromegalia activa, hipertiroidismo y danazol
Fármacos: l-asparraginasa, antiinflamatorios no esteroideos, ácido nicotínico, fenitoína, diazepam, furosemida y sulfonilureas
Enfermedades no endocrinas: enfermedades graves, malnutrición, enteropatía con pérdida de proteínas, galactosemia, síndrome nefrótico y cirrosis hepática

descarboxilación, lo que produce ácido 3,5,3',5'-tetrayodotiroacético (TETRAC), y *c)* rotura del enlace éter, con formación de mono y diyodotirosina. La T_3 y la rT_3 pueden sufrir desyodaciones sucesivas hasta convertirse en monoyodotironinas y en tironina, pueden conjugarse con sulfato o glucuronato, pueden convertirse en los correspondientes ácidos triyodotiroacéticos (TRIAC) y sufrir rotura del enlace éter.

3. Mecanismo de acción

Ya que las hormonas tiroideas son lipófilas, se consideraba que su entrada en las células se producía por difusión pasiva, pero en realidad entran a través de transportadores específicos, de los que el mejor conocido es el MCT8 (monocarboxylate transporter 8). La acción de la T_3 se produce básicamente mediante receptores nucleares. Estos receptores tienen una afinidad 10 veces menor por la T_4, de manera que *in vivo* los receptores están ocupados casi exclusivamente por T_3. Casi toda la T_3 presente en hígado, riñón, músculo y miocardio procede de la T_3 circulante, mientras que en la hipófisis y en el SNC procede en gran parte de la conversión local de T_4 a T_3 (5'-desyodasa de tipo II). Por lo tanto, los tejidos periféricos dependen básicamente de la T_3 circulante, mientras que la hipófisis y el SNC responden tanto a la T_3 como a la T_4. La T_3, tras interactuar con receptores nucleares específicos, hace que éstos se unan al ácido desoxirribonucleico (ADN) en las regiones reguladoras de diversos genes (elementos de respuesta de las hormonas tiroideas) y modifiquen la expresión de estos genes (positiva o negativamente). Se conoce un buen número de genes regulados por la T_3 y probablemente quedan bastantes por identificar (tabla 53-2). La hipótesis de que las hormonas tiroideas podrían actuar por receptores mitocondriales no tiene fundamento en la actualidad.

Los receptores de la T_3 se unen al ADN como monómeros, homodímeros o heterodímeros con otras proteínas nucleares (proteínas accesorias del receptor de las hormonas tiroideas), como los receptores X del ácido 9-*cis* retinoico o el factor de transcripción COUP. Existen dos genes que codifican receptores para la T_3, denominados α y β, que se localizan en los cromosomas 17 y 3, respectivamente. Estos receptores son los homólogos celulares del oncogén vírico v-*erb*-A y forman parte de la superfamilia de los receptores nucleares de los estrógenos, progesterona, glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, vitamina D, ácido retinoico y de los receptores activados por los agentes inductores de proliferación de las peroxisomas (v. cap. 3). A diferencia de los receptores de las hormonas esteroideas que se localizan en el citoplasma y sólo se translocan al núcleo cuando entran en contacto con su ligando, los receptores de las hormonas tiroideas se localizan continuamente en el núcleo. El principal producto del gen α es el receptor α_1. Las proteínas α_2 y α_3, productos del procesamiento alternativo del ARNm no fijan T_3. La variante α_2 puede inhibir el enlace de los receptores de la T_3 al ADN. Los productos del gen β son los receptores β_1 y β_2. El ARNm de los receptores α_1 y β_1, y de la proteína α_2 se expresa en la mayoría de los tejidos, mientras que el receptor β_2 se expresa principalmente en el cerebro. El hígado contiene mayoritariamente receptores β y el cerebro receptores α, mientras que el corazón contiene ambos. El grado de expresión de los distintos productos varía no sólo de unos tejidos a otros, sino que también se modifica durante el desarrollo embriológico; así, por ejemplo, el receptor α_1 se expresa de forma muy temprana en el cerebro, incluso antes de que haya hormonas tiroideas. La expresión del receptor β aumenta en el cerebro fetal de forma paralela a la secreción de hormonas tiroideas.

La importancia fisiológica de otros lugares de fijación extranuclear de T_3 (membrana celular, citosqueleto, etc.) es muy dudosa. De todas maneras, algunos efectos de las hormonas tiroideas, como el aumento de actividad de algunas enzimas de los hematíes, al parecer no se explican a través de la acción sobre los receptores nucleares.

Tabla 53-2. Genes regulados por las hormonas tiroideas

Regulación positiva
Hormona de crecimiento (rata)
Somatomamotropina coriónica
Cadena pesada a de la miosina
ATPasa-Ca^2
ATPasa-Na^+/K^+ (ambas subunidades de la enzima)
β_1-adrenoceptor
Proteína básica de la mielina
Proteína PCP2 de las células de Purkinje
Glucoproteína cerebral RC3
Enzima málica
Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
Glucocinasa
Acetil-CoA carboxilasa
HMG-CoA reductasa
Piruvatocinasa
Sintetasa de ácidos grasos
6-Fosfofructo-2 quinasa
6-Fosfogluconato deshidrogenasa
β-ATPasa mitocondrial
Citocromo C-oxidasa
Apolipoproteína A_1
Receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL)
Proteína desacopladora
Transportadores de glucosa (GLUT)
Péptido atrial natriurético
Adrenomedulina
Endotelina
Angiotensinógeno
Fibronectina
Factor de crecimiento de los nervios
Factor de crecimiento epidérmico
Regulación negativa
Subunidad α de la tirotropina (TSH)
Subunidad β de la TSH
Hormona liberadora de tirotropina
Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Cadena pesada β de la miosina
Subunidad β de proteínas G
Molécula de adhesión de las células nerviosas
Receptor β_2 de la T_3
Monooxigenasa α-amidante de peptidilglicina

4. Acciones biológicas

4.1. Acciones metabólicas

El efecto que mejor resume la acción de la hormona tiroidea es el incremento generalizado de la actividad metabólica,

lo que implica un aumento en la utilización de sustratos, de la actividad de enzimas y de la secreción de otras hormonas. Las acciones de la T_3 se aprecian antes que las de la T_4, pero duran menos tiempo.

Los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas son muy variables de unos tejidos a otros. Estas hormonas aumentan marcadamente el consumo de O_2 en el corazón, músculo esquelético, hígado, riñón y aparato gastrointestinal, mientras que el consumo varía muy poco en el cerebro, bazo o gónadas. Esto no quiere decir que el cerebro, por ejemplo, no responda a las hormonas tiroideas; de hecho, tanto su exceso como su defecto producen cambios espectaculares en el funcionamiento cerebral. El aumento de la termogénesis que provocan las hormonas tiroideas no se debe a desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La T_3 aumenta el metabolismo oxidativo mitocondrial (activación de diferentes proteínas mitocondriales), que pone en marcha el consumo de trifosfato de adenosina (ATP) que, a su vez, se produce como consecuencia del aumento de actividad del sistema ATPasa-Na^+/K^+. En el corazón también aumenta la actividad de otras ATPasas.

Afectan también el metabolismo de los principios inmediatos: proteínas, hidratos de carbono y lípidos, pero esta acción no es unívoca, sino que depende de la situación previa de la persona y de la dosis utilizada. Buena parte de su acción general es incrementar la síntesis de proteínas, sean estructurales o enzimáticas, y aun dentro de las enzimas, unas pueden tener un papel anabólico y otras catabólico. El crecimiento en general del individuo requiere la participación conjunta de la hormona de crecimiento, de los factores variados de crecimiento y de la hormona tiroidea. El exceso de actividad tiroidea significa, en cambio, un incremento de gasto energético, que conduce a un equilibrio nitrogenado negativo. En relación con el metabolismo de los hidratos de carbono, existe una sinergia entre las acciones tiroidea y adrenérgica, pero también entre la tiroxina y la insulina, para facilitar la síntesis de glucógeno y la utilización de glucosa en la célula muscular y el adipocito.

En este sentido, la dosis es fundamental: dosis pequeñas aumentan la síntesis de glucógeno en presencia de insulina, mientras que dosis grandes aumentan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Además, las hormonas tiroideas facilitan la absorción intestinal de glucosa y galactosa.

Incrementan el metabolismo lipídico, y afectan más la degradación de los lípidos que su síntesis. Facilitan la lipólisis a través de la activación del sistema adenilil ciclasa, en sinergia con la actividad simpática y con la hormona del crecimiento, el glucagón y los corticoides. Aumentan también la oxidación de ácidos grasos, lo que contribuye a la acción calorígena. Asimismo, estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, quizá como consecuencia de la mayor disponibilidad de sus componentes, y aceleran la salida de los triglicéridos del plasma por activación de la lipoproteína lipasa. Reducen el colesterol plasmático a pesar de que facilitan su síntesis en el hígado, porque estimulan su excreción y su conversión en ácidos biliares, al tiempo que aceleran la velocidad de recambio de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) plasmáticas.

Finalmente, las hormonas tiroideas participan en la síntesis y el mantenimiento del nivel adecuado de algunas vitaminas, y en su transformación en cofactores enzimáticos; tanto la deficiencia como el exceso de actividad hormonal perjudican la acción de estos principios.

4.2. Acciones sobre órganos

Además de contribuir al desarrollo general de todos los órganos y tejidos, conviene destacar algunos hechos diferenciales. La tiroxina fetal e inmediatamente posnatal es imprescindible para el desarrollo de las neuronas y el crecimiento de sus prolongaciones. La deficiencia en la infancia y en el adulto representa una reducción progresiva en la reaccionabilidad del sistema nervioso, tanto en aspectos sensoriomotores como intelectuales.

La marcada interacción entre tiroxina y sistema simpático ha sido analizada a muy diversos niveles. Aunque en el hipertiroidismo los niveles de catecolaminas circulantes son normales o bajos, existen ciertas confluencias sinérgicas entre las acciones tiroidea y simpática que son una potenciación mutua de efectos, pero no se conocen bien todavía los mecanismos responsables; éstos pueden ser en el receptor adrenérgico (p. ej., aumento de su número) o en un nivel posterior, sobre las actividades posreceptor. Destacan particularmente el aumento de la actividad cardíaca (tanto sobre la frecuencia como sobre la contractilidad) y el aumento de ciertas actividades metabólicas, antes comentadas.

5. Preparados hormonales: características e interacciones

Existen tres tipos de preparados: la **levotiroxina,** la **triyodotironina** o **liotironina** y una **combinación** de T_4 y T_3 en proporción 9:1. Pero en el tratamiento habitual del hipotiroidismo se utiliza de forma casi universal la levotiroxina en dosis única diaria, ya que su larga semivida biológica y su conversión periférica en T_3 permiten mantener crónicamente concentraciones plasmáticas estables de T_4 y T_3, incluso aunque el paciente omita alguna dosis de forma esporádica, mientras que la administración oral de T_3 produce variaciones en sus concentraciones plasmáticas y la omisión de una dosis origina amplias oscilaciones. La asociación de T_4 y T_3 no ofrece ninguna ventaja, incluso puede provocar temporalmente niveles suprafisiológicos de T_3, con manifestaciones clínicas, como palpitaciones.

En personas normales se estima que el 60-80% de una dosis oral de T_4 pasa a la circulación general, pero existe una considerable variabilidad inter e intraindividual. La T_4 se absorbe fundamentalmente en el yeyuno proximal y medio. No se ha descrito mala absorción de T_4 en pacientes colectomizados, pero si se destruye la flora intestinal con antibióticos, puede producirse absorción de T_4 en el colon. La absorción no parece que varíe de forma significativa hasta los 70 años; el hipotiroidismo aumenta su absorción. Se absorbe mejor en ayunas que asociada a la comida. Tras ingerir levotiroxina las concentraciones séricas de T_4 alcanzan un pico a las 2-4 h, con un incremento promedio del 10-15% sobre la concentración basal, mientras que la elevación de T_3 es mucho más lenta debido al tiempo que se requiere para convertir la T_4 en T_3.

Reducen la absorción de T_4 determinados alimentos, como las nueces, y las fórmulas pediátricas que contienen soja o semilla de algodón. También reducen su absorción los procesos digestivos en los que se reduce la superficie de absorción (síndrome de intestino corto, esprue, etc.), la cirrosis hepática y la aclorhidria. Algunos pacientes con gastroyeyunostomía pueden presentar un aumento de la absorción de T_4, de causa poco clara. Entre los fármacos que interfieren su absorción se encuentran el carbón activado, el hidróxido de aluminio, la colestiramina y el colestipol, el sulfato y el gluconato ferroso, el propranolol y el sucralfato (su administración debe separarse al menos 4 h de la de T_4 para evitar esta interacción). El fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipotiroidismo primario del adulto. La dosis inicial de levotiroxina debe ser pequeña, pues en el paciente hipotiroideo hay un estado de hipersensibilidad: 25-50 µg/día de T_4. Existe el peligro de provocar insuficiencia cardíaca o coronaria, especialmente en los pacientes de edad avanzada, o con hipotiroidismo de muy larga duración o con cardiopatía previa, por lo que en estos casos se emplean las dosis más bajas y debe vigilarse la respuesta cardíaca y la de la T_4 libre y TSH en sangre al tratamiento. Si aparece angina se debe considerar cirugía coronaria revascularizante, aunque el enfermo no esté todavía eutiroideo. En personas jóvenes o en las que el hipotiroidismo se ha desarrollado rápidamente se puede empezar con 100 µg/día.

El paciente suele notar una mejoría del estado general en 2 semanas, con disminución de peso, pero la recuperación de la anemia, voz ronca y cambios de piel y pelo puede retrasarse meses. La dosis se incrementará en 25 µg cada 3-6 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, que será la más baja con que se obtengan cifras normales de T_4 libre y TSH (0,25-5 mU/L). Las necesidades pueden variar dependiendo de si existe secreción tiroidea residual o no. La determinación de la TSH por métodos más sensibles ha provocado una disminución de la dosis de mantenimiento de T_4 en los últimos años, que en la actualidad se sitúa entre 100 y 150 µg/día en hombres y entre 75 y 100 µg/día en mujeres (media de 1,6 µg de T_4/kg de peso/día). Se debe evitar el hipertiroidismo subclínico (T_4 libre con cifras altas dentro del intervalo normal, con TSH indetectable), por sus desfavorables efectos sobre el sistema cardiovascular y el hueso. Cuando se alcanza la dosis adecuada, es suficiente monitorizar una vez al año los niveles de T_4 y TSH.

b) Hipotiroidismo primario subclínico. Se trata de pacientes asintomáticos con niveles de T_4 libre en intervalos bajos de la normalidad y TSH elevada. Si la TSH es inferior a 10 mU/L, no es necesario tratarlo pero debe establecerse un control periódico de la evolución de los parámetros hormonales. Si la TSH es superior a 10 mU/L, se puede administrar T_4 a dosis crecientes hasta normalizar la TSH, ya que el paciente puede notar mejoría del estado general o de quejas aparentemente inespecíficas, pero debidas al hipotiroidismo. Asimismo, pueden mejorar determinados parámetros biológicos (colesterol en sangre, contractilidad miocárdica, etc.).

c) Hipotiroidismo en el anciano. Los ancianos, en general, tienen una menor producción diaria de T_4 que los jóvenes, por lo que la dosis de mantenimiento puede ser algo más baja.

d) Hipotiroidismo neonatal. Los recién nacidos hipotiroideos requieren dosis de L-tiroxina proporcionalmente mucho más altas que los adultos: dosis inicial de 10-15 µg/kg de peso durante los primeros 6 meses, que se baja posteriormente de acuerdo con las cifras de T_4 libre y TSH.

e) Hipotiroidismo en el embarazo. El embarazo aumenta las necesidades de T_4 por varias razones: paso de T_4 en pequeñas cantidades al feto a través de la placenta, aumento de las proteínas plasmáticas transportadoras, y actividad 5-desyodasa de la placenta, de ahí que a medida que se eleve la TSH se debe aumentar la dosis de T_4. La dosis suele elevarse el 25-50% por encima de la previa al embarazo.

f) Hipotiroidismo de origen hipotalámico o hipofisario. Las necesidades de T_4 suelen ser iguales a las del hipotiroidismo primario, pero antes de administrarla se debe excluir la existencia de un hipocortisolismo, ya que en este caso su administración puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda. En el seguimiento de estos pacientes no sirve la determinación de TSH. Se procurará mantener los niveles de T_4 libre algo por encima de la media de la normalidad.

g) Hipotiroidismo transitorio. Aunque la mayor parte de los pacientes hipotiroideos necesitan T_4 durante toda su vida, debe tenerse en cuenta que determinados tipos de hipotiroidismo pueden corregirse de forma espontánea, por lo que es innecesaria su administración (tiroiditis posparto, tiroiditis subaguda, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo posquirúrgico).

h) Coma mixedematoso. El tratamiento del coma mixedematoso se dirige no sólo a restablecer una función tiroidea normal, sino también a corregir las anomalías ventilatorias, cardiovasculares, termorreguladoras, hidroelectrolíticas e infecciosa que habitualmente lo acompañan, lo que exige su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Se aconseja la administración de 10 µg de T_3 cada 4 h por vía intravenosa hasta que el paciente pueda ser tratado por vía oral, ya que la T_3 atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la T_4 y ésta ha de convertirse en T_3 para hacer sus efectos, por lo que la respuesta a la T_4 por vía intravenosa es más lenta. Si no se dispone de T_3, se puede usar T_4 por vía intravenosa a dosis altas (300-500 µg) en bolo único, seguido de 50-100 µg/día por vía intravenosa hasta que el paciente pueda ingerir por boca.

i) Bocio simple. La administración de 100-150 µg/día de T_4 reduce el tamaño del bocio en un número significativo de pacientes (depende de la duración del bocio y de la duración del tratamiento), aunque al suspender la T_4 el bocio suele volver a aumentar de tamaño. Se suele utilizar en pa-

cientes jóvenes en los que se ha excluido previamente que tengan la TSH suprimida. En cualquier caso debe garantizarse que el paciente ingiere cantidades adecuadas de yodo.

j) Nódulo tiroideo solitario. La T_4 puede disminuir el tamaño del nódulo, pero no se aconseja su uso sin hacer previamente una punción-aspiración del nódulo, ya que es necesario descartar la existencia de un carcinoma tiroideo.

k) Bocio multinodular. La administración de T_4 es de eficacia dudosa y se corre el riesgo de provocar una tirotoxicosis, ya que algunos de los nódulos pueden producir hormonas tiroideas de forma autónoma.

l) Prevención de recurrencia del bocio tras tiroidectomía parcial por bocio. La administración de T_4 puede prevenir la recurrencia del bocio, pero hay casos resistentes.

m) Tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado de origen folicular. En estos pacientes se debe practicar una tiroidectomía total seguida de administración de yodo radiactivo a dosis ablativas, para destruir los restos de tejido tiroideo que puedan existir. Además, se debe administrar T_4 a la menor dosis capaz de colocar las concentraciones de TSH por debajo de 0,05-0,1 mU/L, de manera que es posible que el paciente presente síntomas ligeros de hipertiroidismo. La dosis media se sitúa en torno a 2,7 µg/kg/día.

n) Síndrome eutiroideo del paciente. Estos pacientes, aunque presentan niveles bajos de T_3 por inhibición de la conversión periférica de T_4 a T_3, no mejoran al darles T_3 (de hecho pueden empeorar). La utilización de T_3 en cirugía cardíaca o en donantes de órganos en muerte cerebral tampoco parece justificada.

7. Reacciones adversas

Son las propias de las manifestaciones de hipertiroidismo: sensación de calor, hiperactividad cardíaca, temblor, sudoración, intranquilidad, nerviosismo, debilidad muscular, insomnio y pérdida de peso.

II. FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

1. Características químicas

Si bien son varias las estructuras químicas que han mostrado tener actividad antitiroidea, la que resultó más utilizable en la práctica clínica fue la tiourea, de la que derivan los compuestos **propiltiouracilo, tiamazol** o **metimazol** y **carbimazol** que en el organismo se convierte en tiamazol (fig. 53-4); todos ellos conforman el grupo de las tionamidas.

2. Mecanismos de acción

La acción principal se realiza en el tiroides, donde estos compuestos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas mediante la acción del grupo activo tiocarbamida. Para ello inhiben la incorporación de la forma oxidada del yodo en los residuos tirosilo de la molécula de tiroglobulina. Los fármacos interactúan con las peroxidasas del tiroides cuando el grupo hem de la enzima se encuentra en su forma oxidada, e incluso ellos mismos sirven de sustrato para la enzima, habiéndose producido formas yodadas de fármacos en el tiroides. De forma complementaria, estos compuestos interfieren también en la reacción de acoplamiento entre residuos de yodotirosilo, impidiendo así la formación de yodotironilos; para algunos autores, la inhibición de la reacción de acoplamiento es más sensible a la acción de las tioureas que la reacción de yodación. Lógicamente, existe un período de latencia de varios días entre el comienzo de la administración del fármaco y la manifestación clínica de sus efectos, ya que previamente tiene que agotarse la tiroglobulina almacenada. Este período de latencia puede ser prolongado si previamente se ha administrado abundante yodo o si el bocio es muy grande. Una vez agotada, la respuesta al fármaco depende ya sólo de su velocidad de absorción y acumulación en el tiroides.

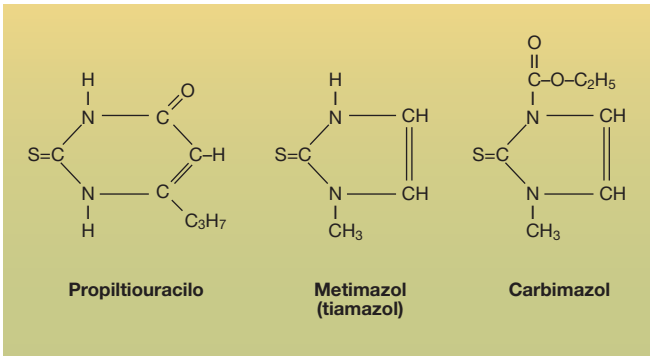


Figura 53-4. Estructuras de fármacos antitiroideos.

Actúan también a nivel periférico. El propiltiouracilo, pero no el tiamazol, inhibe la monodesyodación de la T_4, catalizada por la 5'-desyodasa de tipo I, lo que causa un descenso más rápido de la T_3 sérica. Asimismo, a concentraciones mayores que las requeridas para inhibir la síntesis de tiroxina parece que pueden interferir en la respuesta autoinmunitaria de la enfermedad de Basedow; reducen la infiltración linfocítica en el tiroides e inhiben *in vitro* la respuesta mitogénica y la producción de anticuerpos antitiroideos en cultivos de linfocitos periféricos. De hecho, en el curso del tratamiento descienden los títulos de la inmunoglobulina estimuladora del tiroides que actúa sobre los receptores de la TSH. También modifican la expresión de los antígenos HLA-DR de los tirocitos.

3. Características farmacocinéticas

Tanto el propiltiouracilo como el tiamazol se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que varía entre

el 60 y el 80%; los $t_{máx}$ para ambos compuestos son de 1-2 h. Se concentran en la glándula tiroides, por lo que la duración de la acción no guarda relación con el curso de las concentraciones plasmáticas. Aunque la semivida del propiltiouracilo es de 75 min y la del tiamazol es de 4 a 6 h, 100 mg de propiltiouracilo llegan a inhibir el 60% de la síntesis durante 7 h, mientras que 10 mg de tiamazol inhiben el 90% de la síntesis durante más de 24 h. En consecuencia, el primero se administra tres veces al día, mientras que basta una sola dosis diaria para el segundo, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. En parte se metabolizan en el hígado y en parte se eliminan por el riñón en forma activa; por eso, las semividas aumentan en caso de insuficiencia hepática o renal.

Aunque ambos productos atraviesan la barrera placentaria, con el consiguiente riesgo sobre la función tiroidea del feto, el paso del propiltiouracilo es la cuarta parte del tiamazol; esto se debe a que se halla más ligado a proteínas y está más ionizado a pH 7,4. Puesto que, además, el propiltiouracilo es unas 10 veces menos potente que el tiamazol, resulta más recomendable su uso en la embarazada. Los mismos conceptos son aplicables al paso de la leche materna, por lo que el propiltiouracilo puede administrarse a las madres que dan de mamar sin que se haya apreciado afectación en el lactante.

4. Reacciones adversas

La reacción más frecuente es la leucopenia, benigna y pasajera, que aparece en el 12% de los adultos y el 25% de los niños y que no requiere la suspensión de la medicación, ni es el pródromo de una agranulocitosis. Pueden aparecer erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, artralgias, que exigen cambiar de preparado aunque existe sensibilidad cruzada hasta en el 50% de los casos. La agranulocitosis se produce tanto con el propiltiouracilo como con el tiamazol; suele aparecer en los primeros 3 meses de administración, de forma repentina, y se trata de una reacción autoinmunológica con anticuerpos antigranulocitos; es preciso interrumpir la medicación y no administrar otro preparado porque existe sensibilidad cruzada. Quizá la agranulocitosis sea más frecuente con dosis altas de tiamazol que con dosis bajas de dicho producto o con dosis convencionales de propiltiouracilo; se ha calculado en Cataluña un riesgo de aparición de agranulocitosis por tiamazol de 99 casos por millón de prescripciones. En el seguimiento de los pacientes no es necesario hacer recuentos leucocitarios, aunque se les debe advertir de que avisen a su médico si presentan una infección (p. ej., faringitis) o fiebre.

Reacciones mucho más esporádicas son: hepatitis tóxica de carácter también inmunológico, vasculitis y síndromes de tipo lupus, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico y pérdida del gusto (con tiamazol), hipoprotrombinemia (con propiltiouracilo).

La sobredosificación produce, lógicamente, hipotiroidismo y aumento reversible del tamaño del tiroides al elevar la TSH (bocio causado por tionamidas).

5. Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo debido a la enfermedad de Basedow, particularmente en niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas, y en el hipertiroidismo debido al bocio nodular tóxico, como medio de controlar la actividad tiroidea en espera de la intervención quirúrgica o del tratamiento con yodo radiactivo. En cambio, no están indicados en el hipertiroidismo de la tiroiditis subaguda o linfocítica, porque se debe a la liberación y no a la hiperproducción de hormonas tiroideas. En cualquier caso, la terapia tiene otras alternativas válidas, como el yodo radiactivo o la exéresis quirúrgica, a las que se puede recurrir desde el principio o cuando fallen los antitiroideos.

En principio, cualquier fármaco es útil; el propiltiouracilo, que no está comercializado en España, tiene la ventaja de que inhibe la transformación de T_4 en T_3 en los tejidos, y el inconveniente de que hay que administrarlo tres veces al día. La dosis de propiltiouracilo se inicia con 75-100 mg cada 8 h, aunque se puede llegar a los 1.000-1.200 mg/día. Las dosis de tiamazol y carbimazol son de 30 mg/día en una o dos dosis.

En la *enfermedad de Basedow*, la mejoría tarda varios días en aparecer, a veces varias semanas; en general se recomienda mantener la medicación durante 1 año como mínimo. Para mantener las hormonas tiroideas en cifras normales existen dos pautas: mantener dosis altas de antitiroideos y añadir T_4, o disminuir las dosis de antitiroideos hasta alcanzar la dosis mínima que consigue cifras normales. Este método es más engorroso. Se ha sugerido que la asociación de T_4 con antitiroideos disminuye la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH y la frecuencia de recidivas, al disminuir la presentación de antígenos a los linfocitos, aunque éste es un tema controvertido. La determinación de T_4 libre sirve para realizar los correspondientes ajustes en el tratamiento. En cambio, no es útil medir TSH en los tres primeros meses del tratamiento, ya que la hipófisis tarda en recuperarse del exceso de T_3 a que ha estado sometida. Al suspender la medicación, alrededor del 50% de los pacientes mantienen un funcionamiento normal del tiroides durante largos períodos de tiempo; en el resto, la enfermedad recidiva en el primer año posterior al tratamiento, lo que implica la necesidad de recurrir a una terapia ablativa del tiroides (yodo radiactivo o cirugía), una vez que se hayan normalizado las cifras de T_4 libre. La recidiva ocurre más frecuentemente a los 3-6 meses de suspendido el tratamiento.

En la *crisis* o *tormenta tiroidea* se debe atender al complejo cuadro sintomático pluriorgánico (fiebre, depleción hidroelectrolítica y factor desencadenante). En cuanto a la utilización de tionamidas, se recomienda el propiltiouracilo, a la dosis inicial de 300-400 mg, seguidos de 200 mg cada 4 h. La coadministración de yodo (v. más adelante) se iniciará 1-2 h después de haber administrado el antitiroideo. Se administrará, además, propranolol por vía oral, 20-40 mg/6 h, o por vía intravenosa 2 a 5 mg cada 6-8 h, junto con 50 mg de cortisol por vía intravenosa cada 6-8 h.

En la mujer embarazada se emplea propiltiouracilo, a la dosis de 100-150 mg cada 8 h, que se va reduciendo según la evolución hasta 50-75 mg cada 8 h. Se debe evitar el hipotiroidismo, por los posibles efectos indeseables sobre el feto. No se aconseja el carbimazol porque puede producir aplasia cutánea en el feto.

Se ha sugerido que el propiltiouracilo (300 mg/día) reduce la mortalidad en la *hepatopatía etílica*. Se precisan más datos antes de recomendar su uso.

III. YODO

1. Necesidades fisiológicas

El yodo es un nutriente esencial que ha de ingerirse en cantidades adecuadas para prevenir los *trastornos por déficit de yodo*. El yodo contenido en los alimentos y en el agua se encuentra predominantemente en forma de yoduro y su biodisponibilidad es muy alta, pero su contenido puede variar mucho de unas zonas geológicas a otras. La ración dietética recomendada de yodo oscila entre 90 µg/día en los niños de menos de 6 años y 200 µg/día en las mujeres embarazadas y lactantes. La deficiencia de yodo durante el desarrollo cerebral puede ocasionar daño cerebral irreversible y discapacidad intelectual, por lo que es particularmente importante garantizar un adecuado aporte de yodo a la mujer embarazada o lactante y a los niños.

La yodación universal de la sal, es decir, la fortificación de toda la sal para consumo humano y animal, incluyendo la sal utilizada por la industria de la alimentación, es una forma eficaz de evitar el déficit de yodo. Se trata de consumir sal yodada, pero no aumentar el consumo de sal, que aumenta el riesgo de hipertensión. En España, por ley, la sal yodada contiene 60 mg de yodo por kg de sal o 60 ppm, que suministra suficiente yodo con un consumo de sal superior a 3 g/día, pero su consumo no es universal. Teniendo en cuenta el déficit de yodo en diversas zonas España, se aconseja a las mujeres embarazadas y lactantes la ingesta de un comprimido de 200 µg de yodo al día en forma de yoduro potásico.

2. Yoduros

2.1. Acciones y mecanismo de acción

El yoduro se comporta como un agente que inhibe de manera inmediata la actividad del tiroides. Reduce la vascularidad y endurece la consistencia de la glándula, disminuye el tamaño de las células y frena la respuesta a la TSH. A nivel intracelular, el yodo interfiere en varios procesos: la captación activa de su propio ion, la formación de yodotirosina y yodotironina (efecto de Wolff-Chaikoff) y los mecanismos de endocitosis de coloide y liberación de hormonas. Este último mecanismo es el responsable de su acción inmediata, inhibiendo la respuesta a estímulos liberadores como a la TSH y al AMPc. Sin embargo, la acción del yoduro no es permanente, sino que aparecen otros fenómenos de escape que restan eficacia al producto y obligan a tomar otras medidas; incluso, la situación posterior se caracteriza por el incremento de la actividad tiroidea.

2.2. Reacciones adversas

Las reacciones agudas por hipersensibilidad pueden aparecer de forma inmediata o varias horas después de haber administrado el yoduro. Pueden producirse angioedema, edema de glotis, hemorragias cutáneas, enfermedad del suero, púrpura trombocitopénica y periarteritis nudosa. La intoxicación crónica o yodismo guarda relación con la dosis. Aparecen alteraciones del gusto, quemazón de la mucosa oral, aumento de salivación, coriza, estornudos, irritación de los ojos con inflamación de párpados, cefalea, hiperactividad de glándulas en la mucosa traqueobronquial, inflamación de glándulas salivales, lesiones variadas en la piel e irritación gástrica. Los síntomas desaparecen al suspender el tratamiento.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

Los yoduros a dosis farmacológicas se emplean como preparación de la intervención quirúrgica y para frenar la crisis hipertiroidea junto con el propranolol y los fármacos antitiroideos. Conviene administrar el yodo después de iniciar el tratamiento con el antitiroideo, para no restar eficacia a la acción de este fármaco. Se administra en forma de **solución de Lugol,** que contiene el 5% de yodo y el 10% de yoduro potásico; el yodo es reducido a yoduro en el intestino; esta solución contiene 8 mg de yoduro por gota. Existen también la solución saturada de **yoduro potásico,** que contiene 50 mg de yoduro por gota, y una solución de **yoduro sódico** para vía intravenosa (1-2 g en 10 mL). La dosis más recomendable es de 50-150 mg/día en gotas de solución de Lugol, por vía oral, aunque suelen administrarse hasta 500 mg/día. No se debe administrar el yodo durante más de 1 o 2 semanas para evitar fenómenos de escape y de reactivación tiroidea.

3. Yodo radiactivo

Se emplea el ^{131}I, que tiene una semivida de 8 días. Se administra por vía oral y se concentra en el tiroides, donde emite sus radiaciones X y partículas β desde el coloide al que se ha incorporado. De este modo lesiona las células tiroideas de forma prácticamente exclusiva.

Se utiliza principalmente en el tratamiento del hipertiroidismo, en dosis relacionada con el grado de captación, el tamaño y el peso de la glándula; a pesar de ello, el resultado final es variable pudiendo resultar la dosis escasa o excesiva. La dosis más recomendada varía entre 80 y 150 µCi por gramo de peso calculado del tiroides, pero a veces suele ser

necesaria una dosis mayor, sobre todo en ciertos casos de bocio multinodular o de adenomas tóxicos. En tanto no se consigue la acción antitiroidea, se debe controlar al paciente con propranolol y/o fármacos antitiroideos.

El hipotiroidismo resultante de una dosis excesiva puede aparecer a las pocas semanas o varios meses después del tratamiento, por lo que se debe mantener la vigilancia durante un tiempo suficientemente prolongado; ésta es la principal desventaja del tratamiento, ya que su frecuencia es relativamente alta a pesar de los cálculos previos realizados y tanto más alta cuantos más años transcurren desde la administración; por eso no se indica el yodo radiactivo en el hipertiroidismo infantil. En la mujer embarazada está contraindicado porque su acumulación en el tiroides fetal provocará hipotiroidismo irreversible en el feto.

No se ha demostrado que el yodo radiactivo aumente la incidencia de leucemias o de otros cánceres; de hecho, el riesgo de cáncer de tiroides es menor que en pacientes tratados con antitiroideos.

IV. OTROS FÁRMACOS

1. Bloqueantes β-adrenérgicos

Antagonizan con intensidad variable algunas de las manifestaciones de la tirotoxicosis en las que interviene la hiperactividad simpática, por lo que producen una mejoría de determinados síntomas. Reducen el temblor, la ansiedad, la retracción palpebral, la debilidad muscular, las palpitaciones, la frecuencia cardíaca, la sudoración excesiva y la excreción de calcio; sin embargo, no modifican los trastornos cardíacos independientes de la actividad adrenérgica (p. ej., la contractilidad miocárdica), el metabolismo basal, la secreción del tiroides o el bocio. Tienen la ventaja de que su acción es rápida, aunque se trata de una medicación estrictamente sintomática y parcial. El **propranolol** y otros bloqueadores interfieren en el paso de T_4 a T_3, pero su utilidad clínica en el hipertiroidismo es independiente de este efecto. Se emplean en las fases iniciales del tratamiento en todos los pacientes, hasta que las tioureas hagan su efecto. Se utilizan solos, sin tioureas, en algunas situaciones de hipertiroidismo transitorio (tiroiditis subaguda, hipertiroidismo neonatal leve de los hijos de madres con enfermedad de Basedow). Se utiliza sobre todo el propranolol 40-80 mg cada 6-8 h. También han demostrado su utilidad el **nadolol** (80 mg/día) o el **atenolol** (50-100 mg/día) en dosis única. En cuanto a sus complicaciones y contraindicaciones, véase el capítulo 17.

2. Dexametasona

Sirve para producir un rápido alivio de la crisis tiroidea a la dosis de 2 mg cada 6 h, inhibiendo la secreción glandular de la T_4 y su conversión en T_3. La administración conjunta de dexametasona, yoduros y propiltiouracilo a un paciente con tirotoxicosis grave consigue una reducción muy rápida de la T_3 plasmática, normalizándola en 24-48 h.

3. Derivados yodados

La amiodarona y los contrastes yodados utilizados en radiodiagnóstico (ácido iopanoico, ipodato sódico) también inhiben la conversión de T_4 en T_3. De hecho, el ipodato puede ser un buen coadyuvante en el tratamiento del hipertiroidismo cuando interesa reducir los niveles de T_3. Además, el yodo liberado al metabolizarse estos compuestos bloquea la liberación de hormonas del tiroides. La amiodarona, además, antagoniza los efectos de la T_3 a nivel nuclear.

4. Carbonato de litio

El litio inhibe la secreción de hormonas tiroideas, a dosis de entre 600 y 900 mg/día, sin afectar a la captación de yodo. Debe administrarse como coadyuvante en el tratamiento, vigilando que los niveles de litio se mantengan dentro del intervalo terapéutico (0,5-1,2 mEq/L), ya que concentraciones más elevadas ocasionarán reacciones adversas (v. cap. 32).

5. Diltiazem

Se ha comprobado que este antagonista del Ca^{2+} (v. cap. 37) produce una mejoría clínica en los pacientes hipertiroideos, similar a la obtenida con los bloqueantes β-adrenérgicos. La dosis es de 60 mg, cuatro veces al día, por vía oral. Es posible que consigan inhibir parcialmente los efectos periféricos de las hormonas tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson GW, Mariash CN, Oppenheimer JH. Molecular actions of thyroid hormone. En: Braverman LE, Utiger UD, editors. Werner and Ingbar's The thyroid. 8.ª ed. Nueva York: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.

Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Rey FF, Escobar GM. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. Trends Endocr Metab. 2007;18:338-43.

Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med. 1994;331:847-53.

Choe W, Hays MT. Absorption of oral thyroxine. Endocrinologist. 1995;5: 222-8.

Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med. 1994; 330:1731-8.

Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. Ann Intern Med. 1994;121:281-8.

Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med. 1993;119:492-502.

Nordin H, Galloe AM, Ladefoged SD, Badskjaer J. The effects of propranolol and verapamil on hyperthyroid heart symptoms and function, assessed by systolic time intervals. Acta Endocrinol. 1993;128:297-300.

Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. Thyroid hormone treatment: when and what? J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:2873-83.

Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone dependent brain development. Endocr Rev. 1997;18:462-75.
Oppenheimer JH, Schwartz HL, Strait KA. Thyroid hormone action 1994: the plot thickens. Eur J Endocrinol. 1994;130:15-24.
Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. Endocr Rev. 1993;14:401-23.
Toft AD. Thyroxine therapy. N Engl J Med. 1994;331:174-80.
Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. BMJ. 1996;313:539-44.
Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. Endocrinologist. 1994;4:391-9.

54 Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón

J.C. Flórez, J. Freijanes y J. Flórez

I. PLANTEAMIENTO GENERAL

Se denomina diabetes mellitus (DM) a un conjunto de síndromes caracterizados por la presencia de hiperglucemia crónica a la que en general se asocian, en grado variable, un conjunto de complicaciones vasculares y sistémicas. Son enfermedades frecuentes, de prevalencia creciente en todos los países, que conllevan alta morbimortalidad. En los países en que se ha estudiado, es la enfermedad que consume más recursos sanitarios.

Se presenta agrupada en varios síndromes. En el tipo 1, antiguamente denominada juvenil o dependiente de insulina (DM de tipo 1), se aprecia en el momento del diagnóstico la virtual desaparición de las células β del páncreas encargadas de producir insulina, debido a un proceso autoinmune (tipo 1 autoinmune) o, si éste no es apreciado, tipo 1 idiopático. Comprende el 10% de los casos de diabetes. Por lo general, suele aparecer antes de los 30 años, pero puede manifestarse a cualquier edad (diabetes autoinmune latente en el adulto, LADA). No está asociada a la obesidad. Biológicamente se caracteriza por insulinopenia, que determina el cuadro clínico y su tratamiento.

El grupo de síndromes de tipo 2 es mucho más frecuente (hacia el 80-90% de todos los casos de diabetes) y, en general, de aparición más tardía, suele asociarse a la obesidad y previamente fue denominada diabetes no dependiente de insulina (DM de tipo 2). En este grupo de síndromes, el páncreas segrega cantidades muy variables de insulina, de forma que su concentración plasmática puede ser normal o incluso superior a la normal, pero relativamente insuficiente para mantener niveles normales de glucemia. Esto indica que en el tipo 2 puede existir una resistencia a la acción de la insulina, es decir, una excesiva producción hepática de glucosa y una deficiente utilización periférica a pesar de la presencia de la insulina, por lo que se puede hablar de una deficiencia relativa en la secreción pancreática de la hormona.

La resistencia a la insulina constituye el denominador común de un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por obesidad centrípeta con elevada relación cintura/cadera, hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial y, a menudo, hiperuricemia, esteatosis hepática y alteración de la trombólisis. Este síndrome plurimetabólico (síndrome metabólico X) es un claro predisponente a la aterosclerosis temprana y a la cardiopatía isquémica.

El tercer grupo está constituido por la diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas o asociada a síndromes congénitos, endocrinopatías, etc. Se presenta a veces una diabetes constitucional que suele ser reversible. La tolerancia anormal a la glucosa con valores glucémicos intermedios entre los normales y los diabéticos se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes y puede exigir también una intervención terapéutica.

Un caso especial lo constituye la diabetes gestacional, que ocurre en mujeres con cierta predisposición a la intolerancia a la glucosa, la cual es exacerbada por el embarazo. La placenta secreta el lactógeno placentario humano, una hormona que contribuye a la resistencia progresiva a la insulina asociada a la gestación.

Finalmente, diversas mutaciones en seis genes específicos causan la diabetes monogénica tipo MODY (siglas inglesas de la diabetes juvenil de inicio adulto), caracterizada por un patrón de transmisión autosómica dominante en al menos tres generaciones, inicio temprano (habitualmente antes de los 25 años) y no dependencia de la insulina. Recientemente se han descrito otros síndromes de diabetes neonatal causada por mutaciones en los genes que codifican a dos moléculas involucradas en la detección de la glucosa en las células β del páncreas, el receptor de las sulfonilureas SUR1 y el canal de K^+ sensible a ATP (K_{ATP}) de la subfamilia de Kir6.2 (v. cap. 3, apartado I, A, 3.2).

Aunque un capítulo de este ámbito no dé lugar a una disquisición detallada sobre los factores genéticos que contribuyen a la patogénesis de la diabetes, los recientes estudios de asociación del genoma completo ilustran nuevos mecanismos fisiopatológicos y posibles abordajes para la intervención terapéutica. Asimismo, se espera que la caracterización de la arquitectura genética de la enfermedad sirva para identificar a personas con mayor riesgo de contraerla y más proclives a beneficiarse de estrategias preventivas.

Independientemente de los factores etiológicos responsables de la aparición de la diabetes, existe un desequilibrio entre las acciones contrapuestas de la insulina, por un lado, y del glucagón, catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento y otros factores, por el otro.

Derivados de éstas y otras alteraciones fisiopatológicas surgen numerosos trastornos bioquímicos debidos a: *a)* la incapacidad de las células de distintos órganos para disponer de sustratos energéticos y otras sustancias, y *b)* la elevación de las concentraciones sanguíneas de tales sustratos (de las cuales la más fácil de detectar es la hiperglucemia) capaces de provocar alteraciones funcionales y estructurales observables en todo el organismo. La hiperglucemia, por sí misma, ocasiona lesiones en los endotelios vasculares y es lesiva para la propia célula β del islote pancreático en que se produce insulina, y puede ser la responsable en parte de la progresiva incapacidad de estas cé-

lulas para segregar insulina: glucotoxicidad. Otro tanto ocurre con la lipotoxicidad, en relación con elevadas concentraciones de ácidos grasos libres. Estas alteraciones son muy complejas. Es únicamente por la disponibilidad y facilidad de la medición de la glucosa plasmática por lo que convertimos a la hiperglucemia en sinónimo de diabetes.

La terapia de la diabetes se centra en tres objetivos íntimamente relacionados: *a)* mejorar la utilización celular de la glucosa y otros nutrientes (aminoácidos, glicerol, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, etc.); *b)* normalizar al máximo posible los niveles de glucemia y otras alteraciones, sin perturbar de manera notable el estilo de vida del paciente, y *c)* prevenir, como consecuencia, un buen número de graves complicaciones, tanto microvasculares como macrovasculares: retinopatía, nefropatía, neuropatía, lesiones cutáneas y, sobre todo, la aterosclerosis de diversas localizaciones. El tratamiento actual del diabético exige un abordaje múltiple, dirigido no sólo a ajustar en lo posible los valores de glucemia de forma permanente, sino a prevenir y a tratar la constelación de alteraciones metabólicas antes señaladas, así como las complicaciones que surgen en el desarrollo de la enfermedad. La diabetes continúa siendo una importante causa que contribuye al desarrollo de ceguera, fallo renal, infarto de miocardio e ictus cerebral, así como a la práctica de amputaciones.

Este tratamiento se basa en la realización de ejercicio físico adecuado a cada caso, en la dieta ajustada a las necesidades vitales de cada persona, en la insulina y en los diversos fármacos disponibles que, por uno u otro mecanismo, consiguen reducir los valores de glucemia. A ello hay que añadir las acciones terapéuticas dirigidas a prevenir o tratar la obesidad, a reducir la enfermedad vascular con sus múltiples manifestaciones sistémicas, a aliviar el dolor neuropático, la disfunción sexual, etc. Entre estas intervenciones, el cese del consumo de tabaco en cuanto se establece el diagnóstico de diabetes mantiene singular preeminencia.

II. INSULINA

1. Origen y características químicas

La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos (5,8 kD) sintetizado por las células β del páncreas. Consta de dos cadenas, la A, con 21 aminoácidos, y la B, con 30, unidas entre sí por dos puentes disulfuro (fig. 54-1); la cadena A tiene, además, otro puente disulfuro entre sus aminoácidos 6 y 11. Ambas cadenas provienen de un precursor, la proinsulina, en el que las cadenas A y B están conectadas entre sí por dos pares de aminoácidos básicos y por otro péptido, el C, que une la terminación carboxi del péptido B con la terminación amino del A.

La proinsulina, a su vez, deriva de la preproinsulina, un péptido de 11,5 kD cuyo gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11. La transcripción del gen de proinsulina es dependiente de glucosa. La célula β es, junto con las células hepáticas, única en poseer un mecanismo sensor de glucosa consistente en la acción combinada de una isoforma específica del transportador de glucosa GLUT2 y una hexocinasa, la glucocinasa. La proinsulina es procesada inicialmente en el aparato de Golgi y almacenada en gránulos de secreción, donde es hidrolizada mediante la acción de convertasas, PC1 y PC2, a insulina y péptido C, que son cosecretados en cantidades equimolares. También se segrega pequeñas cantidades de proinsulina cuyas acciones biológicas son mal conocidas; también es conocida de manera insuficiente la actividad del péptido C. La insulina es almacenada en los gránulos formando cristales en los que están unidos dos átomos de cinc con seis moléculas de insulina. La exocitosis, mediante la cual la insulina sale de los gránulos de secreción, es también un proceso dependiente de la glucosa.

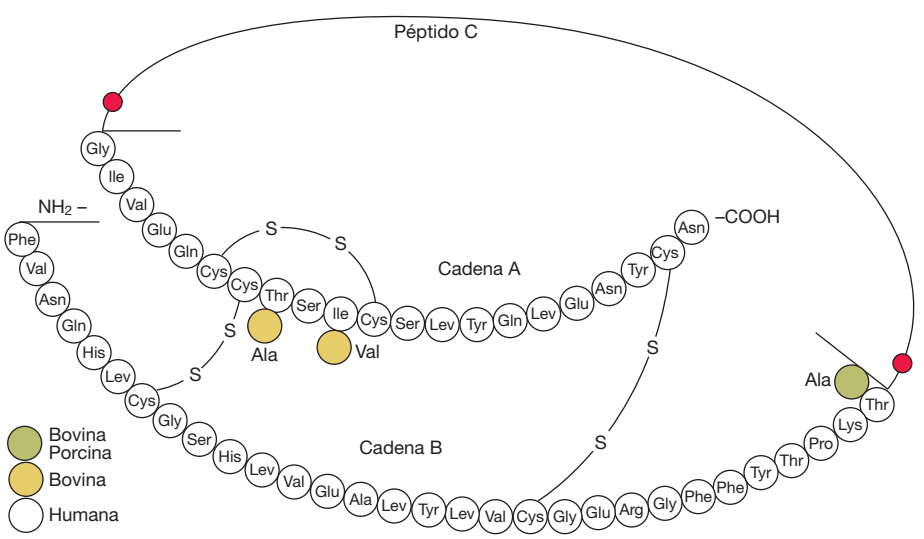


Figura 54-1. Esquema de la insulina; el péptido C está representado por la línea continua a partir de los dos puntos rojos.

2. Liberación de insulina y su regulación

La liberación de insulina en el páncreas está sometida a múltiples factores de regulación, químicos, nerviosos y hormonales, pero, como es lógico, son las modificaciones de los principales sustratos energéticos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos) los que inducen modificaciones inmediatas en la respuesta. La secreción de insulina es continua, en forma de pulsos frecuentes, incluso durante el ayuno. Después de una comida se libera insulina en forma de un elevado pico secretor (primera fase), seguido de una segunda fase secretora de menor amplitud y mayor duración. La primera fase falta a menudo en la diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa. Desde el páncreas, la insulina es vertida a la vena porta y al hígado, uno de sus principales órganos diana. De uno a dos tercios de la insulina captada por el hígado no aparece en la sangre suprahepática; en cambio, el péptido C, cosecretado en forma equimolecular con la insulina, no es degradado en el hígado. Un individuo sano no obeso secreta de 18 a 40 U de insulina al día, la mitad de las cuales aproximadamente en los períodos postabsortivos.

La concentración de insulina en el plasma sufre considerables fluctuaciones a lo largo del día en intervalos cortos de tiempo, es decir, se convierte en un modelo de homeostasia aguda que asegura la disponibilidad de los sustratos energéticos para desarrollar los principales procesos anabólicos. Esto contrasta con la estabilidad observada en los factores de crecimiento de tipo insulina (IGF) descritos en el capítulo 49, apartado III, A, 3, los cuales, aunque derivados evolutivamente de un gen común con el de la insulina, son movilizados por sistemas de regulación muy diferentes.

El factor clave en el proceso de secreción de insulina es la existencia de unos canales específicos de K^+ que son activados por trifosfato de adenosina (ATP) o por el aumento de la relación ATP/ADP (v. cap. 3, apartado I, A, 1.3) (fig. 54-2).

Habitualmente, a las concentraciones usuales de ATP, estos canales están abiertos y contribuyen de forma sustancial a mantener el potencial de membrana en reposo de las células β. Cuando el nivel de glucosa aumenta en el líquido que baña a la célula, fundamentalmente entre 3 y 10 mmol/L, la glucosa penetra en la célula, a través del transportador GLUT2 y es metabolizada a glucosa-6-fosfato por la glucocinasa, cuyo gen es regulado por la insulina. La glucosa-6-fosfato entra así en procesos de glucólisis o del ciclo de Krebs, que terminan aumentando el nivel intracelular de ATP o la relación ATP/ADP. Este aumento inhibe el canal de K^+ sensible a ATP (K_{ATP}) de la subfamilia de Kir6.2 (v. cap. 3, apartado I, A, 1.3) (fig. 54-2). La inhibición de la salida de K^+ induce despolarización de un área de la superficie de la célula, lo que activa los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de tipo L de la membrana celular, penetra Ca^{2+} que se une a la calmodulina y desencadena los clásicos procesos dependientes de Ca^{2+} (activación de fosfolipasa A_2, formación de IP_3 y diacilglicerol, etc.) que determinan la liberación de insulina. La glucosa en altas concentraciones sensibiliza la célula de manera que facilita una mayor secreción de insulina provocada por otros estímulos. Cuanto mayor sea el número de moléculas de glucosa transportadas al interior de la célula β, mayor será la superficie celular despolarizada y el número de canales de calcio activados, y mayor la cantidad de insulina segregada.

Pero el aumento de Ca^{2+} puede producirse por la activación de otros sistemas de transducción mediados por diversos mediadores que participan en los mecanismos de regulación de la secreción de insulina. El glucagón y el péptido inhibidor gastrointestinal estimulan la adenilil ciclasa (proteína G_s), incrementan el AMPc y éste activa los canales de Ca^{2+}; en cambio, la somatostatina y la estimulación α_2-adrenérgica in-

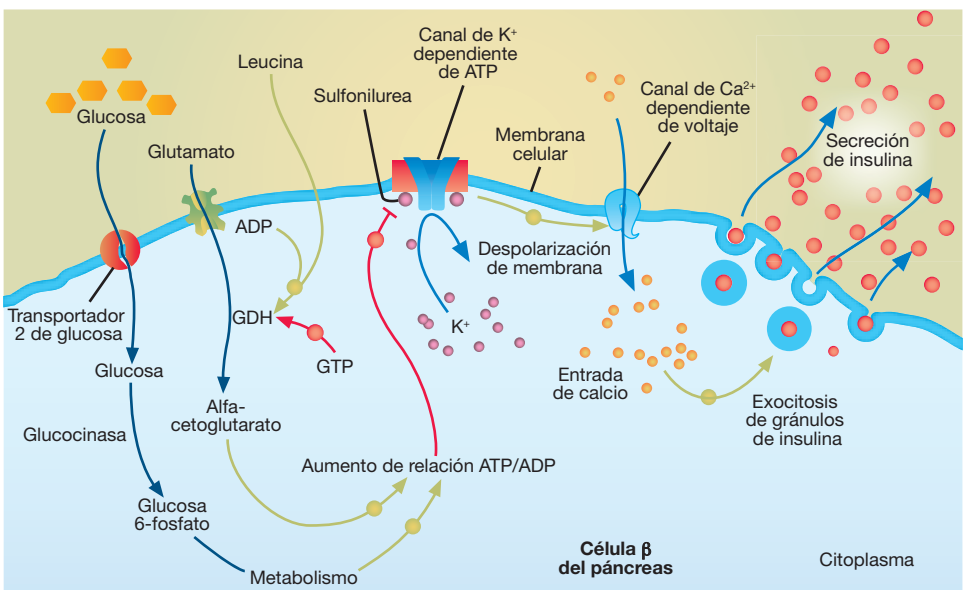


Figura 54-2. Mecanismo de la secreción de la insulina en las células β del páncreas y de la acción de las sulfonilureas.

hiben la adenilil ciclasa (proteína G_i) y reducen la secreción de insulina de forma que los antagonistas α_2 la aumentan mientras que los antagonistas β la disminuyen. La acetilcolina y la colecistocinina activan el canal de Ca^{2+} por mecanismos mediados por otras proteínas G. Finalmente, es posible que los mismos canales de K^+ dependientes de ATP puedan ser abiertos por sistemas que requieren proteínas G, como quizá sea el caso de la somatostatina y la bombesina.

Cobran particular interés las relaciones, en parte de tipo paracrino, que existen entre las hormonas del páncreas: la insulina (células β), el glucagón (células α) y la somatostatina (células ∂). El glucagón estimula la secreción de insulina y de somatostatina, mientras que la somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón. El flujo sanguíneo circula en el islote desde las células β hacia las α y ∂; de este modo, la somatostatina ha de pasar por la circulación general para poder llegar a las células α y β; en cambio, la insulina puede desempeñar cierto papel paracrino y estimular la secreción de glucagón y polipéptido pancreático.

3. Receptor insulínico y mecanismo de acción

La insulina se fija a receptores específicos de membrana situados en las células sensibles a la insulina. Estos receptores pertenecen al grupo de los *receptores con actividad tirosincinasa* descritos en el capítulo 3 sobre los que actúan diversos factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento de insulina (IGF).

El receptor insulínico es una proteína que consta de dos subunidades proteicas, la α y la β, cuyos pesos moleculares son 135 y 90 kD, respectivamente; ambas subunidades derivan de una proteína común cuyo gen es codificado en el brazo corto del cromosoma 19. Ambas unidades están duplicadas y en proporciones iguales, unidas por puentes disulfuro. La insulina se fija selectivamente a la subunidad α; como consecuencia de esta fijación, se forma un complejo homodimérico entre dos receptores idénticos y la subunidad β se autofosforila. En preparaciones de receptores insulínicos aislados, la fosforilación ocurre exclusivamente en los residuos de tirosina, mientras que en células intactas se aprecia también en los aminoácidos serina y treonina.

El receptor insulínico, además de autofosforilarse, fosforila a otras proteínas citosólicas llamadas sustratos del receptor insulínico (IRS) en sus residuos de tirosina (figura 54-3); estos productos posteriormen-

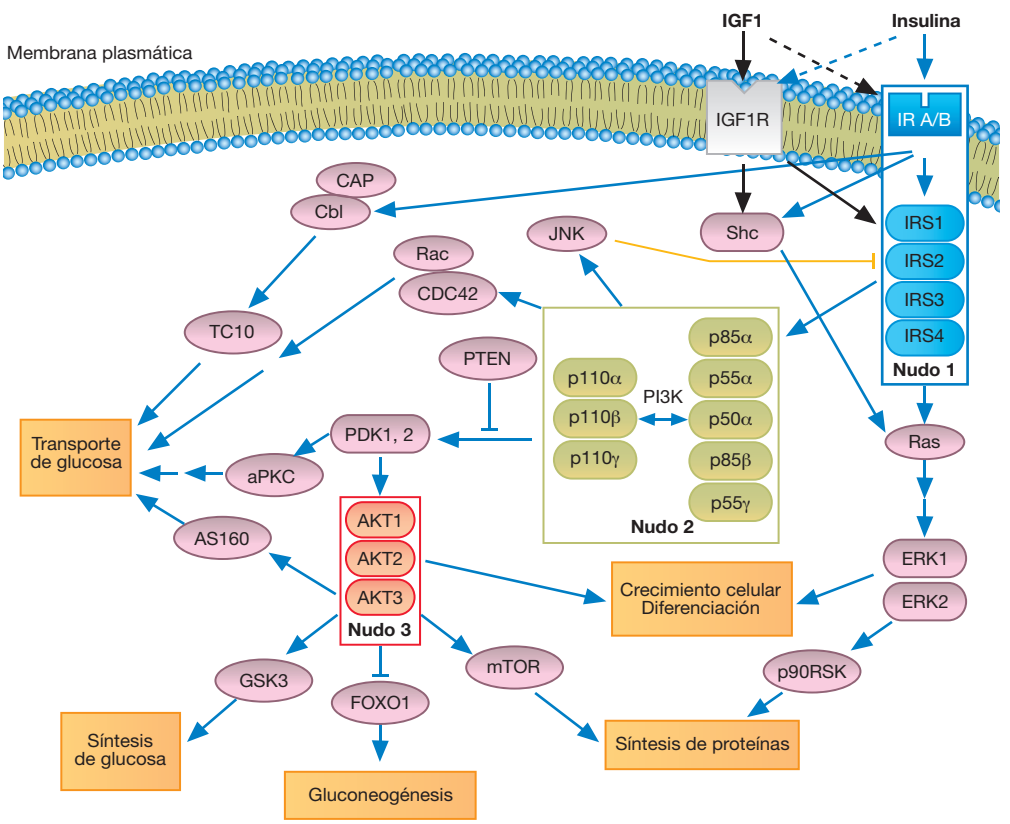


Figura 54-3. La estimulación del receptor de insulina (IR) y del receptor del factor 1 de crecimiento insulínico (IGF-1R) activa una extensa red de vías de señalización en las que destacan tres «nudos» de comunicación entre las diversas vías. El 1 está formado por los sustratos de IR (IRS1 a IRS4) que son fosforilados en sus residuos tirosina; el 2 está formado por la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) con sus diversas subunidades reguladoras y catalíticas; el 3 está formado por las tres isoformas AKT/proteincinasa B. Diversas unidades proteicas actúan como efectoras o moduladoras de estos nudos de comunicación. De la interacción en las vías de esta red nacen los principales efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa, la síntesis de glucosa, la neoglucogénesis, la síntesis de proteínas, el crecimiento celular y la diferenciación celular. (Adaptado de Taniguchi et al., 2006.)

te se fijarán a dominios SH2 de otras proteínas (p. ej., GRB2) y éstas a la proteína Sos hasta conseguir la activación de Ras y la cascada de cinasas descritas en el capítulo 3 (apartado III, 2.1) (fig. 54-3).

La acción celular de la insulina es *pleiotrópica,* es decir, se manifiesta en forma de un conjunto de acciones celulares que involucran muy diversas funciones con una determinada secuencia temporal. En los primeros segundos tras la fijación de la insulina a su receptor se producen los fenómenos de autofosforilación y activación de la tirosincinasa que forma parte constitutiva del receptor. En cuestión de minutos se aprecian la activación del transporte de hexosas (glucosa), la alteración de las actividades de un conjunto de enzimas intracelulares, la modificación en la regulación de genes, la internación del receptor insulínico y su regulación por disminución, y la fosforilación del receptor insulínico por parte de otras cinasas. Todos estos efectos no requieren la síntesis de nuevas proteínas. Finalmente, si se mantiene el contacto con la insulina, aparecen las acciones tardías: la transcripción de genes diana, la inducción de la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), proteínas y lípidos, la influencia sobre el crecimiento celular, la regulación a la baja del receptor insulínico, etc. (fig. 54-3).

La *activación del transporte* de hexosas provocada por la insulina en las células musculares y en los adipocitos (pero no en las neuronas) se debe a la redistribución intracelular de moléculas transportadoras. La fijación de la insulina a su receptor promueve la activación del transportador GLUT1 de la membrana plasmática y la movilización en forma de exocitosis de vesículas endosómicas cuyas membranas están cargadas de moléculas de transportador GLUT4, de forma que quedan expuestas en la membrana plasmática, donde además son activadas por la insulina y producen la captación de la glucosa extracelular. De este modo, hay un gran incremento de moléculas transportadoras de glucosa, al igual que de su actividad.

El transporte de glucosa en el cerebro no es dependiente de insulina. Esto permite que, aun en presencia de bajas concentraciones de insulina, como las que existen en el ayuno, pueda asegurarse la captación cerebral de glucosa, el único carburante metabólico del cerebro en condiciones normales.

La *acción metabólica* es independiente de la anterior. Representa en gran parte la activación intracelular de procesos de desfosforilación y fosforilación enzimáticas que se deben a la activación de cinasas (fosforilantes) y fosfatasas (desfosforilantes) provocadas por la activación inicial de la proteína tirosincinasa. La desfosforilación de la glucógeno sintetasa y pirúvico deshidrogenasa, provocada por las correspondientes fosfatasas, implica la activación de estas enzimas, con lo cual se favorecen de forma respectiva, la síntesis de glucógeno y la de acetil-CoA, con la consiguiente síntesis de ácidos grasos. Igualmente se activa la glucólisis y se inhibe la gluconeogénesis, todo lo cual conduce a la utilización de la glucosa y el descenso de sus concentraciones plasmáticas.

La insulina, a la larga, tiene la capacidad de provocar la síntesis de ADN y ejercer funciones propias de un factor de crecimiento. Esto lo hace tras activación de su receptor específico o el de los factores de crecimiento de tipo insulina (IGF) (fig. 54-3). Para ello es necesario que su acción se traduzca en una acción en el núcleo, lo cual se consigue a partir de la activación de la proteína Ras y de la sucesiva cascada de cinasas, hasta que la MAP-cinasa penetra en el núcleo, fosforila el TCF y éste se asocia a la SRF, tal y como se explica en el capítulo 3. En esta acción anabólica tiene un importante papel el incremento que causa en la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas.

4. Efectos fisiofarmacológicos

Aunque el efecto más visible de la insulina es la reducción de la glucemia, su influencia real es la de promover el almacenamiento de las fuentes energéticas (glucosa y lípidos) y su utilización en las correspondientes células especializadas. Es, pues, un factor anabólico de primera clase que actúa en algunos sistemas sinérgicamente con los IGF, como se explica en el capítulo 49 (v. fig. 49-5).

4.1. En el hígado

Favorece la actividad de la glucógeno sintetasa, estimulando la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa. Inhibe la conversión de ácidos grasos y aminoácidos en cetoácidos y la de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis). A la larga, provoca la actividad de las enzimas piruvatocinasa, fosfofructocinasa y glucocinasa, que son glucolíticas, mientras que inhibe las enzimas gluconeogénicas: piruvato carboxilasa, fosfoenolpirúvico carboxicinasa, fructosa disfosfatasa y glucosa-6 fosfatasa. Su acción en el hígado es, pues, fundamentalmente opuesta a la que produce el AMPc; pero la insulina no modifica los niveles basales de AMPc, sino que suprime el aumento de AMPc producido por otras hormonas (glucagón y adrenalina) y, como se ha indicado, reduce la sensibilidad de la proteincinasa dependiente de AMPc a la estimulación por AMPc (tabla 54-1).

4.2. En el músculo

Acelera el transporte de glucosa al interior de la célula por activación del sistema transportador, induce la glucógeno sintetasa e inhibe la fosforilasa. Al mismo tiempo, estimula el transporte de algunos aminoácidos al interior de la célula y promueve la actividad ribosómica para sintetizar proteínas (tabla 54-1).

4.3. En el tejido adiposo

Favorece el depósito de grasa en el tejido adiposo. Para ello, reduce la lipólisis intracelular mediante la inhibición de la lipasa intracelular; favorece el transporte de glucosa a las células para generar glicerofosfato, necesario para la esterificación de ácidos grasos y formación de triglicéridos, y activa la lipoproteína lipasa del plasma que, al hidrolizar los tri-

Tabla 54-1. Efectos de la insulina en sus células diana

Metabolismo	Célula hepática	Célula tejido adiposo	Célula muscular
Carbohidratos	↓ Gluconeogénesis ↓ Glucogenólisis ↑ Glucólisis ↑ Glucogénesis	↑ Captación de glucosa ↑ Síntesis de glicerol	↑ Captación de glucosa ↑ Glucólisis ↑ Glucogénesis
Grasa	↑ Lipogénesis ↓ Lipólisis	↑ Síntesis de triglicéridos ↑ Síntesis de ácidos grasos ↓ Lipólisis	—
Proteínas	↓ Catabolismo proteico	—	↑ Captación de aminoácidos ↑ Síntesis de proteínas

glicéridos de las lipoproteínas plasmáticas, proporciona ácidos grasos para su ulterior esterificación dentro de las células. La disponibilidad de ácidos grasos está aumentada, además, por la estimulación de la conversión del piruvato en acetil-CoA (tabla 54-1).

4.4. Otros efectos

En el cerebro existen receptores insulínicos de características similares a las de los situados en órganos periféricos; están distribuidos de manera heterogénea y con predominio en el prosencéfalo y en el sistema límbico-hipotálamo. No participan en funciones de transporte de glucosa, pero es posible que actúen, por una parte, modulando ciertas funciones neuronales de crecimiento, diferenciación y actividad neuronal y, por la otra, regulando funciones relacionadas con la homeostasia nutricional y metabólica del individuo. La insulina, además, favorece el transporte de K^+ en las células; en el riñón favorece la reabsorción de Na^+ y en las gónadas favorece la esteroidogénesis (p. ej., la síntesis de testosterona en el ovario).

5. Tipos y formas de insulina

La insulina se obtiene por tecnología recombinante a partir de plásmidos ADN inyectados en *Escherichia coli* o en levaduras. Los genes de las cadenas A y B van unidos cada uno y de forma independiente a un gen de β-galactosidasa; los plásmidos son insertados en la bacteria o levadura que producen las correspondientes proteínas que después son procesadas convenientemente hasta originar la denominada *insulina humana biosintética* que alcanza una pureza del 100%, ya que no contiene proinsulina, péptido C ni otros péptidos. Las mismas técnicas recombinantes se utilizan para la obtención de nuevos análogos con objetivos terapéuticos.

La insulina nativa se caracteriza por actuar rápidamente y durante un espacio de tiempo corto. Su semivida de eliminación plasmática es de 2-5 min, aunque la acción biológica se prolonga mucho más tiempo. El jugo gástrico hidroliza la cadena polipeptídica de la insulina, por lo que es necesario administrarla por vía parenteral. Se prepara en solución cristalina que puede ser inyectada por cualquier vía, incluida la intravenosa. Para retrasar su absorción y prolongar su acción se han utilizado diversas técnicas: *a)* adicionar cantidades equimolares de protamina, lo que origina la **insulina NPH isofánica;** *b)* obtener cristales de insulina y cinc de diverso tamaño, dependiendo la velocidad de absorción del tamaño de los cristales: **insulinas lentas y ultralentas,** y *c)* combinar fracciones diversas de insulina regular y retardada, con el fin de que el comienzo sea rápido y la duración prolongada: **insulinas bifásicas.** Todas estas modificaciones originan preparados en suspensión que no se pueden administrar por vía intravenosa. En la tabla 54-2 se indican los preparados de insulina disponibles en España de acuerdo con la rapidez de su acción; en general, los de acción más rápida tienen una duración de acción más corta (fig. 54-4).

Recientemente se han introducido análogos de insulina que aparecen en la tabla 54-2. En ellos, la molécula ha sido modificada mediante el cambio de posición de algunos aminoácidos, de forma que se modifica la farmacocinética del preparado con el objetivo de buscar perfiles glucémicos más similares a los fisiológicos. Por ejemplo, la **insulina lispro,** en la que se han invertido los aminoácidos 28 (prolina) y 29 (lisina) de la cadena B; la **insulina aspart,** en que la prolina de la posición 28 de esa misma cadena ha sido sustituida por asparragina; o la **insulina glulisina,** en la que la asparragina en la posición 3 de la cadena B ha sido sustituida por lisina, y la lisina de la posición 29 por glutamato. De esta forma, la insulina inyectada se mantiene en forma de monómero, con lo que la absorción es más rápida que la de la insulina regular que forma hexámeros, de más lenta absorción; además, es el monómero la forma molecular que actúa sobre el receptor de insulina o de IGF-1. También el efecto hipoglucemiante es de más corta duración. Por su rápida acción, se debe prevenir al paciente de que debe comer inmediatamente después de inyectarse.

Se han realizado otras modificaciones en la estructura con objeto de prolongar la absorción o el efecto de la insulina, para imitar la secreción y el efecto de la insulina secretada en ausencia de estímulos alimentarios. Por ejemplo, la **glargina,** en la que se han introducido una molécula de glicocola en lugar de la asparragina de la posición A21 y se han añadido

Tabla 54-2. Preparados de insulina disponibles en España

Insulina	Marca comercial	Comienzo del efecto	Efecto máximo	Duración total	Presentación
A. De acción rápida					
Insulina humana (normal, soluble o regular)	Actrapid (Novo/Nordisk)	0,5 h (SC), 10 min (IV)	1-3 h	8 h (SC), 30-60 min (IV)	Vial 10 mL, pluma 3 mL
	Humulina regular (Lilly)	0,5 h (SC), 10 min (IV)	1-3 h	5-7 h (SC), 60 min (IV)	Vial 10 mL
Insulina Lispro	Humalog (Lilly)	15 min	30-70 min	2-5 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
Insulina Glulisina	Apidra (Aventis)	20 min	1 h	4 h	Pluma 3 mL
Insulina Aspart	Novorapid (Novo/Nordisk)	15 min	40 min	4-6 h	Pluma 3 mL
B. De acción intermedia					
Insulina Lispro protamina	Humalog NPL (Lilly)	1-2 h	6 h	15 h	Pluma 3 mL
Insulina NPH	Humulina NPH (Lilly)	1 h	2-8 h	18-20 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
	Insulatard (Novo/Nordisk)	1,5 h	4-12 h	24 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
C. Mezclas bifásicas					
Normal/NPH 30/70	Humulina 30:70 (Lilly)	0,5 h	1-8 h	24 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
	Mixtard 30 (Novo/Nordisk)	0,5 h	2-8 h	14 h	
Insulina Lispro/NPH 25/75	Humalog MIX 25 (Lilly)	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h	Pluma 3 mL
Insulina Lispro/NPH 50/50	Humalog MIX 50 (Lilly)	0,25 h	0,5-1,2	2-5 h	Pluma 3 mL
Insulina Aspart/NPH 30/70	Novomix (Novo/ Nordisk)	0,5-1,3 h	1-4 h	24 h	Pluma 3 mL
D. De acción lenta					
Insulina Detemir	Levemir (Novo/ Nordisk)	1-2	6-8 h	10-18 h	Pluma 3 mL
Insulina Glargina	Lantus (Aventis)	1 h	5 h	18-24 h	Vial 10 mL, cartucho 3 mL, pluma 3 mL

IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.

dos moléculas de arginina en la posición terminal NH_2 de la cadena B; o la **insulina detemir**, en la que se ha eliminado la treonina en la posición 30 de la cadena B y se le ha añadido una cadena de ácidos grasos de 14 carbonos en la posición 29. Ambos análogos de acción prolongada se pueden administrar una sola vez al día, y su curva farmacocinética esencialmente plana en estado estable ayuda a evitar los episodios hipoglucémicos (fig. 54-4).

La estructura molecular (especie) influye sobre sus propiedades farmacocinéticas. La insulina humana se absorbe más rápidamente que la porcina o vacuna. La absorción está influida, además, por numerosos factores, como son el pH de la preparación, la concentración, el lugar y la profundidad de la inyección, la mayor o menor vasodilatación local, la temperatura y la degradación en el lugar de la inyección, la presencia y características de anticuerpos antiinsulina, etc. La absorción es más rápida en las siguientes condiciones: pH neutro de la preparación, preparación soluble, menor tamaño de los cristales, baja concentración, mayor profundidad de la inyección; es también más rápida en el músculo que en el tejido subcutáneo. En el abdomen el efecto es menos duradero que en la nalga, el muslo o la región deltoidea. La degradación metabólica de la insulina tiene lugar fundamentalmente en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Por tanto, la semivida de la insulina se prolonga en pacientes con insuficiencia renal. Una fracción de la insulina circulante es degradada por los receptores celulares de insulina y una fracción es degradada mediante su internación en distintas células.

Los valores que se suelen indicar sobre período de latencia, efecto máximo y duración total de la acción hipoglucemiante se refieren a los observados después de la inyección subcutánea, comúnmente empleada en clínica (fig. 54-4). Son sólo aproximativos, porque pueden variar en función de la velocidad de absorción, como se ha visto con la intensidad de la hiperglucemia, la contribución de los mecanismos de regulación —variable de un paciente diabético a otro— y el valor de anticuerpos de insulina, ya que éstos tienden a prolongar la semivida de la insulina. La variabilidad en su acción también puede deberse a cambios en el número y las propiedades de los receptores insulínicos, así como en los procesos bioquímicos intracelulares dependientes de la activación del receptor, que modificarán la intensidad y el curso temporal de la respuesta a la insulina. El exceso de corticoides inhibe la liberación de insulina y disminuye la respuesta a ella. La acidosis, ciertos tipos de obesidad y lipodistrofias, así como la comida muy grasa pueden reducir el número o la capacidad de fijación de los receptores insulínicos.

Así pues, es preciso ajustar la dosis a cada paciente en los distintos momentos de su evolución. La administración intravenosa de insulina a la dosis de 0,1 U/kg es suficiente para provocar hipoglucemia en la mayoría de las ocasiones. Por vía subcutánea, la dosis es muy variable; en general oscila entre 0,2 y 1 U/kg/día, frecuentemente más.

6. Reacciones adversas

La principal y más frecuente es la hipoglucemia debida a un exceso, tanto absoluto como relativo, de la insulina administrada. Se entiende por exceso relativo el debido a un

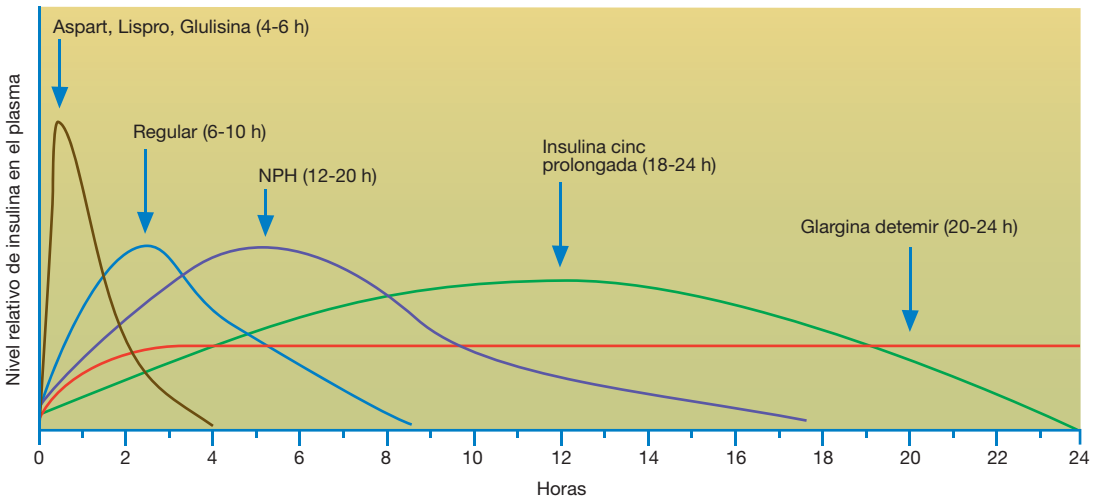


Figura 54-4. Curva de concentraciones plasmáticas de diversas formas de insulina administrada por vía subcutánea en la especie humana.

cambio en los hábitos del paciente que desequilibra la relación entre dosis de insulina y glucemia, previamente establecida; por ejemplo, exceso de ejercicio, retraso en la comida o reducción calórica. Para evitar la hipoglucemia, es preciso educar al diabético sobre las necesidades y acciones de la insulina y alertarlo sobre los síntomas característicos. Con los preparados de acción rápida y corta predominan los síntomas de hiperactividad vegetativa, tanto simpática como parasimpática (sudor, temblor, taquicardia, palpitaciones, náuseas y sensación de hambre), que puede llegar a convulsiones y coma, mientras que con los de acción mantenida predominan los síntomas de afectación del sistema nervioso central (SNC): confusión mental, comportamientos extraños y coma (tabla 54-3). Su tratamiento exige la administración inmediata de glucosa, utilizando la vía más apropiada a la situación y la gravedad del cuadro: oral en caso de mantenimiento de la conciencia, por vía intravenosa (20-50 mL de solución hipertónica de glucosa) en caso de pérdida de conciencia. El glucagón, 1 mg por vía intramuscular, puede ser suficiente para recuperar la conciencia en unos 15 min.

Los preparados de insulina poseen capacidad antigénica que dan origen a dos tipos de reacciones: *alérgicas,* muy infrecuentes debidas antiguamente a contaminantes del preparado (glucagón, proinsulina, somatostatina y productos de degradación de la insulina), y de *resistencia,* por aparición de anticuerpos antiinsulina que pueden ser generados incluso por la insulina humana.

Pueden aparecer reacciones *lipodistróficas* en forma de atrofia o hipertrofia en el tejido celular subcutáneo de los sitios de inyección, pero ya no son corrientes con las modernas insulinas. No es infrecuente que al comienzo del tratamiento aparezca el *edema insulínico,* cuya causa no se ha establecido; es pasajero y carece de significación clínica. La insulina ocasiona vasodilatación.

Se ha invocado la acción lipógena de la insulina en el desarrollo de la aterogénesis, basándose en modelos animales, pero aún no se ha establecido con claridad si la mayor prevalencia de aterosclerosis en pacientes con DM de tipo 2 se debe en parte a la hiperinsulinemia que suele estar presente en fases prolongadas de su evolución o es inducida por fármacos hipoglucemiantes. Esta complicación diabética está igualmente presente en la DM de tipo 1, que no cursa con hiperinsulinemia. En estudios a largo plazo como el UKPDS, el tratamiento más intensivo de pacientes con DM de tipo 2 se asoció a menor impacto de las complicaciones macrovasculares. Finalmente, en una amplia serie de pacientes con insulinomas, algunos de larga duración, no se apreció una mayor frecuencia o gravedad de la aterosclerosis.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Indicaciones

Es obligada la administración de insulina como tratamiento continuado de la DM de tipo 1, la cetoacidosis diabética, el coma hiperosmolar no cetósico en pacientes con DM de tipo 2, la lactacidosis diabética y la diabetes en el embarazo (tanto gestacional como preexistente). Se ha de emplear también la insulina en situaciones especiales de pacientes con DM de tipo 2, como episodios quirúrgicos, infarto agudo de miocardio, infecciones, pancreatitis y otras descompensaciones agudas. También se aplicará en pacientes con DM de tipo 2 sin obesidad cuando la dieta y los fármacos orales adecuadamente administrados no basten para obtener un control metabólico correcto. Se ha apreciado que muchos de los pacientes con fallo «secundario» a las sulfonilureas son, en realidad, pacientes con DM de tipo 1 de lento desarrollo (diabetes autoinmune latente en el adulto, LADA); son insulopénicos y requieren insulina.

7.2. Modo de administración

El objetivo es conseguir un buen control de la diabetes basándose en los siguientes criterios: *a)* energía, bienestar,

Tabla 54-3. Signos y síntomas de hipoglucemia

Adrenérgicos		Neuroglucopénicos
Palpitaciones Sudoración Ansiedad Hambre Temblor	Se presentan episódicamente y duran de minutos a horas	Cefalea Falta de concentración Fatiga Confusión mental Conducta extraña Alucinaciones Amnesia Convulsiones Coma Signos de focalidad Afasia Hemiplejía Trastornos de las facultades intelectuales

fuerza y peso normales; *b)* los valores de glucemia han de ser lo más normales posible: es deseable mantener el nivel de 4-6 mmol/L en ayunas o antes de las comidas, 6-8 mmol/L 1-2 h después de las comidas; *c)* evitar en lo posible episodios hipoglucémicos; *d)* evitar la glucosuria, y *e)* mantener los valores de hemoglobina glicada HbA_{1c} por debajo del 7%. Todas estas metas tienen como objetivo primario mejorar y prolongar la vida del paciente y obtener el mejor bienestar posible, así como evitar complicaciones macro y microvasculares o retrasar su desarrollo.

Antes de iniciar todo tratamiento, el médico debe explicar a su paciente las razones de utilización, establecer los objetivos, advertir de los efectos secundarios, muy particularmente la hipoglucemia, e insistir en la necesidad de ajustar la dosis de forma periódica. Si procede, conviene educar al familiar más allegado (p. ej., los padres, el cónyuge) sobre la dieta más adecuada, la forma de administrar la insulina y qué hacer en casos de posible hipoglucemia.

La dosis total diaria debe ser fraccionada convenientemente en función del tipo de insulina, de la propia dosis, del tipo y la cantidad de alimentos en cada comida y de los datos de control obtenidos previamente, de si el paciente hace o no ejercicio y su intensidad y duración, o de si presenta alguna enfermedad asociada o requiere otros fármacos. En general, requiere frecuentes controles del efecto obtenido porque las oscilaciones de las excursiones glucémicas son muy variables en las personas DM de tipo 1; una determinación esporádica de glucemia o glucosuria no basta para establecer si la pauta terapéutica empleada es la adecuada ni si es necesario introducir cambios en el tipo, la frecuencia o la cantidad de insulina. El parámetro estándar de control es el nivel (%) de HbA_{1c}.

El uso crónico de insulina ha de individualizarse. Puede iniciarse con 0,1 U/kg/día en niños en las primeras semanas y más adelante, seguir con 0,2-0,3 U/kg/día. En general, los adultos requieren 0,2-1 U/kg/día, con reajustes variables y frecuentes, en relación con el grado de control, la frecuencia e intensidad de las hipoglucemias, excesivo aumento de peso, etc. Los requerimientos diarios suelen ser más estables en adultos, especialmente con DM de tipo 2, y en la diabetes gestacional.

Existen múltiples estrategias en la iniciación y mantenimiento de la terapia con insulina. En la diabetes tipo 1, en la que la insulina es de uso obligado y continuo, el patrón que mejor reproduce la curva fisiológica endógena incluye una insulina basal de acción prolongada en combinación con inyecciones de insulina de acción corta antes de cada comida (insulina prandial). Otra estrategia válida, tanto para la diabetes tipo 1 como para la tipo 2, incluye la combinación de insulina NPH y regular a primera hora de la mañana, insulina regular con la comida e insulina NPH con la cena. Para los pacientes con diabetes tipo 2, especialmente al iniciar su tratamiento con insulina, una o dos inyecciones diarias (p. ej., de insulina basal solamente, o quizá bifásica) pueden ser suficientes. Es útil como aproximación general la «regla de los tercios»: dos tercios de la dosis diaria de insulina suele administrarse como insulina basal y un tercio como insulina prandial, y dos tercios de la dosis total se administra por la mañana y un tercio por la noche. Obviamente, estas fracciones variarán dependiendo de los hábitos alimenticios del paciente y de su grado de resistencia a la insulina.

En la cetoacidosis diabética, la insulina debe administrarse inicialmente a altas dosis; con 2-10 U por hora por vía intravenosa se consiguen buenos descensos de glucemia y apreciables descensos de la hiperpotasemia que frecuentemente acompaña, y mejoría de la acidosis. En general resulta adecuada la dosis inicial de 0,1 U/kg, seguida de una similar cada hora, controlándose el efecto con frecuencia y ajustando las cantidades sucesivas. La insulina está diluida en solución salina o glucosalina, pues es indispensable reponer abundantemente los fluidos y electrólitos. Pasado el episodio agudo se administra la insulina por vía subcutánea: se recomienda que la infusión de insulina intravenosa continúe al menos 1-2 h después de la primera administración subcutánea de insulina, para que se mantenga un nivel adecuado y constante de insulina en sangre. Esta pauta sirve para tratar el coma hiperosmolar no cetósico, aunque las dosis necesarias suelen ser mayores, y la lactacidosis.

7.3. Nuevas formas de administración de insulina

Existe el intento permanente de conseguir que el control de la glucemia sea constante durante todo el día, con la esperanza de reducir así algunas de las complicaciones de la diabetes. Son muchos los estudios controlados de hasta 15 años de seguimiento en los que se ha comprobado que la prevalencia y la gravedad de las lesiones angiopáticas son mayores en los grupos de pacientes que tienen niveles más altos de HbA_{1c} y están peor controlados; este impacto se reduce cuando se consigue un mejor control metabólico. Para ello se han diseñado dispositivos que permitan una infusión intravenosa o subcutánea constante de insulina, cuya velocidad se ajusta en función de los valores de glucemia alcanzados. La glucemia puede medirse por los métodos habituales (control de circuito abierto), y en función de los resultados, ajustar externamente la dosis, o bien puede medirse por un sistema interno (circuito cerrado) que ajusta automáticamente la velocidad de infusión de insulina de acuerdo con el nivel.

Para mejorar los métodos de administración se están desarrollando nuevos sistemas que puedan alcanzar a una mayor proporción de la población afectada.

Bombas implantables. Son dispositivos que permiten la inyección continua de cantidades muy pequeñas de insulina o sus análogos, en general en el tejido celular subcutáneo. Estas microcantidades se absorben de forma más completa y mucho más predecible-mente que los relativamente grandes volúmenes de la insulina inyectada de manera convencional. En general se asocian a episodios de hipoglucemia menos frecuentes y más leves, y en muchos casos a un mejor grado de control metabólico. En el ensayo DCCT, los pacientes con bomba, como grupo, obtuvieron un nivel de HbA_{1c}

0,2% menor que los que utilizaron múltiples inyecciones diarias, dentro del grupo de control intensivo. Su uso requiere un alto grado de educación específica y de atención por el propio paciente y el equipo terapéutico.

Jet-inyectores que introducen la insulina a alta presión por vía subcutánea; no utilizan aguja. La acción de la insulina es más rápida.

«Plumas» de insulina con agujas desechables que inyectan la cantidad seleccionada del preparado mediante un breve impulso. Han desplazado casi totalmente a las antiguas jeringas, a las que superan por su facilidad de manejo y precisión, y se han convertido en el modo habitual de administración de insulina para la gran mayoría de los pacientes.

Insulina intrapulmonar. La insulina vehiculizada en aerosoles de pequeño tamaño puede ser administrada mediante dispositivos de nebulización que permiten su uso, por ejemplo, inmediatamente antes de las comidas. La aparición en sangre es más rápida que la observada con inyecciones subcutáneas. Su biodisponibilidad varía entre el 8 y el 25%. Su acción comienza a los 10 min y puede durar hasta los 90. En varios estudios los perfiles glucémicos son similares a los obtenidos con insulina en inyección subcutánea, con menor incidencia de hipoglucemia. Exige cierto entrenamiento, ya que en la llegada al epitelio pulmonar influye mucho la intensidad del flujo pulmonar, así como la velocidad y profundidad de la respiración. La potencia de algunos dispositivos hace que las partículas de aerosol choquen con la pared posterior de la faringe y no lleguen bien a los pulmones. El tamaño de los dispositivos de impulsión ha sido hasta ahora un problema. Este modo de administración ha sido bien aceptado entre los sujetos que lo han usado en distintos ensayos, y se percibe como un modo de administración de insulina que podría obviar muchos de los inconvenientes de la administración subcutánea. No obstante, se ha de tener en cuenta que no sustituye a la insulina de acción prolongada (basal), que la experiencia clínica con esta formulación es relativamente reciente, y que algunos estudios han detectado un empeoramiento reversible de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en pruebas de función pulmonar. Por ello, está contraindicada en pacientes con patologías pulmonares. Aunque supondría una alternativa atractiva para pacientes que presenten fobia a las inyecciones, su poco éxito comercial ha motivado la suspensión de producción y ventas.

III. FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Existen varios tipos de moléculas que facilitan o estimulan la secreción de insulina como consecuencia de su interacción con los canales de potasio dependientes de ATP descritos anteriormente (fig. 54-2). Estos canales están constituidos por cuatro subunidades Kir6.2, que forman el canal, y cuatro unidades que regulan su estado de actividad, SUR1, con las que pueden interactuar moléculas de sulfonilureas en un sitio probablemente diferente al sitio específico de unión del ATP. A la misma subunidad SUR1 pueden unirse moléculas de derivados de la meglitinida, semejantes en su estructura molecular a la porción no sulfonilureica de la glibenclamida, y moléculas de una nueva clase de compuestos que son derivados de la fenilalanina. Estas moléculas tienen distintos grados de afinidad por el receptor, de permanencia en su fijación al receptor, de su disociación, etc., lo que explica las diferencias en la intensidad y duración de los efectos farmacológicos.

A. SULFONILUREAS

1. Características químicas

Son derivados de las sulfamidas, en los cuales la estructura sulfonilurea constituye el grupo esencial de la actividad hipoglucemiante (fig. 54-5). Diversas sustituciones en el anillo bencénico y en el grupo urea han originado compuestos cuya potencia y propiedades farmacocinéticas difieren notablemente.

2. Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Es preciso distinguir entre la acción a corto y a largo plazo. A corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada en las células β del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. Para ello, actúan con gran afinidad sobre los sitios de unión del dominio transmembrana 12 a 17 en la subunidad SUR1 de los canales de K^+ dependientes de ATP, a los que se une la tolbutamida. A los sitios del dominio 1 a 5 se uniría la meglitinida, que forma parte de la molécula de glibenclamida. Esta doble unión posiblemente explique la alta afinidad de la glibenclamida, y su potencia y la prolongada actividad sobre la célula β. La interacción de las sulfonilureas con SUR1 induce cambios en su configuración y en moléculas fijadoras de nucleótidos del Kir6.2. Como consecuencia de esta acción, el canal se cierra y la despolarización causada facilita la secreción de insulina. Para ello es preciso que las células β sean funcionantes. Esta acción liberadora es potenciada por otros estímulos, como el de la propia glucosa, si bien es apreciable incluso en células β que han perdido su sensibilidad a la glucosa.

Los canales K_{ATP} junto con las proteínas reguladoras SUR no son exclusivos de las células β del páncreas, sino que aparecen en varios tejidos: SUR2A en miocitos esqueléticos y cardíacos, SUR2B en células de fibra lisa vasculares y no vasculares, etc.; la glimepirida se une a otras moléculas: SURX.

La consecuencia inmediata y el efecto fundamental es la reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa. En gran medida este descenso se debe a la disminución de la producción hepática de glucosa, al aumentar las cantidades de insulina del páncreas que llegan al hígado. El descenso en los niveles de glucemia disminuye la glucotoxicidad a la que son sensibles las células β del páncreas. El descenso de la glucemia se traduce en la consiguiente mejoría de los síntomas agudos propios de la diabetes. El descenso de la glucemia es proporcional a la potencia, variable de un fármaco a otro, y a la concentración plasmática del producto, pudiendo ocasionar hipoglucemia. Es más

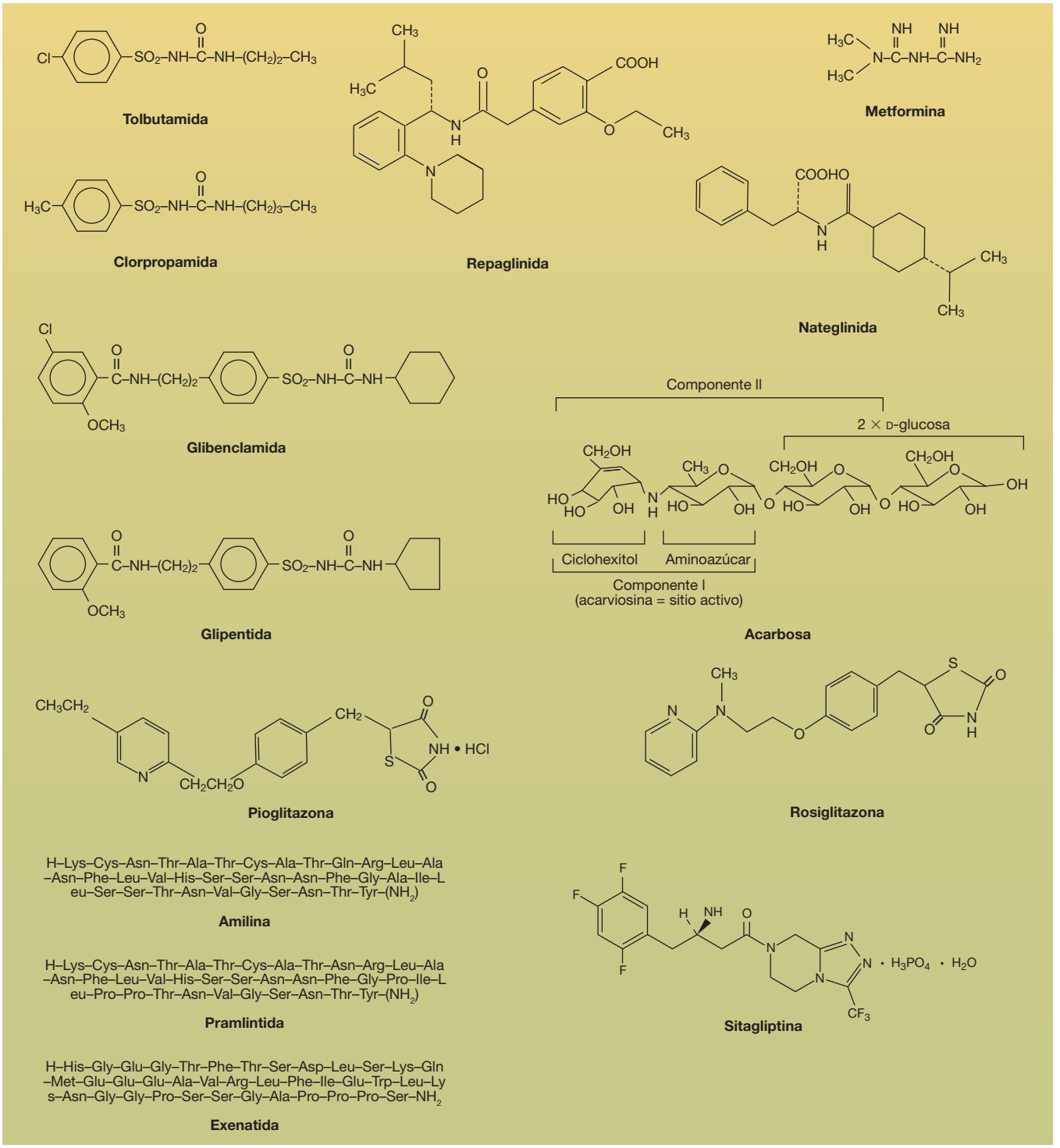


Figura 54-5. Estructura de hipoglucemiantes no insulínicos.

problemática la eficacia hipoglucemiante de las sulfonilureas a largo plazo, la cual depende en gran medida de la capacidad de la célula β de responder a elevadas concentraciones de glucosa.

Las sulfonilureas ejercen acciones adicionales. Por una parte, parece que favorecen la exocitosis de insulina por algún otro mecanismo no dependiente del canal de K^+. Pueden también aumentar la acción hipoglucemiante de la insulina exógena incluso en animales pancrea-

tectomizados y facilitar el transporte de hexosas y la síntesis de glucógeno en células aisladas en cultivo. Se piensa que puede deberse a una acción sobre el receptor insulínico o en algún proceso posterior a su activación. En algunos sistemas se demostró que los hipoglucemiantes orales aumentaban el número de receptores insulínicos, pero hay células en las que potencian la acción insulínica sin que incrementen el número de receptores. Por eso predomina la idea de que su acción mantenida se establece a nivel posreceptor, con lo que aumenta la utilización periférica de glucosa. La glimepirida es probablemente más activa en músculo y tejido adiposo, en los que aumenta la producción de diacilglicerol y la proteincinasa C. Aumentan la expresión de transportadores de glucosa GLUT4, y la translocación de éstos, y de GLUT1, en adipocitos de ratas normales u resistentes a la insulina. Producen activación no dependiente de la insulina del metabolismo del sustrato del receptor de la insulina, IRS.

También parece que reducen a la larga la secreción de glucagón pancreático, pero esto puede ser simplemente el resultado de un mejor funcionamiento de la célula β pancreática. La glibenclamida induce aumento de las concentraciones de leptina.

Aparece un fallo secundario cuando el paciente pierde su capacidad para producir insulina como resultado de la progresiva pérdida de capacidad para segregarla en la evolución natural de la DM de tipo 2, tal vez como resultado de la glucotoxicidad o gluco y lipotoxicidad combinadas, glucosilación del receptor de la sufonilurea, o cualquier otro mecanismo. En muchos casos, pero no en todos, se percibe esta incapacidad de responder a la glucosa, tanto en pacientes tratados con sulfonilureas, como en los no tratados con agentes hipoglucemiantes orales. La presencia de resistencia a la insulina, característica de este tipo de diabetes, como se ha señalado, será un factor sobreañadido que puede acelerar la aparición de un fallo secundario a las sulfonilureas; el más frecuente es la incapacidad de realizar dieta adecuada y la persistencia de la obesidad.

Las sulfonilureas pueden producir efectos no relacionados con la glucemia. La clorpropamida tiene propiedades antidiuréticas e inhibe la alcohol deshidrogenasa, por lo que puede producir reacciones de tipo disulfiram en presencia de alcohol. La gliclazida tiene efectos antitrombóticos, al parecer por reducir la agregación plaquetaria, por lo que podría ser útil en el tratamiento de las microangiopatías diabéticas.

3. Características farmacocinéticas

Se indican en la tabla 54-4. Todas las sulfonilureas se absorben muy bien por vía oral. Se fijan fuertemente a proteínas, entre el 88 y el 99%. Las que, además, presentan un volumen de distribución pequeño (clorpropamida, tolbutamida y glipizida) serán más susceptibles de sufrir interacciones por desplazamiento de proteínas. Se metabolizan en proporción variable; en algunos casos, los metabolitos mantienen cierta actividad hipoglucemiante. La eliminación renal es muy variada, pero en general la insuficiencia renal prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable; la gliquidona, sin embargo, se elimina de manera casi exclusiva por la bilis. Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

4. Reacciones adversas

La más frecuente es la hipoglucemia, que puede ser de intensidad variable, a veces muy intensa e incluso mortal. La duración del episodio es también variable, a veces sostenida, aunque se trate con soluciones de glucosa. La duración de estas hipoglucemias ha sido en muchas ocasiones más prolongada en pacientes tratados con glibenclamida o clorpropamida, tal vez en relación con sus más prolongadas semividas plasmáticas o de activación del receptor; por ello, su empleo ha de ser restringido e incluso evitado en los ancianos, y en los enfermos hepáticos y renales, y deben tenerse en cuenta las interacciones que incrementen la actividad de estos fármacos. La posibilidad de la aparición de hipoglucemia y su anticipación y tratamiento exigen las mismas actitudes educacionales del paciente que en el caso del empleo de insulina. Suelen provocar aumento de peso.

Tabla 54-4. Características farmacocinéticas de las sulfonilureas

Fármaco	Semivida (h)	Fijación a proteínas (%)	Metabolitos	Eliminación renal (% de dosis)	Duración del efecto (h)	Dosis diaria (mg)	Número de dosis/día
Acetohexamida	3,5-11		Activos e inactivos	60	12-18	500-1.500	2
Tolbutamida	4,0-25	95-97	Inactivos	100[a]	6-12	500-3.000	2-3
Tolazamida	7		Inactivos y activos	95	12-18	100-1.000	1-2
Clorpropamida	24-48	88-96	Activos e inactivos	6-60	20-60	100-500	1
Glibenclamida	10-16	99	Inactivos	50	10-24	1,5-20	1-2
Glibornurida	5-12	95	Inactivos	65	12-24	4,0-50	1-2
Gliclazida	12	94	Inactivos	60-70	6-24	80-240	1-2
Glimepirida	9,2	> 99	Activos e inactivos	60	16-24	2-8	1
Glipentida	4	95	Inactivos	60	6-12	2,5-20	2
Glipizida	3-7	92-99	Inactivos	68[a]	6-12	2,5-30	1-2
Gliquidona	1,5	> 90	Inactivos	< 5	6-12	15-20	2-3

[a] Se excretan principalmente como metabolitos inactivos.

En ocasiones producen molestias gastrointestinales ligeras y reacciones de hipersensibilidad de diverso tipo, localizadas o generalizadas, en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). En ocasiones se ha descrito ictericia colestásica por clorpropamida.

La posible toxicidad cardiovascular adjudicada a la tolbutamida por el estudio del UGDP cuando se administra de forma crónica no fue confirmada posteriormente, pero dicho estudio sirvió, al menos, para insistir en la necesidad de ajustar muy bien el tratamiento de cada diabético y de utilizar la dieta y el ejercicio como métodos imprescindibles del tratamiento.

5. Interacciones con fármacos

5.1. Farmacocinéticas

La actividad hipoglucemiante guarda estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas, por lo que las posibles interacciones de otros fármacos con ellas adquieren particular importancia clínica. Muchas de ellas se han observado en relación con la tolbutamida y la clorpropamida y no con otros fármacos del grupo, pero es conveniente tenerlas presentes como actitud preventiva.

Debido a su elevada unión a proteínas pueden ser desplazadas por dosis altas de salicilato, ciertas sulfamidas, las pirazolidindionas y el clofibrato; este desplazamiento produce una elevación pasajera de las concentraciones de sulfonilurea libre, por lo que su repercusión clínica es también corta. Más importancia tiene la inhibición de la biotransformación por parte del dicumarol, el cloranfenicol, las pirazolidindionas y el sulfafenazol, lo que provoca un aumento mantenido de la actividad hipoglucemiante. Igual repercusión tiene la inhibición de la secreción renal, que puede ser producida por salicilatos, probenecida y pirazolidindionas.

La inducción enzimática reducirá la actividad hipoglucemiante; esto es lo que ocurre con la rifampicina, el fenobarbital y el alcohol cuando se ingieren cantidades grandes de forma crónica.

5.2. Farmacodinámicas

Diversos fármacos interfieren en la acción de las sulfonilureas porque actúan sobre distintos aspectos de la regulación de la glucemia. Las tiazidas, la furosemida y el diazóxido inhiben la liberación de la insulina, y los glucocorticoides y los anticonceptivos aumentan la gluconeogénesis, por lo que todos ellos se oponen a la actividad de las sulfonilureas. En cambio, la acción hipoglucemiante puede ser incrementada por los salicilatos, que aumentan la secreción de insulina y favorecen, a dosis elevadas, la glucólisis, y por los β-bloqueantes, que reducen la gluconeogénesis y suprimen la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia. También la ingestión aguda de alcohol puede aumentar la hipoglucemia al inhibir la gluconeogénesis.

B. DERIVADOS DE LA MEGLITINIDA

La meglitinida es la secuencia no sulfonílica de la sulfonilurea glibenclamida; esta fracción es capaz de unirse por su cuenta a la subunidad SUR1 del canal de K^+ dependiente de ATP. De la meglitinida derivan dos análogos: la repaglinida, que es un enantiómero S activo de un derivado del ácido carbamoil-metilbenzoico, y la nateglinida, que es un derivado de la D-fenilalanina (fig. 54-5).

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Al igual que las sulfonilureas, ambos productos se fijan a la subunidad SUR1 del canal de K^+ dependiente de ATP en las células β del páncreas, provocan su cierre, despolarizan la célula, favorecen la entrada de Ca^{2+} y promueven la liberación de insulina. Esta acción, a diferencia de lo que ocurre con las sulfonilureas, es estrictamente dependiente de la presencia de glucosa, ya que en su ausencia no son capaces de actuar. Sin embargo, los sitios de fijación a dicha subunidad y la dinámica de esa asociación son diferentes de los de la sulfonilurea, consiguiendo que la liberación y secreción de insulina estén más finamente ajustadas a los valores de la hiperglucemia posprandial; de este modo puede haber un mejor control de los cambios de los valores de glucemia después de las comidas.

Se han diferenciado al menos tres sitios diferentes de fijación de las sulfonilureas y de la repaglinida; uno de ellos, situado en los dominios 1-5 del receptor SUR, muestra alta afinidad por la repaglinida y baja afinidad por la glibenclamida (3,6 frente a 14,4 nmol/L, respectivamente), lo que se corresponde exactamente con las diferencias de potencia entre ambos fármacos. Mutaciones puntuales realizadas en el sitio de fijación de las sulfonilureas al canal de K^+ suprimen la acción de las sulfonilureas y de la nateglinida pero no la de la repaglinida. Tanto la repaglinida como la nateglinida actúan con mayor rapidez que las sulfonilureas y muestran selectividad por los canales de K^+ dependientes de ATP de las células pancreáticas, frente a las sulfonilureas que también los inhiben en otros tejidos. Por otra parte, la inhibición de la corriente de K^+ inducida por la nateglinida es más breve que la inducida por las sulfonilureas y repaglinida. Esto puede contribuir a que su acción sea más breve. Además, destaca el hecho de que ambas favorecen también en el páncreas la liberación de somatostatina, pero no la de glucagón.

Como consecuencia de todas estas acciones, ambos fármacos son particularmente eficaces para reducir o controlar la hiperglucemia posprandial, uno de los mayores problemas de la DM de tipo 2. Ello repercute en un mejor control de los niveles de glucemia y HbA_{1C} a lo largo del día, incluso si se analizan los valores después del ayuno nocturno. Por otra parte, su mayor dependencia de la presencia de glucosa (en relación directa con su concentración), hace que el riesgo de hipoglucemia en ayunas o cuando se omite la comida sea menor.

2. Características farmacocinéticas

La repaglinida se absorbe por vía oral con rapidez ($t_{máx}$ < 1 h); se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en más del 98% y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación inferior a 1 h a causa de su rápida metabolización por CYP3A4 y glucuronidasas. La afectación hepática puede incrementar su concentración, pero la afectación renal leve o moderada no altera la eliminación del fármaco.

La nateglinida también se absorbe con rapidez, con una biodisponibilidad superior al 70% y un $t_{máx}$ de alrededor de 1 h; tomada 10 min antes de una comida grasa la absorción es aún más rápida, pero tomada después de la comida la rapidez de absorción disminuye. Se une a proteínas plasmáticas en un 97%. La $t_{1/2}$ de eliminación es de alrededor de 1,5 h. Es ampliamente metabolizada por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, eliminándose los metabolitos por la orina. La cirrosis hepática ligera o moderada puede reducir el aclaramiento.

3. Reacciones adversas

Al igual que las sulfonilureas, pueden producir hipoglucemia dependiente de la dosis, pero quizá la nateglinida lo haga con menor frecuencia que la repaglinida, y ambas con menor intensidad que las sulfonilureas. Pueden producir algunas molestias gastrointestinales moderadas y, rara vez, reacciones de hipersensibilidad. También pueden incrementar el peso de los pacientes.

Pese a su intensa metabolización de carácter microsómico, no se han descrito interacciones con los fármacos inhibidores habituales.

C. UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

Los objetivos terapéuticos que se persiguen con la aplicación de los fármacos que promueven la liberación de insulina son similares a los expuestos para la propia insulina. La utilización terapéutica es similar para todos ellos. Están indicados en pacientes con DM de tipo 2 que no se controlan suficientemente sólo con ejercicio y dieta. Han de ser seleccionados cuidadosamente: pacientes con DM de tipo 2, en general mayores de 40 años, casi siempre con antecedentes familiares de diabetes, muchas veces obesos y sin tendencia a la cetosis. Deben analizarse el tipo y la intensidad de ejercicio y la dieta, y realizar los oportunos ajustes en estas medidas, que casi nunca son fáciles de poner en práctica de manera mantenida.

Conviene empezar la administración de fármacos con dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente según la respuesta; las dosis de sulfonilureas se indican en la tabla 54-3. Es preciso recordar la potencia de cada preparado y su semivida; la glibenclamida es el prototipo de las sulfonilureas potentes; la tolbutamida lo es muy poco, por lo que puede ser preferible utilizarla en ancianos; la clorpropamida es de acción muy prolongada, útil en pacientes reacios al cumplimiento terapéutico. En general se utilizan una o dos dosis diarias según las características del fármaco y la respuesta del paciente. La dosis de repaglinida es de 0,25 a 4 mg administrados antes de cada comida y no debe tomarse si se va a omitir alguna toma de alimento. La dosis de nateglinida varía de 60 a 120 mg antes de cada comida, en general tres veces al día.

En el embarazo debe usarse la insulina porque el paso de sulfonilureas al feto estimula las células β, de su páncreas, ya de por sí hipertrofiadas por la propia diabetes materna. Este tipo de fármacos también está contraindicado en pacientes diabéticos sometidos a intervenciones quirúrgicas, en situaciones de mucho estrés, en traumatismos y en pacientes con intensa insuficiencia hepática o renal; estos diabéticos requieren, lógicamente, insulina.

En la gran mayoría de pacientes con DM de tipo 2 no se consiguen los objetivos terapéuticos señalados con ninguno de los agentes empleados en monoterapia, por lo que es necesario asociar estos fármacos a la insulina o a otros fármacos (metformina, glitazonas o inhibidores de las α-glucosidasas) para mejorar el control de la glucemia. Es muy adecuado combinar agentes secretagogos de la insulina y los que mejoran la resistencia a la insulina. A veces debe recurrirse, además, a acarbosa o a insulina, preferentemente a última hora del día. En el estudio reciente UKPDS se apreció la progresiva necesidad de la asociación de varios fármacos después de cierto tiempo de evolución.

IV. FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Puesto que la resistencia a la insulina es un problema fundamental en la DM de tipo 2, la utilización de fármacos que puedan reducir esta resistencia se ha convertido en un objetivo prioritario. A diferencia de los secretagogos, reducen los niveles de insulina y ello puede ser también ventajoso porque a sus propiedades hipoglucemiantes pueden añadir efectos beneficiosos sobre la dislipemia, la hipertensión o la actividad fibrinolítica. Pertenecen a este grupo de fármacos las biguanidas y las tiazolidindionas.

A. BIGUANIDAS

Son derivados biguanídicos de los que el único actualmente aceptado es la metformina (fig. 54-5).

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

La metformina es antihiperglucemiante, pero no es hipoglucemiante, por lo que no produce hipoglucemia, sino que reduce la hiperglucemia basal y posprandial del diabético. No afecta a la secreción pancreática, pero no es activa en au-

sencia de insulina. Entre las acciones que produce destacan las siguientes: aumento de la penetración de glucosa en los tejidos con aumento de su metabolismo, en particular de la glucólisis anaeróbica; reducción de la gluconeogénesis hepática y de la síntesis de glucosa, y reducción de la absorción intestinal de la glucosa, si bien la repercusión de este efecto debe ser escasa en seres humanos.

La metformina mejora el perfil dislipidémico de los diabéticos: puede reducir los triglicéridos, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), y a veces incrementa el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). También puede mejorar el estado fibrinolítico y reducir la agregación plaquetaria.

En el hepatocito, la metformina inhibe la gluconeogénesis, activa una proteincinasa dependiente de AMP (AMPK), lo que reduce la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa; induce la oxidación de ácidos grasos y suprime la expresión de enzimas lipogénicas. En el músculo, la metformina activa también la AMPK y aumenta la captación de glucosa, un efecto que es aditivo al de la insulina. Esta activación de la AMPPK suprime la expresión del ARNm del factor de transcripción SREBP-1, que es uno de los variados factores implicados en la patogenia de la resistencia a la insulina. A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte. Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la translocación de transportadores GLUT4 desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina (v. apartado I,3) y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control y con DM de tipo 2 provoca aumento de la expresión del gen de transportador GLUT1.

Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan las concentraciones de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los valores de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL. El aumento de la actividad fibrinolítica puede deberse al aumento de los valores del activador tisular del plasminógeno y a la reducción de los del antígeno de este activador y del PAI-1.

2. Características farmacocinéticas

La metformina se absorbe bien por vía oral; no se fija a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación, y se elimina casi por completo por orina en forma activa (el 90% de una dosis oral en 12 h). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 h, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día, a no ser que se use un preparado de liberación prolongada.

3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las gastrointestinales: anorexia, náuseas, molestias abdominales y diarrea, que aparecen en el 5-20% de los pacientes. La reacción más grave, aunque infrecuente, es la acidosis láctica: la reducción de la gluconeogénesis a partir de la alanina, el piruvato y el lactato puede facilitar la acumulación de ácido láctico. La acidosis láctica puede llegar a ser letal, pero sólo aparece si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, o el alcoholismo; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato. No se debe usar, por lo tanto, en estos pacientes y en situaciones en las que pueda haber acumulación de lactato (cetoacidosis diabética, insuficiencia pulmonar, alcoholismo, ayuno, dietas reductoras de peso y *shock*). El tratamiento requiere infusión de bicarbonato, insulina, líquidos y potasio.

4. Aplicaciones terapéuticas

La metformina puede emplearse en la DM de tipo 2, con los mismos objetivos y condiciones de uso ya expuestos para otros agentes orales. Puede sustituir a éstos cuando no son tolerados o han fracasado, y administrarse en asociación con estos agentes o con insulina. De hecho, se ha comprobado que mejora el control de la glucemia en la DM de tipo 1 cuya respuesta a la insulina sea inestable o con muestras de resistencia. Pero dada la posibilidad de cetoacidosis diabética en pacientes con DM de tipo 1, la adición de metformina a su régimen insulínico se ha de realizar con sumo cuidado y en general no es necesaria. Aventaja a las sulfonilureas por producir menos grados de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias. Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso corporal, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con sulfonilureas o con insulina, reduce de manera modesta la presión arterial y puede mejorar algunos signos de hiperandrogenismo. Esta última característica hace que se utilice en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos, en el que a veces facilita la fertilidad. La dosis es de 1-3 g/día, en 1-3 tomas diarias.

B. TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS)

Son fármacos antihiperglucemiantes que se caracterizan por sensibilizar o incrementar la acción de la insulina sin que aumente su secreción, por lo que son útiles en situaciones en las que se desarrolla la resistencia a la insulina. Pertenecen a este grupo la rosiglitazona, la pioglitazona y la ciglitazona (fig. 54-5). La primera de ellas, la troglitazona, fue retirada por su hepatotoxicidad.

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Se caracterizan por fijarse de manera directa y actuar sobre uno de los subtipos del receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR-γ). Este receptor pertenece a la superfamilia de receptores nucleares cuya activación desencadena la transcripción del ADN (v. cap. 3, apartado VI). En el caso del PPAR, pertenece a la subfamilia o

clase II a la que también pertenece el receptor de la hormona tiroidea, del ácido retinoico y de la vitamina D. Cuando las tiazolidindionas se unen al heterodímero en el que existen sitios de unión, activan a este receptor nuclear que se expresa en una gran variedad de tejidos. La principal consecuencia de activar el PPAR-γ es el incremento de la transcripción de genes de enzimas que normalmente son inducidos por la insulina e intervienen en el transporte y metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Por lo tanto, la actividad de estos fármacos exige la presencia de insulina cuya acción es facilitada o incrementada.

Las glitazonas aumentan la captación de glucosa por parte de algunas células, incluidas fibras musculares, la fijación de la insulina a membranas (porque aumenta el número de receptores) y la expresión de los transportadores GLUT1 y GLUT4. Aumenta la actividad de la glucógeno sintasa en el músculo cardíaco. Reduce la gluconeogénesis hepática porque inhibe la actividad de las correspondientes enzimas neoglucogénicas e impide o previene la inhibición que la hiperglucemia es capaz de provocar sobre la cinasa del receptor insulínico. Disminuyen la liberación del factor de necrosis tumoral, presente en el tejido adiposo que interviene en la aparición de insulinorresistencia en animales. Promueven la diferenciación de preadipocitos que son más sensibles a la insulina que los adipocitos. Se produce una redistribución de este tejido, con aumento del tejido subcutáneo periférico y disminución del perivisceral, que parece implicado en la patogenia de la resistencia a la insulina.

Sus múltiples acciones mejoran la utilización periférica de la glucosa y disminuye la gluconeogénesis hepática. En consecuencia, disminuyen las concentraciones de glucemia, de insulina y de HbA_{1c}, sin llegar a producir hipoglucemia. Incrementan la captación de ácidos grasos y su conversión en derivados de acil-CoA, estimulan los procesos de β-oxidación y reducen la síntesis de VLDL (v. cap. 55) y de triglicéridos.

No todas estas acciones, sin embargo, son comunes a todas las glitazonas. La pioglitazona tiene una actividad agonista parcial PPAR-α además de ser ligando de PPAR-γ, mientras que la rosiglitazona es un agonista puro PPAR-γ. La pioglitazona parece producir un perfil más favorable (menos aterogénico) en los lípidos plasmáticos, elevando el colesterol HDL más y el colesterol LDL menos que la rosiglitazona; asimismo, aquélla reduce las concentraciones de triglicéridos mientras que ésta las aumenta. Ambas pueden facilitar también la actividad de algunas enzimas microsomales, como algunas variantes del citocromo P450, pero la rosiglitazona y pioglitazona, a diferencia del producto original troglitazona, no inducen la CYP3A4, por lo que está sometido a menor riesgo de interacciones. Pueden reducir ligeramente la presión arterial. La pioglitazona parece que actúa de forma más selectiva sobre el músculo que la rosiglitazona, mientras que ésta parece hacerlo preferentemente sobre el tejido adiposo.

2. Características farmacocinéticas

La rosiglitazona se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de alrededor de 1 h. Se une a proteínas plasmáticas (preferentemente la albúmina) en un 99%. Es metabolizada casi en su totalidad por N-desmetilación e hidroxilación (CYP2C8/9) y su $t_{1/2}$ es de 3-4 h.

La pioglitazona tiene una biodisponibilidad próxima al 80% con un $t_{máx}$ de 2 h. Se une a las proteínas plasmáticas en más del 99%. Es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C9, originando tres metabolitos activos (sobre todo el MIII) y otros inactivos. Su $t_{1/2}$ de eliminación de 5-6 h para el producto original y de 16-24 h para los metabolitos.

3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son la retención de líquido con formación de edemas, por expansión del volumen vascular, lo que puede perjudicar a pacientes con insuficiencia cardíaca y originar edema pulmonar o derrame pleural. Producen también anemia, con reducción de los niveles de hemoglobina, y aumento de peso. Es prudente vigilar inicialmente la función hepática. Pueden producir molestias gastrointestinales de diverso carácter. Parecen disminuir la densidad mineral del esqueleto y se han asociado a fracturas osteoporóticas.

Se ha abierto una controversia sobre el supuesto riesgo cardíaco conferido por la rosiglitazona. En un metaanálisis de ensayos —tanto publicados como no publicados— se ha notificado un 43% mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes expuestos a la rosiglitazona. Los resultados preliminares de un estudio diseñado para esclarecer este punto no han aportado conclusiones firmes. La combinación de la retención de líquido y efectos perjudiciales en el perfil de los lípidos aterogénicos sugieren un posible mecanismo patogénico. Queda por dilucidar si este posible riesgo es específico a la rosiglitazona o se extiende a la clase entera.

4. Aplicaciones terapéuticas

Están indicadas principalmente en pacientes con DM de tipo 2, en pacientes con resistencia a la insulina o en pacientes que están mal controlados con otras formas de terapia. Pueden emplearse en forma de monoterapia o en asociación con insulina y otros hipoglucemiantes. La dosis de rosiglitazona es de 4-8 mg/día, repartidos en una o dos tomas, y la de la pioglitazona de 15-30 mg administrados antes de la metformina o de la sulfonilurea.

V. FÁRMACOS QUE INHIBEN LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA

A. INHIBIDORES DE α-GLUCOSIDASAS

Para que los hidratos de carbono de la dieta se absorban, deben ser hidrolizados en monohidratos en el tubo intestinal. Los polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos son transformados en monosacáridos mediante la hidrólisis producida

por las α-glucosidasas glucoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa, que se encuentran en la superficie luminal de las microvellosidades intestinales, y su máxima concentración se encuentra en el tercio superior del duodeno, desde donde desciende de forma progresiva hasta el íleon. La actividad de las α-glucosidasas es muy variable de un individuo a otro.

La inhibición de las α-glucosidasas reduce la formación de monosacáridos y, consiguientemente, la disponibilidad de la glucosa y otras hexosas para ser absorbidas en el intestino. Se conocen varios inhibidores de estas enzimas. En España se utilizan la **acarbosa** y el **miglitol.**

La acarbosa es un seudotetrasacárido de origen bacteriano *(Actynoplanes)* que consta de dos unidades de glucosa unidas a un complejo o componente I formado por un ciclohexitol y un aminoazúcar (fig. 54-5), que es la parte activa de la molécula *(acarviosina)*. Compite con los oligosacáridos en su unión a varias α-glucosidasas (el grupo N le confiere mayor afinidad), siendo el orden de potencia inhibitoria: glucoamilasa > sacarasa > maltasa > isomaltasa. Inhibe también la α-amilasa pancreática. El miglitol consta de una sola molécula, un aminoazúcar. Es inhibidor selectivo de disacáridos sin afectar a la amilasa.

La acción inhibidora enlentece la digestión de disacáridos e hidratos de carbono más complejos, por lo que la elevación posprandial de la glucemia es menor y más tardía. En personas no diabéticas reducen los niveles posprandiales de glucosa, insulina y triglicéridos. En pacientes con DM de tipo 2, que suelen carecer de la primera fase secretora de insulina y presentan un retraso en la segunda fase, disminuyen la hiperglucemia posprandial alrededor del 20%, y la reducción de insulina y triglicéridos es menos constante. Disminuyen también la HbA_{1c}. Pueden utilizarse conjuntamente con sulfonilureas, metformina o insulina. Puesto que llega mayor cantidad de hidratos de carbono al colon, existe mayor producción colónica de ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato), pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas; por lo demás, no modifica las concentraciones plasmáticas.

La acarbosa apenas se absorbe en el intestino (< 2%), pero es metabolizada por las enzimas digestivas y sus metabolitos son absorbidos y eliminados por el riñón y por las heces. Bien ella o sus metabolitos pueden ser responsables de los problemas hepáticos que a veces ocasionan. El miglitol, tras realizar su acción local, se absorbe en un 90%, se une a proteínas plasmáticas en un 4% y se elimina sin metabolizar por la orina. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 2-3 h.

Ambos fármacos están indicados en pacientes con DM de tipo 2 cuyo tratamiento dietético resulte insuficiente, o como coadyuvantes. Se ha demostrado que un significativo número de pacientes con tolerancia deteriorada a la glucosa, tratados con acarbosa, regresan a tolerancia normal y que algunos de estos pacientes no progresan a diabetes. Se aconseja iniciar el tratamiento de acarbosa con 25 mg junto con el primer bocado de cada una de las tres primeras comidas, para pasar a 50 mg y, si es necesario, a 100, 200 o 300 mg en cada toma, de forma escalonada. Es importante que la dieta sea rica en hidratos de carbono complejos y pobre en disacáridos; la falta de observancia de esta recomendación se acompaña de mayor frecuencia de molestias gastrointestinales. La adición de acarbosa al tratamiento puede requerir la reducción de la dosis de insulina o de sulfonilureas.

Las reacciones adversas más frecuentes (cerca del 60%) son de carácter gastrointestinal en forma de flatulencia, distensión abdominal, diarrea y borborigmos, provocadas por la fermentación de los hidratos de carbono no absorbidos. Estos síntomas suelen mejorar al avanzar el tratamiento, por lo que se recomienda empezar con dosis bajas y reducir la ingesta de disacáridos. Por sí misma no parece que produzca hipoglucemia, pero puede aparecer cuando se asocia a sulfonilureas o insulina; en tal caso, como es lógico, debe administrarse glucosa porque los azúcares más complejos no serían absorbidos. Cerca del 4% de los pacientes puede mostrar elevación de transaminasas hepáticas (se ha descrito un caso de hepatitis grave), por lo que debe evitarse en caso de insuficiencia hepática, así como en presencia de resección intestinal o de enfermedad inflamatoria intestinal.

VI. FÁRMACOS COADYUVANTES A LA INSULINA

A. PRAMLINTIDA

La **pramlintida** es una molécula sintética análoga a la amilina (fig. 54-5). La amilina es cosegregada por las células β del páncreas, junto a la insulina (en relación ~100:1), en respuesta a un estímulo alimentario. Como la insulina, desaparece durante la destrucción autoinmune de los islotes que tiene lugar en la diabetes tipo 1.

La amilina (o polipéptido amiloide de los islotes) está constituida por 37 aminoácidos en una sola cadena, con un puente disulfuro entre las cisteínas 2 y 7. La pramlintida es un polipéptido sintético análogo, en el que se han sustituido la glutamina en posición 10 por asparragina, y la alanina 25 y serinas 28-29 por prolinas. Con estas sustituciones se evita la precipitación de la molécula en acumulaciones amiloideas insolubles, a las cuales la molécula nativa es propensa en altas concentraciones. Se suministra en sal de acetato.

La pramlintida, como la amilina, retarda el vaciamiento del estómago, aumenta la sensación de saciedad y suprime los niveles de glucagón y la producción de glucosa por el hígado. Con tales efectos disminuye la necesidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de insulina durante el período posprandial. Existen al menos tres receptores que fijan a la amilina con alta afinidad.

La pramlintida se administra por vía subcutánea, como la insulina. Alcanza su $t_{máx}$ en 20 min y tiene una semivida de 48 min. Se elimina por vía renal; se conoce un metabolito activo.

La principal reacción adversa de la pramlintida es la hipoglucemia. Administrada sin insulina no causa hipoglucemia, pues el mismo páncreas regula la cantidad de insulina endógena necesaria en el contexto de una dosis farmacológica de pramlintida; pero si la dosis de insulina es exógena y no se reduce en concierto con la administración de pramlintida, puede causar una hipoglucemia grave. Otros efectos secundarios son náuseas, vómitos, anorexia y cefaleas. Como retarda la

evacuación gástrica se debe tener en cuenta en el momento de ingerir otros fármacos orales.

La pramlintida se utiliza para el tratamiento de la diabetes tipos 1 o 2, en dosis iniciales de 15 µg antes de comer en la primera, o 60 µg en la segunda. Consigue reducir la HbA_{1c} y controlar mejor las variaciones glucémicas posprandiales. El riesgo de hipoglucemia es mayor en la diabetes tipo 1. No sustituye a la insulina, y no se recomienda la coinyección en una misma jeringuilla. Las dosis de insulina se han de reducir al iniciar el tratamiento con pramlintida. Naturalmente, se precisa mayor vigilancia de los valores de glucemia, para lo cual es necesario que el paciente tenga una gran motivación.

B. MIMÉTICOS DEL GLP-1

El descubrimiento y la caracterización de varias vías hormonales que conectan al intestino con el páncreas y el SNC han abierto nuevas posibilidades terapéuticas. Entre éstas se encuentra la manipulación de la incretina GLP-1 *(glucagon-like peptide-1)*, sea a través de agonistas o de inhibidores de las proteasas que lo inactivan. El GLP-1 es transcrito desde el mismo gen que codifica al glucagón, y segregado por células intestinales especializadas en respuesta a un estímulo alimentario. La **exenatida** *(exendin-4)* es un análogo mimético del GLP-1

La exenatida, inicialmente extraída del veneno del lagarto *Heloderma suspectum,* es mucho más estable en plasma que el GLP-1 humano. Está compuesta de 39 aminoácidos y tiene un 50% de homología con el GLP-1. En la actualidad se sintetiza de forma artificial.

Tiene acciones pleiotrópicas, que consisten en la estimulación de la secreción de insulina por parte de los islotes, supresión del glucagón posprandial, control de la saciedad en el cerebro y enlentecimiento de la evacuación gástrica; en todas estas acciones coincide con la amilina.

La exenatida se inyecta por vía subcutánea. Alcanza su $t_{máx}$ en 2,1 h y tiene una semivida de 2,4 h. Se elimina íntegramente por vía renal, por lo cual está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Principalmente, produce molestias gastrointestinales: las náuseas y los vómitos pueden ocurrir en más de 40% de los pacientes, y es parte de la razón (pero no la única) por la que contribuye a la pérdida de peso. En coadministración con secretagogos de la insulina puede causar hipoglucemia. Al retrasar la evacuación del estómago se ha de tener en cuenta su efecto en la absorción de otros fármacos orales que se ingieran de forma simultánea.

La exenatida se inyecta en dosis de 5-10 µg dos veces al día. Contribuye a la reducción en HbA_{1c}, y causa pérdida de peso, lo cual hace mejorar la resistencia a la insulina. En ratones contribuye a la hiperplasia de los islotes pancreáticos, aunque este efecto está por demostrar en seres humanos. En la actualidad se está estudiando el desarrollo de un preparado de larga duración.

C. INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4

Si bien la exenatida imita los efectos del GLP-1, otra estrategia consiste en inhibir la enzima que lo hidroliza, la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). El primer fármaco aprobado en esta clase es la **sitagliptina** (fig. 54-5); la **vildagliptina** está en vías de aprobación.

La sitagliptina inhibe la DPP-4 y prolonga la duración de las incretinas endógenas GLP-1 y GIP, lo cual conduce a un aumento en la síntesis y secreción de insulina con un consiguiente descenso en las concentraciones de glucagón y el consiguiente mejor control de la glucemia.

La sitagliptina se absorbe rápidamente por vía oral, y logra su máxima concentración en plasma a las 1-4 h de ingestión. Su semivida oscila entre 11 y 14 h, por lo que se puede tomar una vez al día. Se metaboliza poco y se elimina preferencialmente por vía renal, aunque una fracción es eliminada en las heces. Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Carece de reacciones adversas notables y suele ser tolerada sin dificultad. Al contrario de la exenatida, no provoca pérdida de peso.

Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes o antihiperglucemiantes.

VII. CONSENSOS EN EL MODO DE INICIAR EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

Dada la cantidad de opciones disponibles al médico en su elección de tratamientos para la diabetes de tipo 2, así como la proliferación de nuevas vías de investigación, el panorama puede presentarse confuso a un terapeuta poco experimentado. Como es lógico, el tratamiento debe individualizarse según las características del paciente, y en muchas ocasiones su propia condición dictará la mejor terapia. Por ejemplo, la metformina está contraindicada en la insuficiencia renal, y ésta puede también prolongar la acción de las sulfonilureas provocando crisis hipoglucémicas; si se desea un fármaco hipoglucemiante, los derivados de la meglitinida pueden ser muy útiles en esta situación. La insuficiencia cardíaca o hepática desaconseja la utilización de tiazolidindionas. En pacientes con sobrepeso, la metformina y la exenatida pueden contribuir a la mejora de la resistencia a la insulina, mientras que las sulfonilureas y la tiazolidindionas provocarán el aumento de peso justo cuando el paciente está más motivado en perderlo. De todas las opciones posibles, sólo la insulina administrada adecuadamente garantiza el óptimo control de la glucemia, pues carece de techo terapéutico.

Las sociedades norteamericana (ADA) y europea (EASD) del estudio de la diabetes han publicado una declaración consensuada en la que se sugieren pautas terapéuticas. En el paciente recientemente diagnosticado con diabetes de tipo 2, se recomienda que, junto a la intervención conductual y dietética, se administre metformina, a no ser que existan contraindicaciones. Esta elección viene condicionada por su bajo precio, su efectividad, un perfil favorable a la pérdida de peso y mínimos efectos secundarios. Si la HbA_{1c} no desciende al nivel deseado (< 7%), se debe considerar la adición de un segundo fármaco (sulfonilurea, insulina o tiazolidindionas dependiendo de las características del paciente). La declaración detalla la forma de iniciar

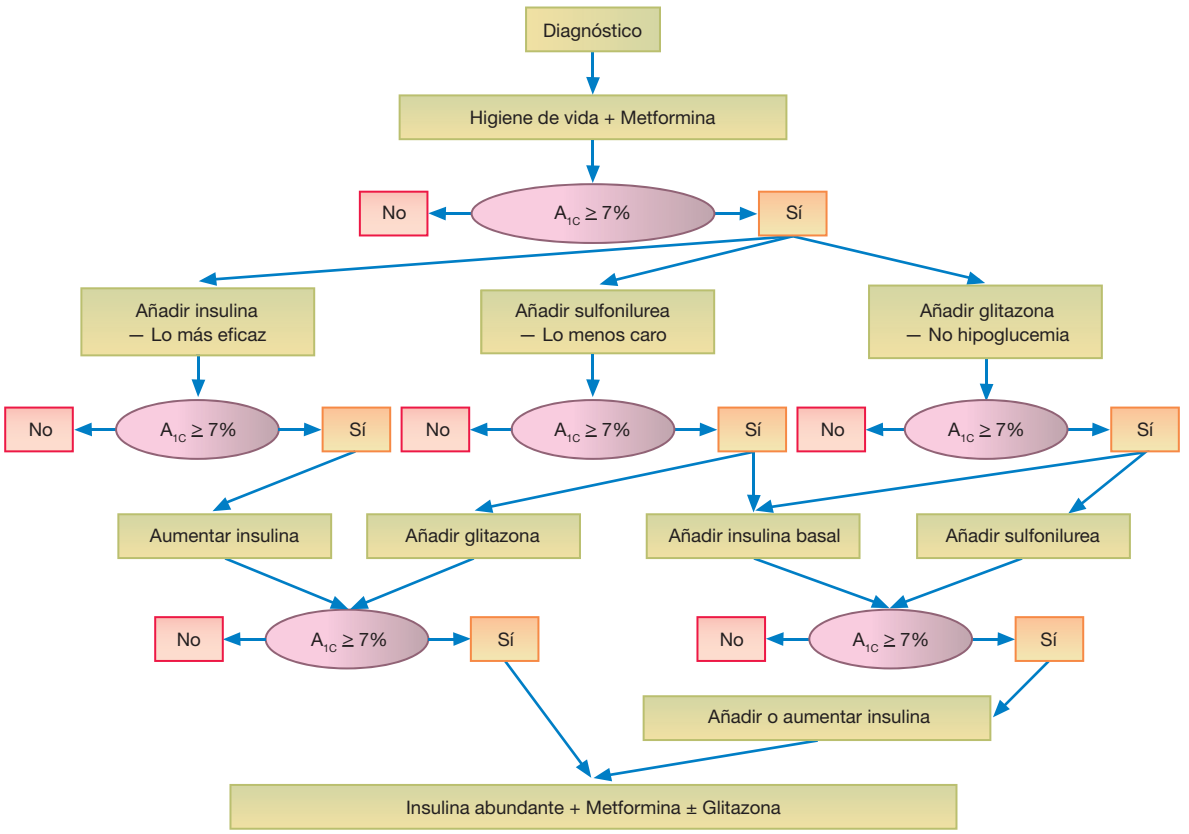


Figura 54-6. Algoritmo a seguir en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. A_{1C}: hemoglobina glicada HbA_{1C}. (Según Nathan et al., 2006.)

el tratamiento con insulina; se ha expuesto este punto brevemente en el apartado II.7.2. El algoritmo publicado en la figura 54-6 no recoge algunos de los fármacos presentados en este capítulo, en parte por la poca experiencia acumulada con los más nuevos, sus efectos secundarios o su alto coste.

Con los avances de la caracterización genética de la diabetes de tipo 2 se espera poder entender la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, así como —en un futuro no muy lejano— poder utilizar el conocimiento del perfil genético del paciente para escoger los fármacos más adecuados a su fisiopatología individual, o menos propensos a causarle complicaciones. Aunque la farmacogenética de la diabetes está en sus fases iniciales, existen precedentes en otras enfermedades, como el cáncer o el tratamiento con anticoagulantes orales, en donde se ha comprobado la eficiencia que aporta la visión farmacogenética del tratamiento.

VIII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS

1. Tratamiento de las complicaciones diabéticas

a) Retinopatía. Hasta el momento presente, sólo el buen control de la glucemia puede retrasar la aparición o enlentecer la progresión de la retinopatía. Ni el ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario ni otros fármacos han mostrado eficacia alguna. La terapia con láser es eficaz para prevenir la pérdida visual en la retinopatía proliferativa o en el edema macular, una vez establecidos. Lógicamente, deben controlarse la hipertensión y la hiperlipemia, si las hubiera.

b) Nefropatía. El control de la glucemia reduce la prevalencia y la velocidad de progresión de la nefropatía. Si existe hipertensión, cualquier tratamiento antihipertensor (v. cap. 39) reduce la proteinuria, si bien el nifedipino puede aumentarla. Sin embargo, los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) han demostrado capacidad de reducir la microalbuminuria en diabéticos normotensos, llegando a reducir la progresión de la albuminuria y a mejorar la función renal. En la actualidad se considera que los IECA son los fármacos de primera elección en la persona diabética hipertensa, solos o combinados con antagonistas del calcio. La dieta pobre en proteínas (de 0,6 a 0,8 g/kg/día) en caso de albuminuria puede reducir también la progresión de la nefropatía.

c) Neuropatía. El tratamiento intensivo con insulina a largo plazo puede disminuir la prevalencia y la intensidad de los síntomas, y provocar una mejoría objetiva en la gravedad de los diferentes tipos de neuropatía. No se ha podido

establecer si esto se debe a la reducción de la hiperglucemia o a algún posible efecto directo de la insulina como factor neurotrófico sobre el nervio (v. cap. 25, apartado VI, 2).

El dolor de la neuropatía periférica *dolorosa* responde mal a los analgésicos comunes (antiinflamatorios no esteroideos, incluso opioides), debiendo recurrirse a analgésicos coadyuvantes; de ellos, el más eficaz es el antidepresivo tricíclico **amitriptilina** (v. cap. 32), a la dosis inicial de 25 mg por la noche y aumento progresivo que puede alcanzar los 150-200 mg/día. Si sus efectos secundarios lo aconsejan, puede recurrirse a otros tricíclicos o a la fluoxetina. Es también útil la **gabapentina** a la dosis inicial de 300 mg cada 8 h, que puede incrementarse hasta 3.600 mg/día repartidos en tres dosis. Más recientemente, se han utilizado la **pregabalina** (con dosis de 150-300 mg/día repartidos en tres dosis) y la **duloxetina** (60 mg una vez al día). La carbamazepina y la fenitoína son muy poco eficaces. La **capsaicina** tópica, como crema al 0,075%, resulta también eficaz (v. mecanismo en cap. 25, apartado IV, B, 1).

La *gastroparesia* puede ser tratada con fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal y vaciamiento gástrico (v. cap. 42): **eritromicina** (750 mg/día) o **metoclopramida** (10 mg cada 8 h). La *diarrea diabética* se trata con **tetraciclina,** 250-500 mg cada 6 h, con la que se corrige la disbacteriosis producida por la hipotonía intestinal secundaria a la neuropatía vegetativa. A veces basta una sola dosis para que desaparezca la diarrea. La *hipotensión ortostática,* si no es debida al uso de diuréticos o antihipertensores, puede requerir el uso de **9α-fluorohidrocortisona** (0,1 mg/día), **midodrina** (2,5-10 mg tres veces al día) o la colocación de vendajes compresores de las piernas.

La *disfunción eréctil* puede ser tratada con los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa V que, al aumentar los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso, promueve la mayor formación de óxido nítrico con relajación de fibra lisa e ingurgitación vascular. Inducen erección cuando existe excitación sexual (v. cap. 21). El **sildenafilo** permite recuperar la disfunción eréctil a un 56-59% de los pacientes diabéticos tratados en ensayos clínicos. El **vardenafilo** es más específico de la fosfodiesterasa V y podría presentar aún menos efectos en otros sistemas; en sujetos con diabetes ha mostrado también resultados prometedores. Pueden producir visión borrosa, cefalea y dispepsia. Están contraindicados en pacientes que toman nitratos o nitritos. Una posible alternativa es la **apomorfina,** aunque no existen estudios controlados en sujetos diabéticos. También se emplea el **prostadil intracavernoso** (v. cap. 21) o **vasodilatadores** locales.

2. Fármacos edulcorantes

Ni la sacarosa ni la fructosa, en las cantidades en que son consumidas habitualmente, parece que ejercen efectos adversos metabólicos en los pacientes diabéticos; si son consumidos en exceso, pueden tener un impacto negativo sobre la concentración del colesterol HDL y los triglicéridos, pero no existen pruebas de que los otros edulcorantes artificiales aventajen a la sacarosa y a la fructosa.

Todos los edulcorantes calóricos proporcionan energía y este dato deberá ser considerado al planificar la dieta. En este sentido, el mayor poder edulcorante de la fructosa implicaría, para un mismo efecto edulcorante, menor aporte de energía. El **manitol, sorbitol** y **xilitol** son edulcorantes calóricos que provocan una respuesta glucémica menor que otros azúcares. En cantidades elevadas pueden producir diarrea de tipo osmótico.

La sacarina, el acesulfamo y el aspartamo ofrecen una intensa capacidad edulcorante y, por lo tanto, no contribuyen apreciablemente al aporte calórico, por lo que se consideran edulcorantes con buen índice de tolerabilidad. El aspartamo se puede utilizar tanto durante el embarazo como durante la lactancia. Están en estudio los ciclamatos, el alitamo y la sucralosa.

IX. GLUCAGÓN

1. Síntesis y secreción

Es un polipéptido de 29 aminoácidos y peso molecular 3.485 sintetizado principalmente en las células α del páncreas a partir de una proteína cuyo peso molecular es 18.000 (fig. 54-6). Por procesos proteolíticos selectivos se originan precursores intermedios, uno de los cuales es la **glicentina** que posee 69 aminoácidos, encontrándose la secuencia del glucagón entre el residuo 33 y el 61. El glucagón presenta gran homología con la *secretina* y el *péptido intestinal vasoactivo.* En las células intestinales se han aislado el **enteroglucagón** u oxintomodulina (residuos 33 a 69) y otros péptidos relacionados con la glicentina cuya función es aún poco conocida.

La secreción de glucagón forma parte de una función integrada de las células de los islotes de Langerhans en el páncreas, cuyo objetivo fundamental es asegurar el nivel adecuado de glucosa a los tejidos. La secreción de insulina (β), glucagón (α) y somatostatina (∂) está íntimamente interrelacionada, de forma que cada hormona influye sobre la secreción de las demás (acción paracrina) y, además, la secreción conjunta se encuentra armónicamente controlada por los mismos principios inmediatos, como la glucosa y los ácidos grasos. El aumento de glucosa estimula inmediatamente la secreción de insulina e inhibe la de glucagón, mientras que la reducción de glucosa actúa de manera inversa; también los ácidos grasos libres suprimen la secreción de glucagón y aumentan la de insulina. Asimismo, la insulina puede adquirir un papel paracrino en el páncreas facilitando la secreción de glucagón (v. apartado I, 1.2), mientras que la somatostatina la inhibe. El simpático y las catecolaminas estimulan la secreción de glucagón (acción β) e inhiben la secreción de insulina (acción α). Los glucocorticoides a dosis farmacológicas estimulan la liberación de glucagón y potencian su acción hepática. Los aminoácidos elevan la concentración de glucagón e insulina; cuando se ingiere una comida de proteínas carente de glúcidos, aumenta la concentración de insulina para favorecer la incorporación de aminoácidos en proteínas y aumenta el glucagón para evitar la hipoglucemia que podría derivarse.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

2.1. Acciones metabólicas

Las acciones metabólicas del glucagón son fundamentalmente opuestas a las de la insulina. Tras activar los receptores de los hepatocitos y adipocitos, estimula la adenilil ciclasa y, mediante la actividad del AMPc, estimula la glucogenólisis e inhibe la glucogenogénesis, activa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, inhibe la lipogénesis y favorece la lipólisis y la cetogénesis. En el músculo, el glucagón no influye sobre el glucógeno, probablemente porque las células musculares carecen de receptores.

En su conjunto, las acciones del glucagón son parecidas a las de la adrenalina y están dirigidas a proporcionar los elementos necesarios para hacer frente a urgentes necesidades metabólicas.

2.2. Otras acciones

En el tubo digestivo, el glucagón produce relajación de la musculatura lisa e inhibición de la secreción gástrica. En el corazón, dosis altas de glucagón estimulan la contractilidad cardíaca y, en menor grado, la frecuencia cardíaca; se ha querido utilizar esta acción en la insuficiencia cardíaca, pero su eficacia clínica ha resultado poco satisfactoria.

Estimula también la liberación de somatotropina, calcitonina y adrenalina.

3. Aplicaciones clínicas

El glucagón, a la dosis de 1 mg por vía parenteral, puede restablecer la glucemia en casos de sobredosificación de insulina o hipoglucemiantes orales, sobre todo si el paciente ha perdido la conciencia, pero con frecuencia debe ir acompañada o seguida de una infusión de glucosa intravenosa. Se emplea en ocasiones para relajar el intestino liso con fines diagnósticos en radiología. También puede relajar el esfínter de Oddi y el tracto biliar. Suele producir náuseas y vómitos de escasa intensidad.

BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. Diabetes Care. 2007;30(Suppl 1): S4-S41.

American Diabetes Association, National Kidney Foundation. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care. 1994;17:1357-61.

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298:194-206.

Aranoff S, Mathisen AL, Rosenblatt S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23:1605-11.

Balfour JA, McTavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. Drugs. 1993;46:1025-54.

Brownlee M. Glycation and diabetic complications. Diabetes. 1994;43: 636-841.

Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. Clin Pharmacol Ther. 2007;81:636-49.

Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2001;61:1625-60.

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications Trial. Diabetes. 1996;45:1289-98.

DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 1995;113:36-51.

DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications Trial. Kidney Int. 1995;47:1703-20.

DCCT Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med. 1995;122:561-8.

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2003;289:2254-64.

Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368:1696-705.

Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, product and significance. Endocr Rev. 1988;9:319-45.

Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. Drugs. 2000;60:607-17.

Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs. 1995;49:721-49.

Euclid Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet. 1997;349:1787-92.

Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. N Engl J Med. 2006;355:241-50.

Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. Nat Rev Genet. 2007;8:657-62.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.

Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. Diabetes Care. 1992;15:737-54.

Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. Diabetes. 2002;51: 2420-5.

Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. Clin Pharmacol Ther. 2007;81:761-7.

Hirsch IB: Insulin analogues. N Engl J Med. 2005;352:174-83.

Holman RR, Cull CA, Turner RC on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care. 1999;22:960-4.

Keilson L, Mather S, Walter YH, et al. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1081-6.

Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. Clin Ther. 2000;22:1151-68.

McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs. 2001;61:1599-624.

McMahon GT, Arky RA. Inhaled insulin for diabetes mellitus. N Engl J Med. 2007;356:497-502.

Meuckler M. Facilitative glucose transporters. Eur J Biochem. 1994;219: 713-25.

Moore AF, Florez JC. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and implications for antidiabetic therapy. Annu Rev Med. 2008;59:95-111.

Moses RG, Gomis R, Frandsen BK, et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24:11-5.

Myers MG, White MF. Insulin signal transduction and the IRS proteins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996;36:615-58.
Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002;347:1342-9.
Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and maintenance of therapy. Diabetologia. 2006;49:1711-21.
Nathan DM, Bose JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia. 2008;51:5-11.
Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al. Nonhyperglycemic effects of thiazolidindiones. Ann Intern Med. 2001;134:61-71.
Prentki M, Joly E, El-Assaad W et al. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity. Role in β-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. Diabetes. 2002;51(Supl 3):S405-S413.
Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S, et al. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. Diabetic Med. 1998; 15:821-5.
Proks P, Reimann F, Green N et al. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. Diabetes. 2002;51(Supl 3):S368-S376.
Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. Diabetes. 2004;53(Suppl 3):S233-238.
Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA. 2002;288:2579-88.
Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature Rev Mol Cell Biol. 2006;7:85-96.
Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylureas, metformin or insulin in patients type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA. 1999; 281:205-12.
White MF. Insulin signaling in health and disease. Science. 2003;302: 1710-1.
Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nature Medicine. 2001;7:941-6.
Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351:1106-8

55 Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad

J. Flórez y J. Freijanes

I. FÁRMACOS HIPOLIPOPROTEINEMIANTES

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Estructura y composición de las lipoproteínas plasmáticas

Los lípidos, insolubles en medio acuoso —colesterol y triglicéridos— son transportados en el plasma merced a su interacción con proteínas específicas denominadas *apoproteínas*. Los ácidos grasos son transportados ligados principalmente a la albúmina. Las alteraciones en la concentración y en el contenido de las lipoproteínas plasmáticas reflejan la existencia de muy diversas perturbaciones en el metabolismo de sus componentes, sean primarias o secundarias, pero, a su vez, estas mismas alteraciones lipoproteicas constituyen importantes factores de riesgo de aterosclerosis, pancreatitis y ciertas enfermedades neurológicas.

Las lipoproteínas plasmáticas forman partículas esféricas compuestas por un núcleo, que consta de triglicéridos y éster de colesterol, y una superficie, donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas. Existen cuatro clases principales de lipoproteínas plasmáticas que varían en densidad de acuerdo con la concentración alcanzada por sus diversos componentes lipídicos y proteicos, como se indica en la tabla 55-1. Son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se subclasifican en LDL_1 o IDL y LDL_2, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que se subclasifican en HDL_2, HDL_3 y HDLc. El mayor contenido de triglicéridos se encuentra en los quilomicrones y en las VLDL, mientras que el mayor contenido de colesterol se encuentra en las LDL. Cada clase de lipoproteína tiene características propias en sus mecanismos de síntesis, metabolismo y función, pero algunos de sus componentes lipídicos y proteicos también son intercambiados y derivados entre ellas.

Las apoproteínas tienen un peso molecular variable y ejercen distintas funciones, bien como elementos estructurales o como cofactores enzimáticos. Las denominadas B tienen un elevado peso molecular y no emigran de una partícula a otra, mientras que las de bajo peso molecular (las A y C principalmente) son transferidas de unas lipoproteínas a otras. En la tabla 55-1 se señalan sus principales localizaciones.

2. Metabolismo de las lipoproteínas

En la figura 55-1 se expone un esquema simplificado del metabolismo de las lipoproteínas y de sus relaciones entre ellas.

Tabla 55-1. Composición y clasificación de las lipoproteínas en personas sanas

Lipoproteína	Intervalo de densidad (g/mL)	Desplazamiento electroforético	Composición (peso %)					Principales apoproteínas[a]
			Proteínas	Triglicéridos	Colesterol Libre	Colesterol Éster	Fosfolípidos	
Quilomicrones	< 0,94	Origen	1-2	85-95	1-3	2-4	3-6	AI, AII, *AIV* *B48* *CI, CII, CIII* E2, H
VLDL	0,94-1,006	Prebeta	6-10	50-65	4-8	16-22	15-20	*B100* *CI, CII, CIII* E2, E4
LDL LDL_1 o IDL	1,006-1,019	Beta	18-22	4-8	6-8	45-50	18-24	*B100*
LDL LDL_2	1,019-1,063							
HDL HDL_2	1,063-1,125	Alfa	45-55	2-7	3-5	15-20	26-32	*AI, AII* CI, CII, CIII D, E, F, G
HDL HDL_3	1,125-1,210							

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.
[a] Las apoproteínas en cursiva son las fundamentales en cada lipoproteína.

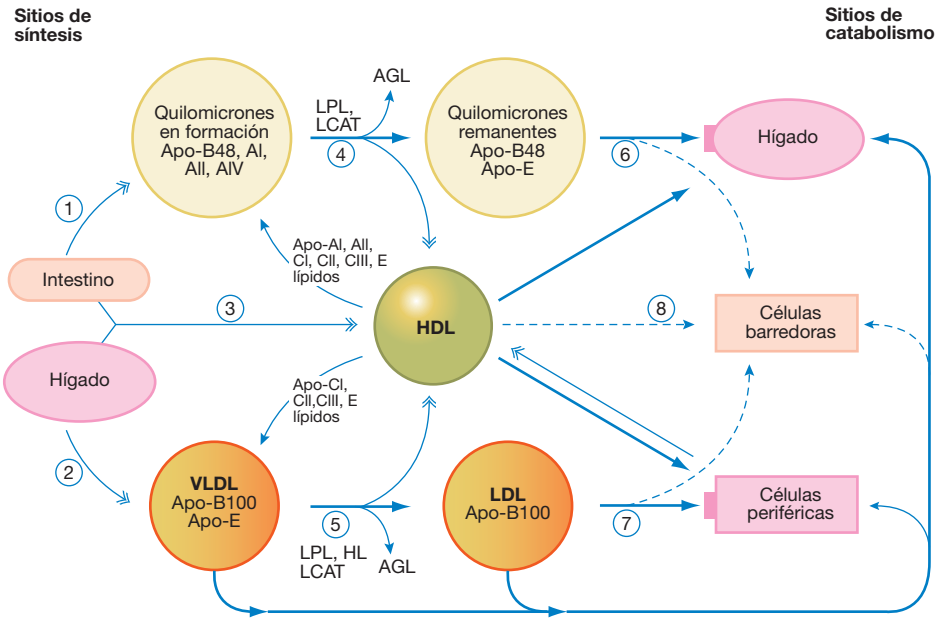


Figura 55-1. Enfoque conceptual del metabolismo de las lipoproteínas. AGL: ácidos grasos libres; Apo: apoproteínas; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteína lipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

2.1. Quilomicrones

Se forman en la mucosa del intestino. Los triglicéridos se sintetizan a partir de los glicéridos y ácidos grasos derivados de la digestión de la grasa, por un proceso de reesterificación (fig. 55-1, paso 1). También se incorpora el colesterol, que es parcialmente esterificado por la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT). En el propio intestino se sintetizan las apoproteínas B48, AI, AII, AIV y otras, originándose las partículas que pasan al espacio linfático y, a través del conducto torácico, entran en la sangre. Los quilomicrones se aprecian en plasma en condiciones normales sólo en las horas siguientes a la ingestión de comida, y son modificados por catabolismo tisular en el que interviene una lipoproteína lipasa (activada por la apo-CII) y una lipasa hepática (paso 4). Durante este proceso, los triglicéridos liberan ácidos grasos libres que entran directamente en los tejidos (3/4) o quedan en el plasma (1/4). Los fosfolípidos de superficie y las apoproteínas pequeñas (AI, AII y C) son transferidos a las HDL, y el resto de quilomicrones remanentes, que contienen la apo-B48 y apo-E, es captado por receptores específicos de las células hepáticas mediante un mecanismo de endocitosis (paso 6). Este proceso de captación puede ser regulado por diversos factores. En el hepatocito, los ésteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol es eliminado por la bilis, oxidado en ácidos biliares o vertido de nuevo al plasma en las lipoproteínas.

2.2. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Se forman en el hígado a partir, fundamentalmente, de las apo-B 100 y de los triglicéridos sintetizados en los hepatocitos (paso 2). Posee también apoproteínas C y E, de origen hepático o del intercambio con las HDL. Los triglicéridos y los fosfolípidos de las VLDL son hidrolizados por la lipoproteína lipasa y por la lipasa hepática. A lo largo de este proceso, las apo-C y E pasan a las HDL, mientras que las apo-B100 quedan en las partículas. Por consiguiente, las VLDL pierden triglicéridos mientras que aumenta la proporción de colesterol, parte del cual es esterificado por la LCAT; dando origen así a las LDL (paso 5). La síntesis hepática de VLDL está aumentada en las personas obesas, está regulada por la dieta y distintas hormonas, y puede ser inhibida por los remanentes de quilomicrones captados por el hígado.

2.3. Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Son las principales portadoras de colesterol en el plasma humano normal. La mayoría parece derivar de las VLDL (paso 5), aunque algunas quizá se sinteticen directamente. Su constituyente principal es la apo-B100. Son metabolizadas por células de diversos tejidos. Una vía metabólica es dependiente del receptor (paso 7). La LDL interactúa con un *receptor* de membrana y es internada por endocitosis; la apo-B es metabolizada y los ésteres de colesterol son hidrolizados, el colesterol libre es utilizado por la célula (p. ej., para la síntesis de membrana), pero tiene la capacidad de inhibir la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), que es la enzima limitante de la velocidad de la síntesis intracelular del colesterol. Al mismo tiempo regula negativamente la síntesis de receptores LDL. Parte de las LDL son catabolizadas por vías independientes de la presencia de estos receptores.

2.4. Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Se forman en el hígado y en el intestino (paso 3), pero parte de sus componentes lipidícos y proteicos derivan del catabolismo de los quilomicrones y las VLDL (pasos 4 y 5). Las principales apoproteínas son AI y AII, y existen otras en menor proporción. Las HDL sirven como receptoras de lípidos, sobre todo del colesterol libre que recoge de diversos tejidos. En ellas, la enzima LCAT convierte el colesterol libre en éster y la leticina en lisoleticina. Desde las HDL, los ésteres del colesterol pueden ser transferidos a otras lipoproteínas como tales

o mediante transporte junto con pequeñas apoproteínas. Existen tres subtipos de HDL: las HDL_2, las HDL_3 y HDLc; las HDL_2 son probablemente las principales responsables de la existencia de correlación inversa entre las concentraciones de HDL y el riesgo de enfermedad coronaria. Es mayor su concentración en mujeres que en varones. La lipasa hepática interviene en el metabolismo de los fosfolípidos y triglicéridos de las HDL, y el hígado y el riñón son los principales órganos en que son catabolizadas. Cuando las lipoproteínas plasmáticas están elevadas o tienen una composición anormal pueden ser recogidas por células «barredoras» de diversos tejidos (paso 8), produciendo xantomas, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, etc.

3. Patrones de hiperlipoproteinemias

El diagnóstico se basa en la detección, en ayunas, de concentraciones elevadas de triglicéridos y/o colesterol por encima del percentil 95 correspondiente a la edad del paciente. La electroforesis de lipoproteínas sobre gel de agarosa ayuda a determinar la clase de lipoproteínas afectadas. Algunas hiperlipoproteinemias son *secundarias* a ciertas enfermedades. Así, por ejemplo, aumentan los triglicéridos en la obesidad, la diabetes, la nefrosis grave, el hipotiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la ingestión de alcohol, la administración de estrógenos, anticonceptivos, β-bloqueantes y tiazidas, etc. Las mujeres después de la menopausia muestran concentraciones de colesterol total ligeramente mayores que los hombres de los mismos grupos de edad. La hipercolesterolemia puede asociarse a hipotiroidismo, nefrosis, porfiria, enfermedad hepática obstructiva, dieta rica en colesterol, etc. Pero existen formas *primarias* en las que el aumento de lipoproteínas se debe a alteraciones en la síntesis y el metabolismo de los diversos componentes, tanto lipídicos como proteicos; estas alteraciones, cada vez más conocidas y mejor tipificadas en sus alteraciónes moleculares, tienen una base genética y familiar.

Clásicamente, las hiperlipoproteinemias se clasifican en los tipos señalados en la tabla 55-2. Pero desde un punto de vista práctico, se pueden agrupar en las siguientes categorías:

a) Sólo hipercolesterolemia: se debe generalmente a aumento de las concentraciones de LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIa), aunque rara vez se asocia a aumento de HDL (hiperalfalipoproteinemia).

Tabla 55-2. Perfil de lípidos en las hiperlipoproteinemias

	I	IIa	IIb	III	IV	V
Colesterol	↑	↑↑	↑↑	↑	N/↑	↑
HDL	↓↓	N	N	N	N/↓	↓
LDL	↓↓	↑↑	↑	↑[a]	N/↓	↓
Quilomicrones	↑↑	↓	N	N/↑	N	↑
Triglicéridos	↑↑↑	N	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
VLDL	N/↑	N	↑	↑[a]	↑↑	↑↑

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.
[a] Existencia de VLDL y LDL anormales.

b) Combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: se debe con frecuencia a elevación de VLDL y LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIb).

c) Aumento de triglicéridos: si es moderado, suele deberse a aumento de VLDL (tipo IV), y si es intenso, a aumento de quilomicrones (tipo I), o aumento de quilomicrones y VLDL (tipo V), o aumento de β-VLDL (tipo III).

Un mismo fenotipo lipoproteico puede deberse a varias alteraciones genéticas, pero en la clínica práctica, las determinaciones del colesterol, triglicéridos, y colesterol HDL en plasma bastan para establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento en la mayoría de los casos. Debe tenerse presente que el aumento del colesterol LDL y el descenso del colesterol HDL son factores independientes de riesgo en relación con la enfermedad coronaria y que las concentraciones de apo-AI (principal proteína de la HDL y las apo-B (principal proteína de las LDL) son aún mejores predictores de enfermedad coronaria que el colesterol HDL o el colesterol LDL.

4. Abordaje terapéutico

La acción inicial consiste en excluir y tratar todas las posibles causas de hiperlipemia secundaria. En primer lugar, las enfermedades: enfermedad biliar, hipotiroidismo, enfermedad renal, anorexia nerviosa, mieloma, lupus eritematoso, porfiria, etc. En la diabetes mellitus (DM), especialmente la DM tipo 2 (v. cap. 54), se suele asociar además la hipertrigliceridemia, muchas veces con descenso asociado del colesterol HDL, y las LDL son pequeñas y densas, muy proclives a la oxidadación y muy ateróge nas. A veces la hipertrigliceridemia está relacionada con un alto contenido dietario de fructosa. Lo mismo sucede en el alcoholismo y en algunas lipodistrofias. En segundo lugar, la hiperlipemia puede ser iatrógena: los corticoides y la ciclosporina elevan el colesterol; las tiazidas, los β-bloqueantes y algunos gestágenos y andrógenos no aromatizables pueden elevar los triglicéridos y reducir el colesterol de las HDL, pero también son capaces de provocar hipertrigliceridemia. Por consiguiente, debe hacerse lo posible por excluir o sustituir estos fármacos.

Una vez corregidas estas causas de dislipemias secundarias, la acción terapeútica consiste, primero, en la intervención dietética, y si ésta resulta insuficiente o es previsible que lo sea, en la incorporación de fármacos. Esta intervención ha de hacerse en función de las concentraciones de lípidos y de la existencia o no de otros factores que han sido definidos como de riesgo cardiovascular. Los objetivos definidos por el *National Cholesterol Education Program (Adult Treatmant Panel III)* de Estados Unidos (NCEP), la *European Atherosclerosis Society* y el Consenso Español se basan en la definición de cifras permisibles de colesterol LDL, tanto para la intervención en forma de dieta como para la administración de fármacos. En la tabla 55-3 aparecen, por su fácil asimilación, los niveles de decisión definidos por el NCEP en 2001. Se refiere a las concentraciones de colesterol LDL calculadas mediante la fórmu-

Tabla 55-3. Objetivos de concentraciones séricas de colesterol e indicaciones de tratamiento farmacológico

Categoría de riesgo	Objetivo de colesterol LDL (mg/dL)	Nivel de colesterol LDL a partir del cual deben iniciarse CTV (mg/dL)	Nivel de colesterol LDL a partir del cual se debe considerar tratamiento farmacológico (mg/dL)
Enfermedad coronaria o equivalentes (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 100-129 opcional
Múltiples factores de riesgo. 2 o + (riesgo a 10 años ≤ 20 %)	< 130	≥ 130 mg/dL	Riesgo a 10 años 10-20%: ≥ 130 Riesgo a 10 años < 10%: ≥ 160
0-1 factores de riesgo	< 160	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160-189 opcional)

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

la de Friedenwald: colesterol LDL = colesterol total —colesterol HDL— (triglicéridos/5). Este mismo programa recomienda restar un factor de riesgo en el establecimiento del objetivo si el colesterol HDL es superior a 60 mg/dL. Considera también que la presencia de aterosclerosis periférica o la diabetes mellitus es equivalente a la de cardiopatía isquémica establecida. Y recomienda la utilización de tratamiento farmacológico cuando se considera que el riesgo de presentar cardiopatía isquémica sea mayor del 20% a los 10 años, de acuerdo con los datos del estudio de Framingham.

El NCEP clasifica las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL, en pacientes pediátricos, respectivamente como: aceptable < 170 y < 110; niveles límite 170-199 y 110-129; altos ≥ 200 y ≥ 130 mg/dL.

El tratamiento debe incorporar cambios terapéuticos en el estilo de vida, incluyendo cambios en la dieta. El ajuste de la dieta ha de hacerse de acuerdo con patrones establecidos en el consumo diario de grasas, su riqueza en ácidos grasos saturados y ácidos grasos *trans*, colesterol y calorías totales. La acción ha de estar dirigida a obtener y mantener el peso normal de acuerdo con el sexo y la edad y talla del paciente, y la presencia de otros factores de riesgo. Por ello, todo tratamiento se debe iniciar estableciendo un régimen dietético apropiado que debe prolongarse al menos durante 3 meses, pero puede variar según la intensidad de la hipercolesterolemia. Concentraciones de colesterol superiores a los 400 mg/100 mL son poco susceptibles de mejorar con dieta sola, por lo que deberán añadirse fármacos sin más demora. Debe iniciarse tratamiento farmacológico cuando se estime que los cambios terapéuticos en el estilo de vida no van a ser suficientes para bajar las concentraciones de colesterol total o colesterol LDL a los niveles deseados.

El tratamiento dietético se basa, en esencia, en tres premisas fundamentales: *a)* reducir la ingestión de colesterol a < 300 mg/día, salvo en el caso de hipertrigliceridemias puras; para ello es bueno recordar que una yema de huevo tiene alrededor de 250 mg de colesterol y que una taza de leche normal tiene 32 mg; *b)* reducir la ingesta de grasa saturada a menos del 7% del total de calorías totales diarias, y *c)* elevar por encima de 1 la relación entre ácidos grasos no saturados y saturados. Una restricción dietética más exigente es poco práctica porque la comida pierde su atractivo y, a la larga, se abandona. Sólo en casos especiales debería reducirse más la ingesta de grasa: 200 mg/día de colesterol y menos de 25% de calorías como grasa, de las cuales menos del 7% saturada. En algun caso deberían añadirse, además, esteroles o estanoles vegetales.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la extraordinaria utilidad que tiene la reducción de las concentraciones séricas de colestrol para evitar la progresión o inducir regresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias, carotídeas, etc. La disponibilidad de fármacos eficaces, con niveles muy aceptables de tolerabilidad, que pueden ser administrados de forma prolongada sin excesivos riesgos, como es el caso de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, ha permitido establecer su indiscutible papel como elementos terapéuticos en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Su uso actual, basado en pruebas clínicas objetivas se encuentra plenamente justificado.

En función del resultado final, los fármacos se pueden administrar de acuerdo con el esquema propuesto en la tabla 55-4.

Tabla 55-4. Abordaje terapéutico de las hiperlipoproteinemias

Aumento aislado de colesterol sérico
1. Cambios de estilo de vida terapéuticos (CVT). Incluida la dieta
2. CVT + inhibidores de la HMG-CoA-reductasa
3. CVT + inhibidores de la HMG-CoA-reductasa + resinas /ezetimida?

Aumento de colesterol y triglicéridos
1. CVT
2. CVT + inhibidores de la HMG-CoA-reductasa
3. CVT + inhibidores de la HMG-CoA-reductasa + ezetimiba?/fibratos
4. *Hiperlipidemia de tipo III:* CVT + fibratos + ácido nicotínico/acipimox

Elevación de triglicéridos
1. CVT
2. CVT + fibratos
3. CVT + fibratos + ácido nicotínico/acipimox/aceites de animales marinos

B. INHIBIDORES DE LA HMG-CoA-REDUCTASA: ESTATINAS

Dos productos naturales, la mevastatina y la lovastatina, obtenidas de *Penicillium citrinum* y de *Aspergillus terreus*, respectivamente, tienen una estructura muy parecida a la de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (fig. 55-2), que es el precursor inmediato del ácido mevalónico y éste, a su vez, precursor fundamental para la síntesis del colesterol. Demostrada su capacidad de inhibir la síntesis del colesterol, la mevastatina no pudo ser utilizada en la clínica por su toxicidad; si, en cambio, la **lovastatina,** que en su estado natural como lactona demostró ser un profármaco que en el hígado se transforma por hidrólisis en un hidroxiácido activo. De la lovastatina se obtuvieron un derivado metilado, la simvastatina, también una lactona inactiva transformable en hidroxiácido activo, y otro hidroxilado y activo, la pravastatina (fig. 55-2). Posteriormente se han sintetizado la **fluvastatina,** la **atorvastatina,** y la **rosuvastatina** y otras sin uso clínico actual. Para simplificar, han recibido el nombre abreviado de **estatinas.**

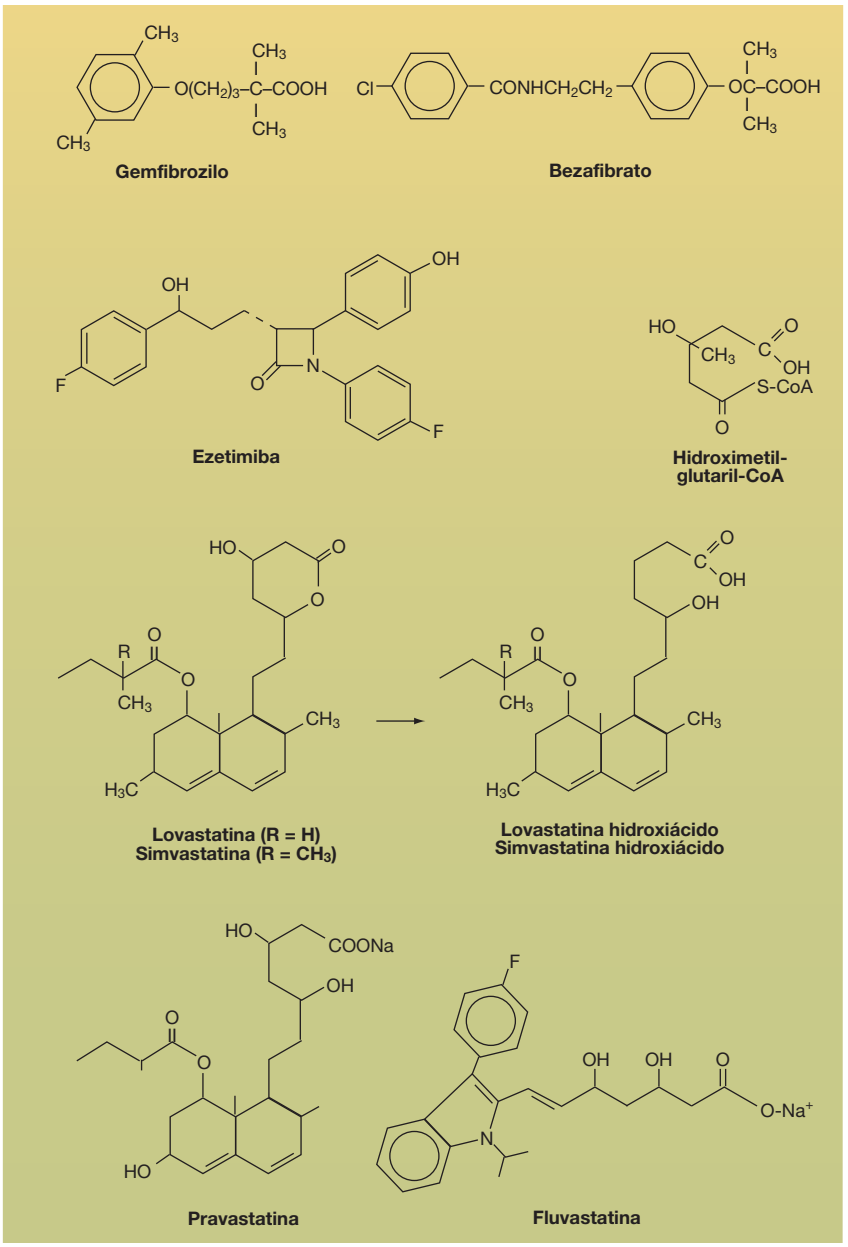


Figura 55-2. Estructura de fármacos hipolipoproteinemiantes.

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

1.1. Acción hipolipoproteinemiante

El hígado es el sitio principal de síntesis de lipoproteínas y del catabolismo de las LDL; más de tres cuartas partes del contenido total de colesterol es de origen endógeno y de él se producen en el hígado dos tercios, a partir de la HMG-CoA que se convierte en ácido mevalónico por acción de la enzima HMG-CoA-reductasa. Esta reacción constituye el paso limitante en la síntesis de colesterol. Por la analogía de la lovastatina y sus congéneres con la HMG-CoA, se convierten en eficaces inhibidores competitivos y reversibles de la enzima. De hecho, la afinidad de la lovastatina y la simvastatina por la HMG-CoA-reductasa *in vitro* es 6.250 y 13.000 veces mayor, respectivamente, que la de su sustrato natural. En consecuencia, reducen la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y disminuyen su depósito celular.

Puesto que la cantidad de colesterol intracelular guarda una relación inversa con la velocidad de síntesis de los receptores celulares para las LDL, la reducción de la concentración intracelular de colesterol provocada por estos inhibidores ocasiona la estimulación de la síntesis de receptores de LDL y su expresión en la superficie de las células hepáticas. Estos receptores cumplen la función de captar en las células hepáticas no sólo a las LDL sino también a sus precursores, las VLDL y sus remanentes VLDL cuya hidrólisis producen las LDL. Ya que la región promotora del gen de la HMG-CoA-reductasa posee elementos de respuesta a esteroles (SREBP), la transcripción de este gen aumenta también al producirse la deplección intracelular del contenido de esterol. Cuantas más VLDL y sus remanentes sean captados, menor número de LDL se formará; por lo tanto, el aumento de receptores LDL inducido por los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa no sólo reduce la sintesis hepática del colesterol y sus disponibilidad para incorporarse a las LDL, sino que, por un mecanismo indirecto, aumenta el catabolismo de las VLDL y sus remanentes, y reduce por consiguiente el número de moléculas que deberían convertirse en LDL. La acción sobre las VLDL explica, a su vez, la reducción de menor grado y más inconstante que las estatinas producen en los triglicéridos.

Sin duda, el hígado es el órgano diana por excelencia de las estatinas, pero la inhibición mantenida y duradera de la HMG-CoA-reductasa podría comprometer gravemente la síntesis y las funciones del colesterol presente en las células extrahepáticas, incluida la síntesis de esteroides. La gran capacidad del hígado para extraer estatinas durante el primer paso tras su absorción intestinal (con lo que es bajo su nivel alcanzado en el resto de los tejidos) y los fenómenos de compensación que se desarrollan en las células extrahepáticas hacen que la reducción del colesterol en éstas sea irrelevante y mantengan el nivel suficiente para llevar a cabo sus funciones con normalidad. No se ha apreciado efecto alguno sobre la esteroidogénesis y la sintesis de las correspondientes hormonas.

En efecto, el bloqueo de la síntesis de colesterol y la reducción de su captación, porque disminuye el nivel plasmático y porque aumentan los receptores LDL, estimulan la transcripción de la HMG-CoA-reductasa y su presencia y función intracelulares como mecanismo compensatorio. En las células de los tejidos, por el restablecimiento del nivel intracelular de colesterol, además, vuelve a disminuir la síntesis de receptores de LDL. De este modo se restablece de alguna manera el equilibrio.

En el hígado también se presentan estos fenómenos de compensación, que pueden explicar el hecho de que la acción estable de las estatinas sobre el nivel plasmático de colesterol tarde unas 4-6 semanas en alcanzarse, cuando, siendo la semivida del colesterol LDL de 3-4 días se debería tardar 2 semanas en alcanzar el nuevo nivel estable a partir de la iniciación de la inhibición. Sin embargo, la acción de las estatinas en el hígado es masiva por su elevada presencia. Además, el hepatocito es la única célula que posee la enzima 7α-hidroxilasa que transforma el colesterol en sales biliares para su excreción por la bilis (v. cap. 44). El aumento de receptores LDL en el hígado inducido por las estatinas estimula la captación de colesterol y su transformación en sales biliares, con lo que hay una pérdida neta de colesterol, insuficientemente compensada por los mecanismos antes expuestos. Por ello el colesterol total y el colesterol LDL bajan, aunque tarden más tiempo del teóricamente calculado.

Todas las estatinas reducen el colesterol LDL en no menos del 20-35 y hasta el 60% según la dosis, ya que el efecto es dependiente de la dosis, y a veces es tanto mayor cuanto más alto es el nivel basal de colesterol. Esta reducción es clínicamente importante porque consigue disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad coronaria en el 30-35%. La potencia de las diversas estatinas es diferente.

Para conseguir un descenso significativo del colesterol LDL bastan 5 mg de atorvastatina o simvastatina, de 10 a 20 mg de pravastatina o lovastatina y de 20 a 40 mg de fluvastatina. Si se debe obtener un descenso del del 35% o más, se necesitan 10-20 mg de atorvastatina, 20-40 mg de simvastatina u 80 mg de lovastatina. Con dosis de 40-80 mg de atorvastatina se pueden conseguir descensos de hasta el 60%. En cualquier caso, en la práctica puede resultar difícil elegir una de ellas y no son pocos quienes piensan que el factor más decisivo debe ser el precio total, sobre todo si llegan a asumir el papel preventivo que de ellas se demanda como profilácticos de la enfermedad aterosclerótica.

Reducen también las concentraciones de triglicéridos y colesterol VLDL, en grado más variable (10-30%), inconstante y no proporcional a la dosis. En pacientes con hipertrigliceridemia, pero no en sujetos con concentraciones de triglicéridos menores de 150 mg/dL, los niveles de éstos pueden disminuir hasta en un 22-45%, en relación con la secreción hepática de VLDL. Puesto que también se necesita colesterol para sintetizar VLDL, su menor disponibilidad repercute en un peor ensamblaje y excreción de las VLDL. Además, el aumento de receptores VLDL, antes señalado, incrementa su metabolización. Por último, los receptores LDL también reconocen las apo-B y E presentes en las VLDL, lo que también contribuye al mayor reconocimiento de éstas y su captación. Es posible que la atorvastatina sea particularmente eficaz en reducir los triglicéridos. También se ha descrito que las estatinas reducen en grado diverso las apo-B, CII, CIII y E.

1.2. Efectos pleiotrópicos

Es muy probable que buena parte de la actividad hipolipemiante de las estatinas redunde en su capacidad de reducir las lesiones ateroscleróticas de ciertos vasos, muy en particular las coronarias. De hecho, consiguen reducir la velocidad de progresión de las lesiones ateroscleróticas y, en ocasiones, incluso invertir el estrechamiento de los vasos coronarios. Pero las estatinas ejercen un conjunto de efectos que son independientes de la acción hipocolesterolemiante. Y es que las estatinas ejercen también un conjunto de *efectos pleiotrópicos* que tienen lugar en una gran variedad de tejidos y podrían sumarse a los efectos estrictamente hipolipemiantes. Hay que destacar que algunos de estos efectos se han puesto de manifiesto sólo *in vitro* y que no aparecen de manera similar en respuesta a todos los preparados de este tipo de compuestos.

Las estatinas pueden unirse a un sitio alostérico dentro del antígeno 1 asociado a la función de β_2-integrina (LFA-1), que pertenece a la familia de integrinas y desempeña un importante papel en el tráfico de leucocitos y en la activación de células T. De este modo consiguen inhibir la interacción entre LFA-1 y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1, interfiriendo la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Pero además ejercen todo un conjunto de acciones que se localizan en el endotelio vascular y el flujo sanguíneo, que se resumen en la tabla 55-5. Muchos de estos efectos pueden explicar la acción clínica beneficiosa de las estatinas sobre la enfermedad coronaria.

Es posible que estos efectos se deban a una segunda consecuencia de la acción primaria sobre la HMG-CoA reductasa: al inhibir la síntesis de ácido L-mevalónico, no sólo inhiben la cadena de síntesis de colesterol sino también la de otros importantes isoprenoides que actúan como agentes intermedios, como el farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato; estos productos intermedios constituyen elementos lipídicos asociados a la modificación postranslacional de importantes proteínas, como son la subunidad γ de las poteínas G triméricas y otras moléculas G pequeñas (v. cap. 3) como son las proteínas Ras, Rho, etc., que intervienen en toda una serie de funciones de las células del endotelio vascular. Al inhibir los procesos de isoprenilación de estas proteínas se altera su participación en el tráfico de proteínas asociadas a las membranas de las células endoteliales, reduciendo la respuesta inflamatoria o la proliferación del músculo liso en la íntima vascular.

Tabla 55-5. Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Efecto	Consecuencia beneficiosa
Aumento de la síntesis de óxido nítrico Inhibición de la liberación de radicales libres Reducción de la síntesis de endotelina 1 Inhibición de la oxidación colesterol LDL Regulación al alza de las células madre endoteliales	Mejoría de la disfunción endotelial
Reducción en el número y actividad de las células inflamatorias Reducción del nivel de proteína C-reactiva	Reducción de la respuesta imnflamatoria
Reducción de la acumulación de colesterol en los macrófagos Reducción de la producción de metaloproteinasas	Estabilización de las placas ateroscleróticas
Inhibición de la adherencia/agregación plaquetaria Reducción de la concentración de fibrinógeno Reducción de la viscosidasd sanguínea	Reducción de la respuesta trombógena

LDL: lipoproteína de baja densidad.
Según Liao y Laufs, 2005.

2. Propiedades farmacocinéticas

Se resumen en la tabla 55-6. La lovastatina y la simvastatina son profármacos, administrados como lactonas. Los hidroxiácidos activos se forman en las células de la mucosa intestinal y del hígado, mientras que las demás estatinas son fármacos activos. La absorción es muy variable.

La fluvastatina se absorbe casi completamente y existen preparaciones de liberación prolongada en las que la absorción permite un aumento de la vida plasmática en 4 h. La ingestión de comida influye de forma muy variable en la absorcion de estos compuestos. La pravastatina y la rosuvastatina son hidrofílicas, pero las demás varían en su lipofilia. La lipofilia permite atravesar la barrera hematoencefálica. Los datos sobre biodisponibilidad parecen sugerir una baja potencia en relación con baja disponibilidad, pero es la tasa de extracción hepática la principal determinante de su actividad hipolipemiante. La fracción eliminada por el riñón tiene relación con la hidrofilia. Sin embargo, la rosuvastatina, que es más hidrofílica que la pravastatina, es eliminada en menor proporción, debido a su alta extracción hepática.

El metabolismo hepático es muy intenso. Todas las estatinas son metabolizadas por isozimas del citocromo P450: la CYP2C9 para la fluvastatina (el 75% y el 20% la CYP3A4) y la CYP3A4 (y en menor grado, la CYP2C9 y la CYP2D6) para las demás. Téngase presente que la CYP3A4 metaboliza varios fármacos (ciclosporina, eritromicina, claritromicina, imidazoles, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, daptomicina, warfarina, acenocumarol, inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO], etinilestradiol, etc.), lo que puede provocar interacciones importantes. Los metabolitos se eliminan por orina y bilis en proporciones variables. En el caso de la atorvastatina, la hidroxilación origina metabolitos activos que contribuyen en alto grado a prolongar la inhibición de la HMG-CoA-reductasa.

La semivida es corta, excepto para rosuvastatina y atorvastatina. Dada la variación circadiana de la actividad de la HMG-CoA-reductasa, esta corta semivida hace que sean más efectivas cuando se administran a última hora, salvo las dos últimas. Además del cumplimiento y del horario de administración, la eficacia como reductoras de la concentración sérica de colesterol varía en función del contenido dietario de colesterol, ya que la depleción del colesterol dentro del hepatocito determina la velocidad de síntesis del colesterol, por su efecto sobre los genes de transcripción de las SREBP. Si esta síntesis es muy intensa, un fármaco que la inhiba será más eficaz. En algunos estudios en poblaciones humanas, los sujetos con el alelo apo-E4, que absor-

Tabla 55-6. Características farmacocinéticas de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa

Característica	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Absorción	31	60-85	35	98	30	20
Extracción hepática, %	> 70	78-87	66	68	> 70	90
Fijación a proteínas	95	95	48	> 99	> 98	90
Biodisponibilidad, %	< 5	< 5	17	10-35	12	75
Efecto de la comida sobre la biodisponibilidad	↑ 50 %	No	↓ 30 %	↓ 25-35 %	↓ 13 %	No
Excreción renal, %	30	13	60	6	2	10
Semivida en plasma (h)	2,5-3	1,9-3	0,8-3	0,5-2,3	11-30	20
Concentración de la inhibición del 50% de la actividad enzimática (nm)	2,7-11	18,1	55,1	17,9	15,2	12
Metabolitos con actividad hipolipemiante	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Rango de dosis (mg)	10-80	5-80	5-40	20-80	10-80	5-80
Dosis equipotentes (mg)	40	20	40	80	10	5-10

Modificada de Igel M, Sudhop T, Bergmann K. Eur J Pharmacol. 2001;57:357-64.

ben mejor el colesterol dietario respondieron peor a la administración de estatinas.

3. Reacciones adversas e interacciones

La tolerabilidad de las estatinas es muy alta, según se ha podido comprobar en los ensayos clínicos realizados en varios miles de personas que las han recibido durante más de 5 años, con el fin de comprobar su eficacia en la prevención de enfermedades cardiovasculares (v. apartado 4). En conjunto se toleran mejor que las resinas o el ácido nicotínico. Pueden producir molestias gastrointestinales, aumentos ocasionales de creatín-fosfocinasa, miopatías (0,1%), rabdomiólisis, miopatía mitocondrial y dermatomiositis. Pueden elevar las transaminasas hepáticas (AST y ALT) hasta más de tres veces por encima de su nivel normal (el 1-2 %, sin que se acompañe de colestasis o de hepatitis); conviene vigilar la función hepática de manera periódica.

De las posibles interacciones con otros fármacos, las resinas suelen reducir la absorción de las estatinas, por lo que se recomienda dejar transcurrir un mínimo de 4 h entre la administración de ambas. Los antiácidos (algeldrato, hidróxido magnésico) pueden disminuir la absorción de atorvastatina. Las estatina pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes. Pueden inducir aumento de las concentraciones de digoxina En pacientes que han recibido un trasplante, la ciclosporina aumenta la semivida de las estatinas, no tanto por interferir en su metabolismo sino en el proceso de excreción biliar; el aumento de estatinas en plasma aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Esta puede ocurrir al asociar la estatina con fibratos, niacina, eritromicina o ciclosporina. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) no alteran la cinética de las estatinas.

El uso de estatinas se ha asociado a la aparición de mialgias, calambres musculares, miopatía y, excepcionalmente, rabdomiólisis. Antes de iniciar su administración, deben valorarse los factores predisponentes a alteraciones musculares como son la insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa o familiar de enfermedades musculares, abuso de alcohol o antecedente de afectación muscular por estatinas o fibratos. Es aconsejable medir los niveles de enzimas musculares antes de iniciar el tratamiento con estos preparados y periódicamente después. Debe suspenderse el fármaco en caso de elevación de la creatinfosfocinasa (CK, CPK) por encima de cinco veces los límites superiores de la normalidad. Puede ser aconsejable suspender temporalmente el tratamiento si existen síntomas musculares graves o persistentes, con elevaciones menores de CK que la señalada o aun en ausencia de cualquier elevación, y reintroducir el fármaco, si no se aprecia relación con éste, a dosis menores. Los síntomas musculares asociados a la utilización de estatina suelen desaparecer al suspender el tratamiento.

4. Aplicaciones terapéuticas

Reducen de manera constante las concentraciones plasmáticas del colesterol total y del colesterol LDL en proporción a la dosis utilizada. Los primeros efectos se aprecian ya en 1 semana, pero el máximo efecto tarda en aparecer entre 4 y 6 semanas, por las razones antes expuestas (v. apartado 1). La eficacia es similar a la de la colestiramina a la dosis de 16-24 g/día. Es menor y menos constante la reducción de los triglicéridos; pueden aumentar ligeramente el colesterol HDL. La acción hipocolesterolemiante puede ser incrementada mediante asociación con los otros fármacos que también la producen, ya que actúan por mecanismos distintos. Los datos sobre dosis equivalentes no son totalmente precisos. En la elección del producto se considerarán diversos factores, incluido el precio de la reducción a un nivel diana de colesterol.

El conocimiento del impacto de la reducción del colesterol sérico por las estatinas proviene de los datos favorables obtenidos en estudios a gran escala, en los que se ha demostrado su

capacidad para reducir en grado variable, pero de forma incontestable, la morbimortalidad cardiovascular, tanto en estudios de prevención primaria (pacientes con hipercolesterolemia sin síntomas de enfermedad coronaria), como en estudios de prevención secundaria (pacientes con hipercolesterolemia con enfermedad coronaria), o en estudios de regresión (de las lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias y carótidas).

Son también eficaces para reducir la hipercolesterolemia secundaria asociada a diabetes, enfermedad renal, trasplante cardíaco e hipertensión. En la hipercolesterolemia familiar homocigótica, su eficacia es más variable porque se aprecia carencia de receptores LDL; dosis muy altas de atorvastatina (80 mg/día) han conseguido reducir el colesterol hasta en un 30%, pero se necesitan otros métodos complementarios para conseguir un efecto suficiente.

C. MODULADORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

1. Moléculas fijadoras de ácidos biliares

1.1. Características químicas

La colestiramina, el colestipol y el filicol son resinas catiónicas formadas por polímeros, capaces de intercambiar el Cl^- de sus sitios de fijación al amonio cuaternario con otros productos ácidos, como los ácidos y las sales biliares. Las resinas son insolubles y no se absorben en el tubo digestivo; de ahí que, administradas por vía oral, tengan una capacidad de fijar sales biliares, impedir que éstas se reabsorban en el yeyuno y facilitar su eliminación por las heces.El detraxtrán o colextrán es un polisacárido que fija igualmente los ácidos biliares en el intestino.

1.2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Aumentan considerablemente la eliminación de sales biliares, formadas a partir del colesterol. Esto altera el metabolismo del colesterol, ya que debe compensar la pérdida diaria de sales biliares. En consecuencia, descienden las concentraciones plasmáticas de colesterol a pesar de que aumenta su síntesis en el hígado e intestino, descienden las LDL del plasma, y aumenta su catabolismo en los tejidos, quizá porque, al disponer las células de menos colesterol, aumente el número de receptores LDL (v. apartado A, 2.3). Disminuyen también los depósitos tisulares de colesterol (xantelasma, etc). El descenso de LDL se acompaña a veces de un aumento de VLDL y triglicéridos, sobre todo en pacientes con hipertrigliceridemia.

1.3. Características farmacocinéticas e interacciones

No se absorben en el tubo digestivo. Pueden alterar la absorción intestinal de muchos compuestos, en parte, por su capacidad fijadora de compuestos ácidos (ácido fólico y fármacos como anticoagulantes orales, digoxina, tiroxina, fenilbutazona, tiazidas y, en parte, porque, al faltar las sales biliares, pueden entorpecer la absorción de compuestos lipídicos como las vitaminas liposolubles (A, D, K) y la digestión de las grasas. Se fijan también a las sales de hierro (v. cap. 4, apartado I y cap. 10).

1.4. Reacciones adversas

En primer lugar es preciso vencer la resistencia que puede ofrecer la ingestión de una gran cantidad de polvo con propiedades organolépticas no siempre agradables. Los modernos preparados son más aceptables; se ingieren mejor en suspensión con zumos de frutas. Además, pueden producir flatulencia, náuseas, estreñimiento (que cede con algún laxante suave), a veces diarrea o esteatorrea. Provocan también cuadros carenciales como consecuencia del déficit vitamínico antes indicado. A la vista de la interferencia en la absorción de otros productos, se debe administrar cualquier otra medicación 1 h antes de la resina y dar suplementos vitamínicos por vía parenteral. Dosis de una o dos tomas al día son aceptables para muchos pacientes y pueden constituir la base de una asociación eficaz con otros fármacos, como las estatinas.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

a) En las hipercolesterolemias. Las resinas son útiles en las hiperlipoproteinemias de tipo II. En la hipercolesterolemia familiar heterocigota llegan a reducir el colesterol de las HDL el 20% con dosis máximas, pero en formas menos graves pueden conseguirse mayores descensos con menos dosis. Pueden darse en combinación con otros productos. La dosis diaria de colestiramina es de 20-25 g, en dos o tres tomas al día, preferiblemente con las comidas. Conviene empezar con dosis menores. La dosis máxima es de 32 g/día. La dosis diaria de colestipol es de 15 g repartida en tres tomas; la dosis máxima es de 30 g/día. El detraxtrán se emplea a la dosis de 1-1,5 g, dos veces al día.

b) En enfermedad digestiva (cap. 45, apartado IV). En algunas hepatopatías biliares, las sales biliares se acumulan en la piel y producen picor que puede llagar a ser muy intenso. Las resinas reducen los depósitos hasta hacer desaparecer el picor o reducirlo de forma sustancial; su acción no es inmediata. Tras resecciones amplias de intestino delgado y ante la ausencia del sitio de reabsorción de las sales biliares, éstas llegan en excesiva cantidad al colon, donde estimulan el peristaltismo y producen diarrea. Las resinas, al fijar las sales biliares, evitan la acción irritante.

2. Inhibición específica de la absorción intestinal de colesterol: ezetimiba

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es una 2-azetidinona (fig. 55-2) insoluble en agua y soluble en disolventes de las grasas. Tiene la capacidad de blo-

quear la absorción de colesterol de manera muy específica en el tubo digestivo, sin inhibir la absorción de ácidos biliares, ni grasas. Al llegar menos colesterol al hígado induce la síntesis de receptores de las LDL con el consiguiente aumento en la captación de colesterol sanguíneo en la manera ya descrita, disminuyendo la concentración plasmática de colesterol a dosis tan bajas como 1 mg. Es capaz de inhibir hasta un 54% de la absorción, comparado con placebo, a las 2 semanas de su uso. Reduce el colesterol LDL entre el 15 y el 25%, dependiendo de la dosis. No inhibe la síntesis de colesterol en el hígado ni la esteroidogénesis. No altera las concentraciones de vitaminas liposolubles A y D.

2.2. Características farmacocinéticas e interacciones

Después de su ingestión se localiza en las microvellosidades intestinales, donde actúa. Sufre una rápida absorción, que no es modificada por la ingestión simultánea de alimentos. En el intestino delgado y en el hígado se conjuga con un glucurónido fenólico en un 80-90%. El conjugado ezetimiba-glucurónido, que es farmacológicamente activo, es segregado en la bilis al intestino, de donde es nuevamente absorbido dando origen a la circulación enterohepática, lo que hace alargar la semivida de eliminación hasta aproximadamente 20 h. Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y el glucurónido en un 88-92%. Se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado. Aproximadamente un 78% de la ezetimiba radioactiva aparece en las heces y un 11% en la orina. La concentración de ezetimiba en sujetos con insuficiencia renal grave aparece vez y media aumentada pero no requiere ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones en sujetos ancianos son comparables a la de sujetos jóvenes. La administración de las mismas dosis de ezetimiba produce concentraciones plasmáticas ligeramente mayores en mujeres que en hombres.

La administración simultánea de ezetimiba e inhibidores de la HMG-CoA reductasa no altera las concentraciones de éstos; la administración simultánea de colestiramina reduce los niveles ezetimiba en un 50-80%; la administración de fibratos puede aumentar la concentración de ezetimiba pero sin trascendencia clínica.

2.3. Dosificación y reacciones adversas

Se administra a la dosis de 10 mg cada 24 h; puede administrarse conjuntamente con otros hipolipoproteinemiantes, sumándose las acciones; pero en el caso de la colestiramina, la administración ha de ir separada por un espacio de 2-4 h. Las reacciones adversas son leves e infrecuentes. Puede producir dolor abdominal y diarrea, cefalea y astenia.

D. ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)

Es una vitamina hidrosoluble (v. cap. 58) que, a dosis suprafisiológicas, posee efectos vasodilatadores y actúa sobre las lipoproteínas plasmáticas. Su empleo se ha ido restringiendo ante la aparición de fármacos más eficaces y menos molestos. Aún se sigue utilizando en algunos países, pero en España ya no se emplea a excepción del **nicotinato de inositol** con fines vasodilatadores. Derivado suyo es el **acipimox,** que tampoco está comercializado en España.

A dosis elevadas, el ácido nicotínico reduce los triglicéridos del plasma y el colesterol de las VLDL el 40%, disminuye el colesterol de las LDL el 20% y eleva el colesterol de las HDL el 20%. En conjunto, pues, disminuye tanto los triglicéridos como el colesterol.

El ácido nicotínico reduce la producción y la secreción hepáticas de VLDL y, por consiguiente, la producción de LDL. Esto se debe, al parecer, a los siguientes mecanismos: *a)* inhibición del sistema lipasa intracelular en el tejido adiposo, lo que reduce el flujo de ácidos grasos hacia el hígado; *b)* disminución de la incorporación de aminoácidos en las apolipoproteínas de las VLDL; *c)* aumento del aclaramiento de las VLDL por acción de la lipoproteinlipasa; *d)* al movilizarse el colesterol de los tejidos, aumenta su eliminación por la bilis, pero, además, parece que existe una inhibición directa de la síntesis hepática de colesterol, lo que estimula la captación hepática de LDL, y *e)* reducción de la velocidad catabólica de HDL, con aumento de las HDL_2 y del colesterol HDL. A dosis de 200 mg puede reducir la concentración de apo-B en un 16% y aumentar la de apo-A en un 8% y reducir la Lp(a) en un 27%.

Presenta una buena absorción oral. El efecto biológico comienza a las 2 h y dura unas 4 h, seguido de rebote con aumento de ácidos grasos libres, por lo que debe administrarse de forma que el efecto permanezca constante. La semivida plasmática es de unos 45 min. Se elimina por orina en forma libre y en forma metabolizada. Algunas de estas características son diferentes con los compuestos homólogos, ya que se retrasa la absorción y se alarga la vida.

Puesto que se requieren dosis altas y mantenidas para conseguir un buen efecto hipolipoproteinemiante, son frecuentes las reacciones adversas que obstaculizan el buen cumplimiento terapeútico. La más frecuente es la vasodilatación cutánea con sensación de oleada de calor; esta reacción se debe a la liberación de prostaglandinas, por lo que se previene con ácido acetilsalicílico, 300 mg/día; se produce taquifilaxia a este efecto. Produce también prurito, erupciones cutáneas, sequedad de boca, pigmentación de la piel, náuseas y molestias gastrointestinales (dolor gástrico y diarrea), que disminuyen si se toma con alimento. Puede provocar alteraciones hepáticas con leve aumento de transaminasas y fosfatasas; este efecto es reversible y evitable si se aumenta la dosis paulatinamente (unos 2,5 g/mes). En ocasiones produce hiperglucemia y agravamiento de la diabetes e hiperuricemia de escasa trascendencia clínica, excepto en casos de gota. Está contraindicado si existe úlcera péptica, gota, diabetes o enfermedad hepática.

Es eficaz en el tratamiento de las hipercolesterolemias puras o combinadas (tipos II, III, IV y V), como complemento de una dieta apropiada. En ocasiones puede completar la acción de un secuestrador de ácidos biliares. En la hipercolesterolemia familiar heterocigota la dosis es de 6-7,5 g/día por vía oral, mientras que en las otras hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias la dosis es de 1,5-3,5 g/día. Se debe empezar la dosis de 100 mg, tres veces al día con las comidas, para aumentar de forma gradual hasta unas dosis de 1 g, tres veces al día; la dosis máxima es de 3 g.

Acipimox. Es un derivado del ácido nicotínico que posee una actividad antilipolítica muy elevada en el adipocito, por lo que reduce la liberación de ácidos grasos libres. Carece de actividad sobre la lipoproteinlipasa.

Se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de eliminación más prolongada que la del ácido nicotínico. Es excretado por la orina sin modificar.

El acipimox es activo en las hiperlipoproteinemias combinadas, en las que puede llegar a reducir las VLDL hasta el 50% y provocar elevación del colesterol HDL entre el 10 y el 20%; en cambio, reduce el colesterol de las LDL muy ligeramente. Por ello se emplea en las hipertrigliceridemias puras. No está contraindicado en la diabetes mellitus. La dosis es de 250 mg, tres veces al día.

E. DERIVADOS DEL ÁCIDO FENOXIISOBUTÍRICO (FIBRATOS)

1. Características químicas

El primero de la serie fue el **clofibrato,** éster etílico del ácido clorofenoxiisobutírico, que es hidrolizado por esterasas en cuanto se absorbe para liberar el ácido fíbrico activo. El **binifibrato,** libera, igualmente, clofibrato una vez absorbido; es un éster con moléculas de ácido nicotínico. Compuestos de estructura análoga, pero diferentes de la del ácido fíbrico son el **bezafibrato,** el **fenofibrato** y el **gemfibrozilo** (fig. 55-2).

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Todos estos fármacos reducen principalmente los triglicéridos del plasma, entre el 10 y el 40%, y en mucho menor grado y de forma más inconstante, el colesterol. Esto se aprecia en un notable descenso de las VLDL, una disminución menor o nula de las LDL (según el tipo de hiperlipoproteinemia) y, a veces, un aumento de las HDL. Existen algunas diferencias entre ellos. El bezafibrato y el fenofibrato consiguen mayores reducciones de las VLDL y las LDL, y el bezafibrato y el gemfibrozilo mayores aumentos de las HDL; los efectos de estos compuestos pueden ser más pronunciados que los del clofibrato.

Los fibratos se caracterizan por estimular el llamado receptor activado por proliferador de peroxisomas α (PPAR-α), un receptor nuclear de tipo II que pertenece a la familia de los receptores de hormonas tiroideas, del ácido retinoico y de la vitamina D (v. cap. 3, apartado II, E). La estimulación del PPAR-α consigue la regulación de genes de varias enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como son las VLDL, incrementando la hidrólisis de triglicéridos y el catabolismo de las VLDL.

En efecto, los fibratos estimulan el gen y la consiguiente actividad de la lipoproteinlipasa (v. apartado I, 2) que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL, incrementando así su catabolismo; inhibe la expresión del gen de la apo-CIII, una apoproteína que inhibe la hidrólisis de triglicéridos. Además, los fibratos estimulan la expresión de los transportadores de ácidos grasos FATP y FAT y, por consiguiente, la captación de dichos ácidos grasos por parte del hepatocito, al mismo tiempo, los fibratos incrementan la actividad de acil-CoA-sintetasa que regula la esterificación intracelular de los ácidos grasos libres; dificulta, por lo tanto, su salida, y les permite ser utilizados en procesos catabólicos (β-oxidación) y anabólicos. En consecuencia, quedan menos ésteres acil-CoA-carboxilasa y de la sintasa de ácidos grasos y su disponibilidad para la síntesis de triglicéridos. Por último, los activadores de peroxisomas estimulados por los fibratos no sólo aumentan la β-oxidación y reducen la síntesis de triglicéridos, sino que también reducen la producción de apo-B y VLDL. En consecuencia, se suman la menor producción de VLDL con el aumento del catabolismo en las párticulas ricas en triglicéridos.

La acción de los fibratos sobre el PPAR tiene una última consecuencia: aumentar en grado variable las concentraciones plasmáticas de HDL y sus principales constituyentes, las apo-AI y apo-AII.

Además de actuar sobre las lipoproteínas del plasma, el clofibrato reduce el fibrinógeno y la viscosidad del plasma, mejora la fibrinólisis y reduce la adhesividad plaquetaria; además, el bezafibrato mejora la tolerancia a la glucosa y el fenofibrato reduce el ácido úrico. Todos ellos favorecen la eliminación de colesterol en la bilis e incrementan el índice litogénico, con aumento potencial en la incidencia de litiasis biliar.

3. Características farmacocinéticas

El clofibrato y el bezafibrato son profármacos que se hidrolizan por esterasas originando, respectivamente, el ácido clofíbrico y el ácido fenofíbrico. La absorción de los productos activos por vía oral es buena, con alta biodisponibilidad (tabla 55-7). Destacan su intensa unión a proteínas y su capacidad para desplazar otros fármacos (p. ej., anticoagulantes orales). Aunque todos sufren cierto grado de metabolización hepática, son excretados por orina en forma activa en proporción diversa, suficiente para que sus semividas de eliminación aumenten si existe insuficiencia renal (tabla 55-7).

4. Reacciones adversas e interacciones

Las más corrientes son las molestias gastrointestinales. Está comprobada la capacidad litogénica, que hace duplicar la incidencia de la enfermedad biliar. Esta capacidad fue demostrada particularmente en el caso del clofibrato, ya que se realizaron estudios de duración muy larga para comprobar su capacidad preventiva de la cardiopatía coronaria; con los demás preparados, aunque se tiene menos experiencia, también se aprecia un incremento del índice litogénico y se han descrito casos de litiasis biliar (en el mencionado estudio de prevención se observó también una mayor mortalidad por causas no cardiovasculares, de origen muy diverso, no necesariamente biliar). Su uso ha decaído notablemente a favor de los nuevos derivados.

Aunque infrecuente, todos ellos pueden producir rabdomiólisis, más frecuente en pacientes con insuficiencia renal; el riesgo aumenta en caso de asociación con estatinas; el cuadro es reversible. Puede provocar otras reacciones, como manifestaciones alérgicas, debilidad, impotencia y alopecia.

Pueden potenciar las acciones de los anticoagulantes orales y de las sulfonilureas.

Tabla 55-7. Características farmacocinéticas de los derivados del ácido fíbrico

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L)	Unión a proteínas (%)	Eliminación urinaria (%)	Dosis (mg/día)
Bezafibrato	100	2	17	94-96	50	600
Clofibrato	> 95	18-25 (ácido clofíbrico)	7-14	92-97	50	2.000
Fenofibrato		19-26 (ácido fenofíbrico)	61	99	¿30?	300-500
Gemfibrozilo	100	1,5	—	95	60	900-1.200

5. Aplicaciones terapéuticas

Siempre como acción complementaria a la dieta, son particularmente útiles en las hiperlipoproteinemias de los tipos III y IV, y en ocasiones en las del tipo II. No son útiles en las hipertrigliceridemias que cursan con quilomicronemia primaria por déficit congénito de lipoproteinlipasa.

Las dosis son: bezafibrato, 600-800 mg/día, o una o dos tomas diarias de la forma retardada; binifibrato, 600 mg tres veces al día, o 550 mg de la forma retardada en una sola toma; clofibrato, 1,5-2 g/día en una o dos tomas; fenofibrato 300 a 400 mg/día en tres tomas o 145 o 160 mg/día en una sola toma de las preparaciones modificadas; genfibrocilo, 600 a 1.800 mg/día. El bezafibrato y el genfibrozilo parece que son más eficaces si se toman después de la cena.

6. Combinaciones de fármacos y nuevas perspectivas

Cuando las concentraciones de colesterol son elevadas (p. ej., colesterol LDL > 200 mg/dL), es preferible asociar dos fármacos hipocolesterolemiantes que actúen por mecanismos diferentes, en lugar de administrar dosis altas de uno solo, con el fin de aumentar la eficacia y disminuir el riesgo. Es útil la asociación de un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa con ezetimiba o con una resina y, si ésta no es tolerada, con niacina. En casos graves que presentan concentraciones de colesterol LDL superiores a 250-300 mg/dL será necesaria la combinación de tres y hasta cuatro productos, según la tolerancia. Debe controlarse especialmente la asociación de fibratos con inhibidores de la HMG-CoA-reductasa porque se puede potenciar la aparición de miopatías. En este caso debe considerarse como alternativa la utilización de ácidos grasos ω-3.

Si hay un gran aumento de triglicéridos y colesterol, no bastará la administración única de un derivado fíbrico, sino que será necesario asociarlo a un hipocolesterolemiante; por su relativa inocuidad, se están imponiendo los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, si bien las resinas o la niacina también son eficaces. Combinando niacina, de liberación prolongada, que puede inducir elevación de las concentraciones de colesterol HDL, pero que es difícil de tolerar por sus efectos vasodilatadores faciales mediados por prostaglandina D, con **laropiprant** un antagonista del receptor de esta prostaglandina, y con simvastatina, podría obtenerse un beneficio en los pacientes que presentan bajas concentraciones de esta fracción de colesterol plasmático, lo que constituye un importante factor de riesgo cardiovascular. En el momento actual se están llevando a cabo ensayos con objeto de comprobar la posible eficacia de esta novedosa medida.

Es de destacar el desarrollo de un nuevo abordaje terapéutico dirigido específicamente a *elevar las concentraciones de colesterol HDL y reducir las de colesterol LDL*. Se sabe que las personas que muestran una reducción genética de la actividad de la proteína que transfiere éster de colesterilo (CETP), una glucoptroteína hidrofóbica que es sintetizada en el hígado y circula unida principalmente a HDL en el plasma, presentan un aumento del colesterol HDL en el plasma. La CETP promueve la redistribución de los ésteres de colesterilo, triglicéridos y fosfolípidos de una partícula lipotroteica a otra. El efecto global de CETP es la transferencia neta de ésteres de colesterilo de las HDL a las LDL y TRL. Se han desarrollado productos sintéticos que inhiben la CETP. El primero fue el torcetrapib, pero su estudio fue suspendido al comprobar un incremento de morbimortalidad cardiovascular, quizá como consecuencia del desarrollo de hipertensión. Un nuevo derivado, el **anacetrapib,** consigue aumentar los de HDL y reducir las concentraciones de LDL sin incrementar la presión arterial.

II. CONTROL DE LA OBESIDAD

1. Planteamiento del problema

La terapia anorexiante se plantea como un medio de reducir el apetito, cuando es necesario reducir la ingesta de comida para disminuir el peso de una persona. Esto significa que la obesidad es considerada como una condición crónica que contribuye a la morbimortalidad de enfermedades como la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes no dependiente de insulina, las hipertrigliceridemias, la insuficiencia respiratoria, etc. Además, puede restringir la actividad física en tal grado que interfiera la realización del ejercicio mínimamente recomendable. No es de desdeñar, tampoco, el problema psicológico que puede plantear en personas pendientes de su propia imagen, sobre todo en una sociedad que prima estética-

mente la delgadez, como es la occidental en la era actual. Pese a ello, las modificaciones surgidas en los hábitos dietéticos y la masiva presencia de incentivos de comida muy apetitosa y rica en componentes energéticos han provocado la aparición de una pandemia marcada por la obesidad. En el otro extremo, complejos trastornos de carácter psicológico condicionan la aparición del rechazo permanente y peligroso que constituye la anorexia.

Se acepta que una persona tiene sobrepeso cuando su índice de masa corporal (IMC, en inglés BMI) es ≥ 25, y que es obeso cuando su IMC es ≥ 30. El IMC se calcula dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la talla expresado en metros. Según la Organización Mundial de la Salud, las personas con obesidad clase I (IMC entre 30 y 34,9) tienen un incremento moderado del riesgo de salud, las de clase II (IMC entre 35 y 39,9) tienen un incremento grave, y las de clase III (IMC ≥ 40) un incremento muy grave.

La obesidad, por definición, es el resultado de un desequilibrio por el que la ingesta calórica excede a las necesidades energéticas. Curiosamente, y pese a que los factores ambientales y el estilo de vida contribuyen a la patogenia de la obesidad, que en la actualidad se ha convertido casi en una epidemia, el organismo dispone de adaptaciones homeostáticas que son mucho más poderosas para perder peso mediante la restricción calórica voluntaria; es decir, existen firmes mecanismos biológicos que protegen contra el aumento de peso; y aunque son muchas las variables ambientales que influyen sobre la iniciación de la comida, la percepción de saciedad es un proceso mucho más determinado biológicamente y predecible, desencadenado por la distensión gástrica, la liberación de mediadores intestinales (p. ej., la colecistocinina [CCK]), el aumento de la concentración plasmática de hormonas (p. ej. la insulina relacionada con la glucosa, la leptina relacionada con los adipocitos). Estas señales de saciedad alcanzan directamente el hipotálamo o lo hacen a través de las aferencias vagales que sinaptan en el núcleo del tracto solitario (NTS), donde confluyen sensaciones viscerales, gustativas y de saciedad.

2. Control de la ingesta y de la saciedad

Es evidente que la capacidad para ajustar la ingestión de comida en respuesta a las necesidades energéticas, siempre cambiantes, resulta indispensable para la supervivencia del individuo y el mantenimiento de la especie. Mediante un proceso conocido como homeostasis de la energía, la ingestión de la comida queda ajustada en el tiempo de tal modo que se asegure la estabilidad en la cantidad de energía potencial (grasa) acumulada en el organismo. De este modo, y a través de diversas señales —unas presentes en la sangre, otras actuando sobre aferencias nerviosas— la información que concierne al estado nutricional y a los depósitos energéticos es comunicada al cerebro, donde toda ella queda integrada junto con un cúmulo de información que tiene que ver con otros factores: cognitivos, visuales, olfatorios y gustativos. Es, pues, el SNC el que regula la ingestión de comida, de modo que, en respuesta a una reducción de las reservas corporales de grasa, surgen cambios adaptativos en los sistemas neuronales que dirigen tanto la conducta que busca comida (importante para iniciar la ingesta), como la percepción de saciedad (importante para terminar de comer).

En la conducta relacionada con la ingestión y la interrupción de la comida deben intervenir factores muy variados: estímulos plurisensoriales de origen externo, de carácter estimulador e inhibidor (en especial vista, olfato, gusto); la acción endógena y las concentraciones plasmáticas de los diversos nutrientes (carbohidratos, ácidos grasos, proteínas); el estado hormonal desencadenado por las variaciones de nivel de diversos nutrientes (leptina, insulina, grelina); estímulos propioceptivos de origen visceral y de naturaleza tanto mecánica como química (colecistocinina); influencia de núcleos nerviosos telencefálicos (corteza cerebral) y troncoencefálicos (NTS), activados o inhibidos de acuerdo con las funciones en que intervienen. Todo este complejo y variable conjunto de estímulos metabólicos y nerviosos, transmitidos por vía humoral y nerviosa, incide sobre las estructuras hipotalámicas (núcleo arqueado, núcleo paraventricular, hipotálamo lateral), las cuales lo integran e interpretan, traduciéndolo en una forma de conducta que se ajusta a las necesidades metabólicas y nutritivas. Esta conducta se expresa, igualmente, en forma compleja, que incluye actividad voluntaria, actividad estereotipada, actividad vegetativa y actividad neuroendocrina. Junto a estos sistemas se ha de tener muy en cuenta el sistema responsable de la conducta de autosatisfacción o premio (área tegmental ventral, núcleo *accumbens*, hipocampo, corteza prefrontal), de extraordinaria importancia en el actual entorno cultural y mediático.

2.1. El sistema homeostático

Los estudios fisiológicos más tradicionales señalaban al hipotálamo como el centro de integración de la conducta relacionada con la ingestión de comida. Basándose en métodos clásicos de lesión y de estimulación, se propuso la existencia de un centro hipotalámico ventromedial como centro de la saciedad, ya que su lesión en animales producía hiperfagia y obesidad, y un centro hipotalámico lateral o centro del hambre o de iniciación de la ingesta, porque su lesión producía hipofagia o afagia. El esquema sigue teniendo validez, aunque conocemos ahora mejor los múltiples circuitos que lo componen y las señales neuroquímicas que los regulan. Destaca el denominado circuito homeostático del control del apetito y la influencia que sobre él ejercen las hormonas leptina, insulina y grelina, así como la relación entre este sistema y los circuitos relacionados con los sistemas generales de recompensa (fig. 55-3).

La **leptina** es un péptido producto del gen *ob,* producida por los adipocitos. Su nivel circulante es más o menos proporcional al contenido de grasa corporal: aumenta con la obesidad y disminuye con el ayuno. La leptina estimula receptores de membrana de un solo segmento, de

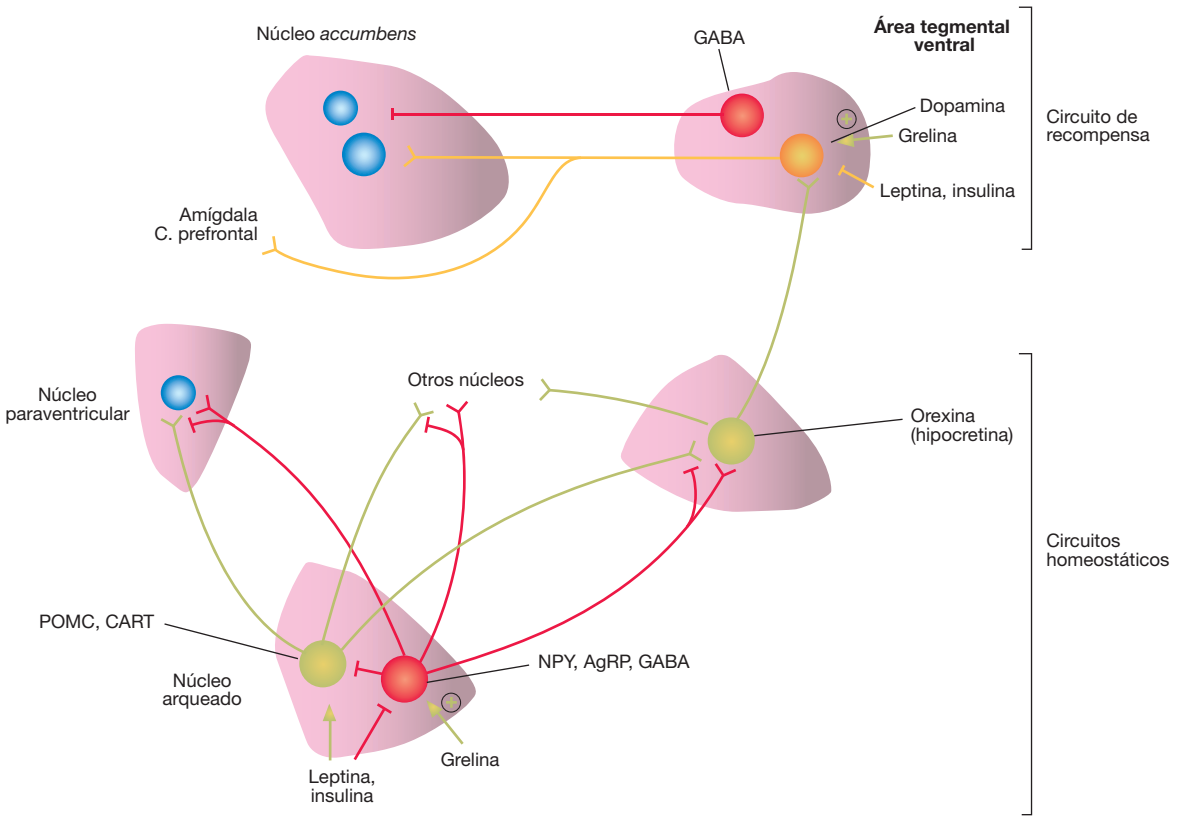


Figura 55-3. Neurocircuitos hipotalámicos y mecanismos de transducción de señales en la homeostasis energética y en los sistemas de recompensa.

la familia de las citocinas, y tras dimerizarse activan JAK-cinasas con sus correspondientes cascadas de señalización y fosforilación de factores de transcripción STAT que regulan la expresión de genes. La leptina es una poderosa inhibidora de la ingesta pero en la obesidad aparece resistencia a la acción de la leptina. A través de acciones directas e indirectas, la leptina reduce la percepción de sabor apetitoso de la comida al tiempo que favorece la respuesta a las señales de saciedad que se van generando durante el consumo de comida (p. ej., los producidos por PPY_{3-36}, CC, glucosa, ácidos grasos) y que terminan por inhibir la conducta de ingesta. La pérdida de peso reduce los niveles de leptina y por tanto sus señales, con lo que aumentan las que favorecen el gusto por la comida y disminuyen las que favorecen la saciedad, aumentando de ese modo la ingesta. La liberación de **insulina** en las células β del páncreas aumenta con la comida. Como sucede con la leptina, la obesidad produce frecuentemente resistencia a la respuesta de los receptores a la insulina. La **grelina** es un péptido producido por el estómago de manera fluctuante a lo largo del día en respuesta al consumo de alimentos: aumenta con el ayuno y disminuye después de comer. Actúa sobre receptores asociados a proteínas G (GHSR); la activación del GHSR-1 modula la secreción de hormona del crecimiento (v. cap. 49), pero en el momento actual se presta más importancia a su acción hipotalámica caracterizada por la promoción de la actividad de ingesta alimenticia.

En el núcleo arqueado del hipotálamo se encuentran neuronas que expresan *CART* (tránscritos regulados por cocaína-anfetamina) y *proopiomelanocortina* (POMC) a partir de la cual se procesa la *α-MSH* (v. cap. 26). La α-MSH activa receptores melanocortina-4 (MC4R) que se encuentran en células postsinápticas del núcleo paraventricular, del hipotálamo lateral y de otras regiones cerebrales. Las neuronas POMC reducen la ingestión de comida y son estimuladas por leptina e insulina; por tanto, la activación de esta vía por parte de la leptina o de la insulina inhibe el apetito y aumenta el metabolismo, ayudando de ese modo a reducir las reservas energéticas. La vía de la MSH se encuentra equilibrada por neuronas vecinas que también se encuentran en el núcleo arqueado que producen *GABA, neuropéptido* Y (NPY) y la proteína relacionada con agouti (*AgRp;* neuronas GNA). Estas neuronas inhiben directamente a las neuronas POMC, pero también proyectan a los mismos núcleos diana de las neuronas POMC, entre los que destaca el hipotálamo lateral, y en ellos antagonizan la actividad de la α-MSH sobre los MC4R. Las neuronas GNA/NPY son inhibidas por la leptina e insulina y, cuando son activadas (p. ej., por grelina), estimulan la ingestión de comida. Las neuronas GNA son activadas por otras hormonas, entre las que destaca la grelina que se acumula durante el ayuno; en efecto, en respuesta a la pérdida de peso, la activación de las neuronas GNA/NPY va asociada a la inhibición de las neuronas POMC. El área hipotalámica lateral contiene neuronas que estimulan poderosamente la ingestión de comida; no en vano reciben influencias del estriado, de la corteza orbitofrontal, del núcleo arqueado y de otras áreas relacionadas con la homeostasis energética. Las *orexinas* o hipocretinas son neuropéptidos elaborados en algunas neuronas del hipotálamo lateral, que envían sus axones a muchas regiones cerebrales, entre ellas el área tegmental ventral (ATV); estas orexinas, que favorecen además la vigilia y el despertar, ejercen una acción estimulante sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV.

Varios neuropéptidos de localización enteroencefálica aparecen como potentes inhibidores de la ingestión. Destaca sobre todos la **colecistocinina,** que parece actuar a nivel periférico: es liberada en la pared intestinal por la presencia de comida en el estómago y estimula receptores periféricos, cuya influencia asciende por el vago hasta el NTS; esta influencia se ve potenciada por la leptina. También la somatostatina, el CRF, la TRH y el glucagón pueden ejercer una acción inhibidora periférica vía vago. El papel del CRF puede ser más complejo y puede formar parte de la respuesta al estrés; su péptido homólogo urocortina, sin embargo, carece de actividad ansiogénica, pero ejerce su acción anorexígena directamente en el SNC.

La acción de la dopamina es variable. Su papel como mediador fundamental del sistema de recompensa, facilitador de la ingesta, será estudiado a continuación. Sin embargo, su aplicación en la región lateral perifornical del hipotálamo provoca interrupción de la ingestión de comida; ese podría ser el sitio de acción de los antiguos anorexiantes relacionados con la anfetamina.

2.2. El sistema de recompensa

Pese a la poderosa acción de este sistema homeostático que regula el apetito y el metabolismo energético, del que se deriva el mantenimiento del peso, la realidad nos indica que el sistema falla notablemente ante un ambiente caracterizado por la abundancia de alimentos extraordinariamente apetitosos y ricos en calorías y por la facilidad de adquirirlos. El sistema homeostático ajusta a corto plazo la ingestión de comida al gasto de energía, pero el punto de referencia (es decir, el peso corporal que el sistema debería mantener) aumenta de forma gradual; y conforme progresa la obesidad, el sistema homeostático se va haciendo resistente a las señales que deberían avisar que se han sobrepasado las reservas energéticas. La motivación para comer o dejar de comer es mucho más compleja que el simple sistema homeostático que responde a las señales metabólicas o a las provenientes del intestino. El motivo es que entran en juego los poderosos sistemas cerebrales relacionados con el premio o recompensa (analizados en el cap. 33) y responden a la visión, el olor y el gusto de los alimentos, de tal modo que desbordan y superan al sistema homeostático, un sistema que evolutivamente se fue forjando en circunstancias en que lo normal era la precariedad de la disponibilidad de comida. De ahí la necesidad de estudiar los ajustes entre los sistemas neurales propios de los circuitos de recompensa y los sistemas del circuito homeostático, responsable último de la ingestión y la saciedad (fig. 55-3).

La percepción de la satisfacción inherente a la comida se inicia con la información generada por las células receptoras del gusto en la mucosa oral, transmitido al NTS por fibras nerviosas sensoriales. Del NTS la información se propaga a múltiples sitios en el tronco cerebral (núcleo parabraquial), mesencéfalo (VTA) y telencéfalo (núcleo *accumbens,* estriado, tálamo y córtex), los cuales sienten y discriminan los diversos sabores y texturas del alimento y les asignan un valor determinado de satisfacción. El mayor grado de integración se consigue en las neuronas primarias del gusto, en la corteza insular, y posteriormente en las secundarias de la corteza orbitofrontal, donde la información gustativa queda integrada junto con la del olor, la visión y las influencias cognitivas. La respuesta de estas neuronas a los estímulos gustativos va disminuyendo conforme se va comiendo y se desarrollan los procesos de saciedad.

El valorar la comida como «premio» implica la actividad de los correspondientes sistemas de recompensa y concretamente la actividad de las neuronas dopaminérgicas del ATV que proyectan al núcleo *accumbens,* al estriado y a la corteza prefrontal; la dopamina aumenta el impulso y el deseo de obtener el estímulo gratificante, lo hace más resaltado, es decir, aumenta el deseo de obtener un alimento concreto, pero no es responsable de la experiencia hedónica en sí misma, del gusto experimentado, que más bien depende de la actividad de sistemas opioides que activan receptores μ en el núcleo *accumbens.* «Deseo» y «gusto» no son sinónimos, aunque con frecuencia ocurren conjuntamente.

Tiene que haber una relación recíproca entre el sistema de recompensa y el área hipotalámica lateral responsable de la actividad proingesta. La activación de la vía ATV → núcleo *accumbens* promueve el consumo de comida apetitosa. Las neuronas del área hipotalámica lateral estimulan de forma poderosa la ingestión de comida; su actividad está sometida a múltiples influencias estimuladoras e inhibidoras: entre las primeras se encuentran las de los circuitos de recompensa, y entre las segundas las aferencias inhibidoras del núcleo arqueado, antes estudiadas. Pero, a su vez, el propio hipotálamo lateral puede desencadenar la actividad de neuronas dopaminérgicas en el ATV a través de la proyección de neuronas que procesan orexina; es decir, la actividad propia de la ingesta promueve la actividad de los sistemas de recompensa. Los datos más recientes indican que la actividad de la leptina, insulina y grelina no se limita a las neuronas del núcleo arqueado, sino que se extiende directamente a las neuronas dopaminérgicas del ATV, las cuales poseen receptores para las tres hormonas: la leptina y la insulina ejercen acciones inhibidoras y la grelina acciones estimuladoras. La neurona dopaminérgica, además, recibe influencias excitadoras glutamatérgicas, inhibidoras GABA; el sistema opioide μ, al inhibir el sistema GABA, activa la neurona dopaminérgica, acción compartida con el sistema cannabinoide a través de receptores CB_1; es posible que este sistema actúe también por mecanismos periféricos situados en las terminaciones sensoriales de la pared gastrointestinal, en donde existen receptores CB_1.

3. Consecuencias

De lo expuesto se desprende la dificultad intrínseca que existen para conseguir el perfecto control y equilibrio energético cuando se ha iniciado la curva de aumento de peso. Cuando el paciente acude al médico a causa de su obesidad, o éste advierte la necesidad de adelgazar para reducir riesgos, los hábitos personales y ambientales en materia de alimentación y ejercicio físico suelen estar ya firmemente establecidos. Reducir en estos casos la ingestión de alimentos representa un durísimo esfuerzo para el paciente, que se ve privado de uno de sus placeres más gratificantes (como comer, y en particular determinados ingredientes: salsas, pan y dulces) para conseguir en ocasiones resultados cuantitativos escasos.

En estas condiciones, los fármacos anorexiantes actuales representan un papel muy secundario, ya que se limitan a reducir el apetito en grado moderado y, a menudo, durante un tiempo muy limitado o a reducir la absorción de la grasa de los alimentos. No cambian la conducta que origina la obesidad. Si a ello se suma la frecuencia de reacciones ad-

versas que producen, se puede concluir que el médico debe ser reacio a prescribir anorexiantes, debe hacerlo sólo a personas adultas y responsables, y considerarlo sólo un simple (y con frecuencia, escaso) apoyo de medidas más útiles, como la restricción calórica inteligentemente planificada, el ejercicio físico y la modificación de conducta. Unas veces, los anorexiantes ayudarán más en las primeras semanas del tratamiento, cuando el paciente experimenta la mayor sensación de hambre, mientras que otras veces pueden mostrar mayor eficacia más adelante cuando, a pesar de mantener la restricción de la dieta, la velocidad de reducción del peso disminuye, parece que ya no se consigue nada y la moral de la persona flaquea.

4. Dieta

Como se ha indicado, el único modo de tratar la obesidad es reducir la ingestión de calorías por debajo de las cantidades consumidas. Es preferible suministrar una dieta equilibrada y compuesta por alimentos familiares al paciente que hacer uso de dietas especiales ricas en fibra y proteínas o muy bajas en calorías o carentes de ciertos principios esenciales. En general, deben ingerirse al día 1.000 calorías menos (o al menos unas 600) de las que se gastan, lo que representa unas 1.500 para el hombre y unas 1.000 para la mujer. Para evitar desequilibrios deben contener el 40% de carbohidratos, el 25-30% de proteínas y el 30-35% de grasa. La prescripción de dietas hipocalóricas puede inducir déficit de determinados micronutrientes, vitaminas, etc., lo que puede indicar su uso.

Indudablemente esto requiere cambiar los hábitos alimentarios de la persona, con todo lo que ello puede implicar dentro de su sistema de valores, mecanismos de compensación y defensa, de rutinas, etc. Por ello, el apoyo psicológico debe ser grande si no se quiere fracasar inevitablemente. El apoyo de los fármacos anorexiantes, como ya se ha indicado es muy limitado y, si posible debe evitarse.

5. Fármacos antiobesidad

Para tratar la obesidad, los fármacos más comúnmente utilizados fueron los que facilitaban la sensación de saciedad: los **fármacos anorexiantes.** Su estructura derivaba de la propia de la anfetamina, teniendo la mayoría el núcleo de fenetilamina (anfetaminas, dietilpropión, fenfluramina y dexfenfluramina, fentermina, mazindol, fenfoprorex). Su acción era preferentemente central, por incremento en grado variable, según el producto, de la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica. El número de reacciones adversas provocadas por estos fármacos, de naturaleza psicológica (dependencia, v. cap. 33) y cardiovascular, obligó a retirar estos productos del mercado.

En la actualidad se dispone exclusivamente de tres fármacos cuyas características y acciones difieren ampliamente entre sí: **sibutramina** como anorexiante, **orlistat** como inhibidor de lipasas en el tubo digestivo, y **rimonabant,** un antagonista de los receptores cannabinoides CB_1.

6. Sibutramina

6.1. Acciones farmacológicas

Es una clorofenildibutilamina (fig. 55-4) que en el organismo se transforma por desmetilación y oxidación en dos metabolitos, M1 y M2, más activos que el compuesto original. Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que actúa principalmente a través de un aumento en los mecanismos de saciedad, aunque parece también que aumenta el gasto energético.

La sibutramina y sus metabolitos no muestran afinidad por los receptores de variados neurotransmisores, entre ellos receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) adrenérgicos (β_1, β_2, β_3, α_1, α_2), dopaminérgicos (tipos D_1 y D_2), histaminérgicos (H_1), muscarínicos, benzodiazepínicos o de NMDA. Producen inhibición de la recaptación de noradrenalina, y serotonina en las terminaciones nerviosas, sin afectar a los procesos de liberación. En cambio, no modifican o lo hacen muy ligeramente la recaptación de dopamina, y sólo a dosis altas aumentan su liberación. Esto puede explicar las diferencias observadas en comparación con los anteriores anorexiantes del tipo de las anfetaminas y fenfluramina, ya que no provoca farmacodependencia. En modelos animales se ha observado que también reduce la actividad y el número de α y β-adrenoceptores. En el tejido cerebral humano los metabolitos M1 y M2 de la sibutramina son tres veces más potentes inhibendo la recaptación de noradrenalina y serotonina que de dopamina. La sibutramina no libera monoaminas ni inhibe la MAO.

En ratas obesas la sibutramina reduce la ganancia de peso. Reduce la ganancia de peso en la rata delgada durante el crecimiento, reduciendo la ingestión de alimentos, aparentemente aumentando la saciedad, aunque también parece aumentar la termogénesis. Estos efectos

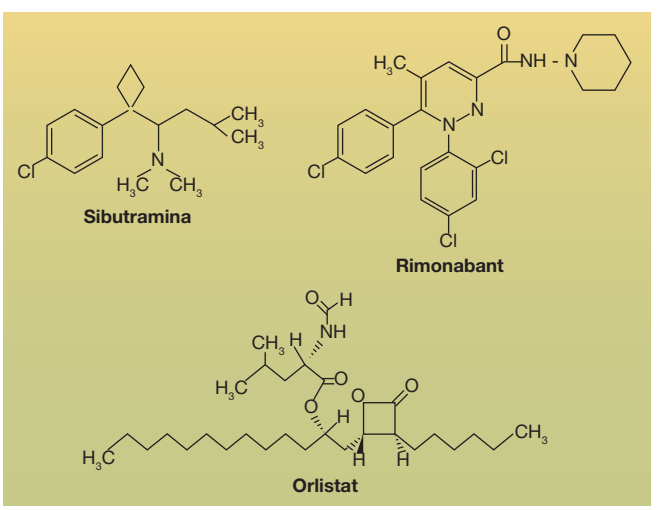


Figura 55-4. Fármacos utilizados para el control de la obesidad.

están mediados por la inhibición de la recaptación de serotonina y de noradrenalina.

En humanos la sibutramina reduce la ingestión de alimentos al reducir el apetito, reduce el peso de de los pacientes obesos en intensidad relacionada con la dosis; la pérdida de peso es del 5-10% del peso original en las primeras semanas, y puede continuar o revertir de modo variable a lo largo de 1 año. Al cesar la administración el peso se recupera salvo que se mantenga la dieta de una manera estricta. Posee cierta actividad termogénica. En sujetos diabéticos obesos, la pérdida de peso se asoció a una reducción media del 0,6% de la concentración de HbA_1c. En sujetos obesos con dislipemia, la pérdida de peso se acompañó de aumento del colesterol HDL y de disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos.

6.2. Características farmacocinéticas

La sibutramina es bien absorbida, alcanza la $C_{máx}$ a las 1,2 h de la ingestión y su semivida terminal es de 1,1 h; pero la $t_{máx}$ de los metabolitos 1 y 2 ocurre a las 3 h, y sus semividas plasmáticas son de 14 y 16 h, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias de sibutramina, las concentraciones estables de equilibrio aparecen a los 4 días. Estas características cinéticas son similares en sujetos de peso normal que en obesos. La unión a proteínas plasmáticas es del 97% para la sibutramina y del 94% para los dos metabolitos activos. Es metabolizada por el hígado, principalmente por la acción de la enzima CYP3A4, aunque carece de efectos inhibidores o inductores sobre esta enzima. Los dos metabolitos activos también son metabolizados en el hígado: M2 por la CYP3A4 y por la CYP2C9 y M1 aparentemente por la CYP3A4, originando metabolitos glucuronizados inactivos que se eliminan principalmente por la orina.

6.3. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de las reacciones adversas aparecen en la cuatro primeras semanas de tratamiento, pero su intensidad y frecuencia disminuyen con el tiempo. Pueden aparecer molestias digestivas (anorexia, sequedad de boca, náuseas, dispepsia, gastralgia), cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, ligero aumento de presión arterial, rara vez fibrilación auricular y se ha descrito un caso de infarto de miocardio). Son más frecuentes el insomnio y la cefalea, en menor grado el vértigo, el nerviosismo y la depresión. Puede producir síntomas de rinitis y faringitis con tos seca. En ocasiones produce dismenorrea. La utilización simultánea de agentes terapéuticos que aumenten las concentraciones cerebrales de serotonina pueden provocar la aparición del síndrome serotonérgico; esto puede ocurrir con administración simultánea de dos inhibidores de la recaptación de serotonina, sumatriptán, pentazocina, fentanilo, petidina, dextrometorfano.

Puede incrementar la actividad simpática por acción indirecta, por lo que precipitan crisis hipertensivas en presencia de inhibidores de la MAO. Dado que la sibutramina es eliminada a través del sistema CYP3A4, debe ser usada con precaución cuando el paciente esté utilizando fármacos que inhiben esta enzima, tales como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, troleandomicina, ciclosporina, etc. Agentes inductores de esta enzima son fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, dexametasona o rifampicina y podrían acelerar su degradación metabólica. No altera la eficacia de agentes contraceptivos orales. No altera la función cognitiva ni psicomotora cuando se administra en dosis única junto con alcohol. Debe esperarse dos semanas entre la suspensión de un inhibidor de la recaptación de serotonina y la administración de sibutramina. Ésta debe suspenderse al menos 2 semanas antes de iniciar tratamiento con IMAO.

6.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea a la dosis de 10 mg/24 h; excepcionalmente se puede aumentar a 15 mg. No se recomiendan tratamientos superiores a 1 año. Debe insistirse en el valor meramente coadyuvante, en su eficacia en todo caso moderada y en la necesidad de ponderar el beneficio frente al riesgo en cada paciente. Puesto que se puede producir tolerancia a la acción anorexiante, hacia las 4-6 semanas se debe valorar la necesidad de mantener o retirar intermitentemente la medicación. No se debe usar en niños en crecimiento; si se emplea en adolescentes, es preciso tomar las debidas precauciones para que no interfieran en su equilibrio psicológico y no favorezcan la iniciación de dependencia. Contraindicaciones relativas o absolutas pueden ser la isquemia miocárdica, el hipertiroidismo y la arterioesclerosis avanzada y la hipertensión pulmonar. Finalmente, debe tenerse en cuenta que el tratamiento prolongado con fármacos tiende a reforzar los hábitos alimentarios inadecuados y a confiar en la sensación de saciedad para el cese de la ingesta, más que en el establecimiento de unos hábitos correctos de alimentación.

7. Orlistat

El orlistat es un derivado de la lipstatina (tetrahidrolipstatina), producto natural de *Streptomyces toxitrycine,* que presenta una estructura ligeramente similar a la de los ácidos grasos (fig. 55-4). Por esta similitud forma un enlace covalente con el residuo serina de las lipasas, compitiendo por ellas con los ácidos grasos de los triglicéridos. Para que la grasa de la dieta (triglicéridos) pueda absorberse ha de ser hidrolizada por las lipasas gástricas y pancreáticas, quienes los convierten en ácidos grasos libres y monoacilgliceroles. Una vez incorporados en las micelas fosfolipídicas de la bilis, los monómeros de grasa se absorben en el tubo digestivo y entran en la circulación como quilomicrones. El orlistat inhibe las lipasas y limita la hidrólisis, con lo que disminuye en un 30% la absorción de grasa ingerida, favoreciendo su expulsión por las heces. No inhibe las hidrolasas, por lo que no altera la absorción de aminoácidos ni de carbohidratos. Al

no absorberse, tampoco modifica la actividad de las lipasas hepáticas ni la lipoproteinlipasa. Aumenta la eliminación fecal de colesterol, tanto dietario como biliar, pero no altera la absorción del colesterol libre ni la de los fosfolípidos.

El orlistat es absorbido en muy escasa cantidad. La fracción que puede ser absorbida no permite detectarlo en plasma. *In vitro* se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas. Es probable que orlistat sea metabolizado por la pared intestinal. Se elimina por las heces en un 97%.

Debe ser ingerido durante o hasta 1 h después de las comidas; si éstas contienen una cierta cantidad de grasas, la fracción de éstas no absorbida aparecerá en las heces. Puede producir heces oleosas o manchado oleoso, exceso de defecación o urgencia fecal o flatulencia. Estas manifestaciones suelen atenuarse con el uso prolongado, sobre todo si se siguen las recomendaciones respecto a la ingestión de grasas que deben distribuirse entre las distintas tomas alimentarias. No suele producir interacciones medicamentosas, pero podría alterar la absorción de vitaminas liposolubles si bien en ensayos clínicos las concentraciones permanecieron dentro de límites considerados normales.

La dosis diaria es de 120 mg, tres veces al día. Si se omite una comida o ésta no tiene grasa, se omite tambien el orlistat. Con esta dosis consigue una reducción significativa de peso a lo largo de varios meses. En conjunción con dieta hipocalórica, el orlistat produce una reducción del peso del 7 al 10%; mejora también el perfil lipídico con reducción del colesterol total y colesterol LDL.

8. Rimonabant

El rimonabant es el primer antagonista selectivo de los receptores cannabinoides (v. cap. 25) que se encuentran en el sistema nervioso y en tejidos periféricos, sin analogía estructural con los cannabinoides endógenos o exógenos conocidos (fig. 55-4).

Tiene una elevada afinidad por los receptores CB_1, 100 veces superior a la afinidad por los CB_2 y se comporta como agonista inverso. Reduce la ingesta y la obesidad en animales tanto en situación de saciedad como de hambre, pero todavía no está bien establecido su mecanismo de acción. En el sistema nervioso central (SNC) podría interferir la acción del sistema cannabinoide endógeno en el sistema mesolímbico que interviene en los sistemas de recompensa asociados a la ingesta, o a la potenciación del de las señales de saciedad provocadas por la colecistocinina y otras aferencias vagales. Es posible que su efecto anorexiante se deba también al bloqueo de los receptores CB_1 presentes en las terminaciones sensoriales de la pared intestinal, sobre las que el cannabinoide endógeno anandamida puede ejercer su acción orexígena. Puede también inhibir la lipogénesis favoreciendo la permanencia de ácidos grasos. Reduce la autoadministración de nicotina en animales quizá porque bloquee la transmisión dopaminérgica del ATV. Puede ayudar a dejar de fumar sin que aparezca aumento de peso.

Se absorbe con rapidez por vía oral con una biodisponibilidad del 12-46%, mejora con la comida. Se une a proteínas en un 99,9%. Tras la administración de 20 mg de rimonabant las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en unas 2 h. La semivida de eliminación es de 9 días. Se elimina principalmente por metabolización por el sistema CYP3A y por la amidohidrolasa, el 3% por orina. La insuficiencia hepática leve no altera esta cinética.

Los efectos adversos observados en sujetos humanos con sobrepeso u obesos tratados con 20 mg de rimonabant al día en estudios controlados aparecieron en el 15,7%. Las reacciones adversas más comunes son las náuseas, mareo, diarrea e hipoglucemia. Sin embargo, las que han producido mayor preocupación y han motivado a la Food and Drug Administration norteamericana a rechazar su utilización en Estados Unidos son las reacciones de ansiedad, depresión, agresión, psicosis y pensamiento suicida. También se han observado trastornos del sueño, pérdida de memoria e hipoestesia. Se han apreciado sofocos, hiperhidrosis y prurito cutáneo.

La aplicación de rimanobant debe asociarse a aumento del ejercicio físico y restricción calórica para inducir pérdida de peso en sujetos con obesidad o con sobrepeso asociado a otros factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus. En pacientes de estas características se aprecia, con la administración de 20 mg diarios una significativa pérdida de peso, siendo máxima a los 9 meses y se sostiene hasta los 2 años de observación. Se ha apreciado también aumento del colesterol HDL y disminución de los triglicéridos al año, sin cambios en el colesterol LDL. En los pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad tratados con metformina o sulfonilureas se observó disminución de la hemoglobina glucosilada de aproximadamente un 0,6%; se piensa que esta mejoría es superior a la que cabría esperar como debida a la pérdida de peso.

BIBLIOGRAFÍA

Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein, a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:160-7.

Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Eng J Med. 2007;357:2371-9.

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med. 1990;323:1289-98.

Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes. 1996;45:1455-62.

Chong PH, Bachenheimer BS. Current, new and future treatments in dyslipidaemia and atherosclerosis. Drugs. 2000;60:55-93.

Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: Implications for therapeutic selection. Rev Am J Med. 2001;111:390-400.

Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2007;370:1706-13.

Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, et al. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. Arch Intern Med. 1997;157:1186-92.

Goa KL, Barradell LB, Plosker GL. Bezafibrate. Drugs. 1996;52:725-53.
Gómez R, Navarro M, Ferrer B, et al. A peripheral mechanism for CB_1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. J Neurosci. 2002;22:9612-7.
Haria M, McTavish D. Pravastatin: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. Drugs. 1997;53:299-336.
Hvizdos KM, Markham A. Orlistat. A review of its use in the management of obesity. Drugs. 1999;58:743-60.
Krisna R, Anderson MSW, Bergman AJ, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. Lancet. 2007;370:1907-14.
Langtry HD, Markham A. Fluvastatin. A review of its use in lipid disorders. Drugs. 1999;57:583-606.
Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. Clin Pharmacokinet. 1997;32:403-25.
Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89-118.
MAAS investigators. Effects of sinvastatin on coronary atheroma: a multicentre antiatheroma study. Lancet. 1994;344:633-8.
Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin. An updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs. 2001;61:1835-81.
McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. Drugs. 1998;56:1093-124.
Mertens IL, Van Gaal LF. Promising new approaches to the management of obesity. Drugs. 2000;60:1-9.
Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature. 2006;443:289-95.
National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA. 1993;269:3015-23.
Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feedin behaviour? Trends Neurosci. 2007;30:375-81.
Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight and obese patients. Rio-North America: a ramdomized controlled trial. JAMA. 2006;295:761-75.
Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4S group. Lancet. 1993;344:1383-9.
Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. Lancet. 2006;368:1660-72.
Schoonjans C, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta. 1996;1302:93-109.
Shepperd J, Cobbe, SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333:1301-7.
Silverstone T. Appetite suppresants: a review. Drugs. 1992;43:820-36.
Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis. 1994;6:62-102.
Spina M, Merlo-Pich E, Chan RKW, et al. Appetite-suppresing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. Science. 1996;273:1561-3.
Sudhop T, Von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. Drugs. 2002;62:2333-47.
Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Final Report. Circulation. 2002;106:3143-420.
Vemuri VK, Janero DR, Makriyannis A. Pharmacotherapeutic targeting of endocannabinoid signalling system: drugs for obesity and the metabolic syndrome. Physiol Behav 2007, doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.012

56 Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación

J. González-Macías y J. Flórez

I. CALCIO

1. El calcio en el organismo

El calcio y el fósforo son, por una parte, constituyentes esenciales del esqueleto y, por la otra, elementos que protagonizan funciones esenciales de la vida de todas las células del organismo. Como constituyentes del esqueleto, forman un compartimiento de gran extensión y peso: el 98% de 1-1,5 kg del calcio total del organismo y el 85% de 1 kg de fósforo se encuentran en el hueso en forma de cristales parecidos a la hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Si se consideran la cantidad total existente en el hueso y la función estructural que el propio hueso cumple en el organismo, se comprende la importancia que debe tener para él asegurar su suministro y evitar su desgaste, especialmente teniendo en cuenta que, como estructura viva que es, el hueso está en constante recambio de sus componentes.

Junto a esta masa de elevada magnitud y de constante recambio, y que como tal exige permanente inversión, se encuentra la otra fracción de calcio y fósforo que participa en delicadas funciones de la vida celular; es decir, se trata de una fracción pequeña si se la compara con la ósea, pero que, sin embargo, adquiere máxima importancia por las funciones vitales que controla. En efecto, el calcio iónico (Ca^{2+}), como se ha mencionado en muchos capítulos de esta obra, regula la transmisión nerviosa, tanto en lo que es liberación de transmisores como en las variaciones del potencial, interviene en la contracción de las fibras musculares lisas o estriadas, regula el movimiento de organelas intracelulares, participa en fenómenos de liberación de mediadores, en la coagulación y, como segundo mensajero, en la activación de múltiples reacciones enzimáticas (v. cap. 3, apartado II, 2.2). Igualmente el fósforo, mediante su incorporación como fosfatos, participa en elementos de trascendental importancia: ácidos nucleicos, proteínas estructurales y enzimáticas, nucleótidos cíclicos y elementos que almacenan energía.

2. Mecanismos de regulación homeostática

Este planteamiento exige un delicado y, al mismo tiempo, riguroso mecanismo de regulación que asegure, por una parte, el aporte cuantitativo suficiente para alimentar una estructura tan extensa como es la ósea y, por la otra, la homeostasia que garantice la estabilidad de las concentraciones de ambos iones en el líquido extracelular, así como su perfecto intercambio con la fracción intracelular a través de los canales y de las bombas iónicas correspondientes.

Para ello, el mecanismo de regulación dispone de tres hormonas fundamentales, que son la **hormona paratiroidea** o parathormona (PTH), los metabolitos activos de la **vitamina D_3**, principalmente, aunque no exclusivamente, el 1α,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$] o calcitriol y la **calcitonina.**

El nivel de calcio regula directamente la velocidad de secreción de PTH y calcitonina e, indirectamente, la biosíntesis de $1,25(OH)_2D_3$ (fig. 56-1). A su vez, la PTH y el $1,25(OH)_2D_3$ tienden a aumentar la calcemia y la calcitonina a disminuirla. La PTH actúa estimulando los osteoclastos y la calcitonina, inhibiéndolos. La actuación de esta última es directa, ya que los osteoclastos poseen receptores para ella; la de la PTH es indirecta, a través de los osteoblastos. En efecto, células de estirpe osteoblástica inmaduras poseen en su membrana una proteína (denominada RANKL o ligando del RANK) que se une a un receptor de los osteoclastos (RANK), con lo que éstos se activan. Por otra parte, los mismos osteoblastos inmaduros segregan una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo su acción sobre el RANK. Pues bien, la PTH esti-

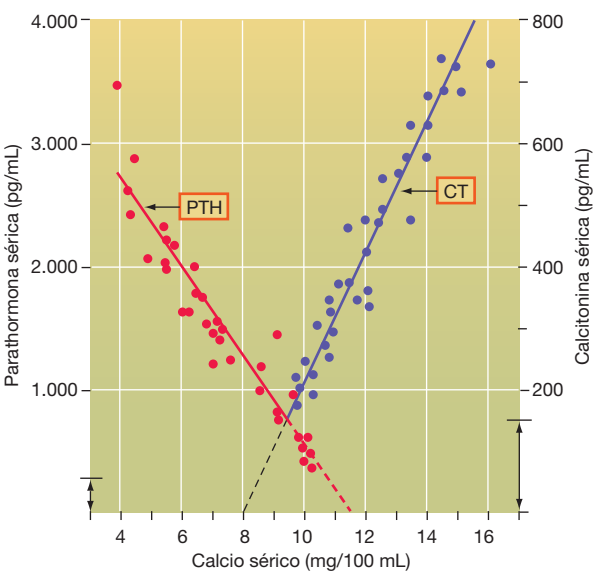


Figura 56-1. Influencia del calcio plasmático total sobre la secreción de parathormona (PTH) y calcitonina (CT).

mula la producción de RANKL y disminuye la de OPG. Existe además la idea de que el tejido óseo está separado del medio interno por una capa de células de estirpe osteoblástica, por lo que se cree que la actuación de la PTH sobre dichas células facilitaría el bombeo de calcio hacia el medio interno. De hecho, actúa así en el túbulo renal distal, facilitando la reabsorción de calcio. El $1,25(OH)_2D_3$ favorece la absorción intestinal de calcio. El calcio en el plasma está mantenido a una concentración constante de 5 mEq/L (2,5 mM o 10 mg/100 mL). La PTH, además, facilita la eliminación renal de fosfato, disminuyendo su concentración en plasma. Ello tiene gran importancia funcional, ya que por sus otras acciones favorece la llegada de fosfato a la sangre (la destrucción de hueso por los osteoclastos representa no sólo la liberación de calcio, sino también la de fosfato, y el $1,25(OH)_2D_3$ no sólo aumenta la absorción intestinal de calcio, sino también la de fosfato). De no existir un efecto fosfatúrico concomitante, el exceso de fosfato plasmático precipitaría el calcio en los tejidos, quedando bloqueado el efecto hipercalcemiante. La reducción del fosfato plasmático permite la existencia de más calcio en sangre e inhibe el depósito de la sal en el hueso.

3. Cinética del calcio y del fósforo

El calcio y el fósforo penetran en el organismo a partir de la dieta, por el tubo digestivo; se absorbe alrededor del 30% del calcio y el 70-90% del fósforo presentes en la dieta. El calcio lo hace en el duodeno y el yeyuno, mediante un sistema especial de transporte que requiere la acción facilitadora de $1,25(OH)_2D_3$ (v. apartado III, 2.1), y el fósforo en el yeyuno, también por transporte especial dependiente del $1,25(OH)_2D_3$. La absorción del calcio puede ser interferida por diversas sustancias que forman complejos insolubles (oxalatos, fitatos, fosfatos y ácidos grasos —con los que forma jabones—). Los glucocorticoides la inhiben, aunque el mecanismo no está aclarado. La absorción del fósforo es bloqueada por sustancias que forman sales: el aluminio y el propio calcio. Procesos patológicos digestivos (resecciones quirúrgicas y cuadros de mala absorción) interfieren también, con mayor o menor intensidad, en la absorción de estos iones.

La eliminación es por el riñón y, en condiciones normales, equilibra la absorción. Se realiza por filtración, pero el 95% del calcio filtrado y el 85% del fósforo son reabsorbidos en el túbulo. Dos tercios del calcio filtrado lo hacen en el túbulo contorneado proximal, el 20-25% en el asa de Henle y el 10% en el túbulo distal. También el fósforo es reabsorbido principalmente en el túbulo proximal y, en menor grado, en el asa de Henle, el túbulo distal y el tubo colector. Como ya se ha dicho, la excreción renal de calcio y fósforo está regulada fundamentalmente por la PTH. De manera más discutible, puede estarlo por el $1,25(OH)_2D_3$.

La insuficiencia renal altera profundamente el proceso de eliminación, con importantes repercusiones sobre el metabolismo óseo. Los diuréticos modifican la eliminación de calcio; las tiazidas favorecen la reabsorción de calcio, mientras que los diuréticos de asa estimulan su eliminación (v. cap. 47).

4. Preparados farmacéuticos de calcio y modo de utilización

Existen diversas sales de calcio, que pueden administrarse por vía oral o intravenosa:

a) Por vía oral: **carbonato, citrato, fosfato, pidolato** y **lactogluconato.** Preparados más complejos, como hueso de animales o conchas de ostra pulverizados, no son aconsejables para evitar la existencia de contaminantes tóxicos.

b) Por vía intravenosa: **cloruro, glubionato** y **gluconato.**

Dentro de las distintas sales es discutible la preferencia por una u otra en virtud de diversos aspectos. Uno de ellos es la facilidad de absorción de la sal. La de citrato es superior a la de otras sales. Otro aspecto se refiere a la cantidad de sal que está constituida por calcio: el carbonato es la más rica. En cuanto al pH gástrico, es necesario que sea ácido para que el carbonato cálcico se absorba adecuadamente (hecho teóricamente importante por la tendencia a la hipoclorhidria de los ancianos). Disminuye el riesgo de litiasis renal cálcica, potencialmente aumentado al administrar calcio, si se emplean sales de citrato, ya que su presencia en orina disminuye su desarrollo. Pero en la práctica todos estos factores al parecer carecen de interés, ya que las diferencias son escasas y, en cierto modo, tienden a neutralizarse. Por ejemplo, el citrato se absorbe mejor que el carbonato, pero las sales de carbonato contienen más calcio; además, en general las sales con mayor contenido son más caras, por lo que no hay ventajas económicas convincentes. La dificultad en la absorción de carbonato cálcico en los casos de disminución de acidez gástrica queda compensada si el calcio —como se recomienda, ya que se considera que ello facilita su absorción— se ingiere con la comida. El efecto beneficioso del citrato sobre la litogénesis tendría únicamente sentido en los individuos propensos a la litiasis, que en cualquier caso es preferible que no reciban calcio, si bien no está claro el papel litogénico de la ingesta de calcio.

Se debe tener en cuenta la formulación de la sal de calcio, ya que algunos preparados —habitualmente de elaboración más barata— se disuelven con enorme dificultad. Debe, por lo tanto, cuidarse de que se trate de preparados claramente solubles como, por ejemplo, los masticables y los efervescentes.

La cantidad de calcio que se absorbe tras la administración de una determinada sal depende de la cantidad ingerida. Con cantidades pequeñas, la absorción es buena, pero en cantidad próxima a los 500 mg se saturan los mecanismos de transporte activo y la absorción disminuye notablemente, de ahí que los suplementos de calcio deban administrarse en dosis no superiores a 500 mg, que es la cantidad que aportan por unidad la mayoría de los preparados comerciales. Si se administra una vez al día, es preferible que sea por la noche, pues se ha propuesto, aunque no se ha demostrado, que la disminución del pico nocturno que presenta la PTH permite una mejor conservación del hueso. Dado que, además, debe ingerirse con alimentos, es recomendable la administración con la cena; y si se administran dos dosis diarias, la otra deberá tomarse con la comida.

En las dosis recomendadas, el calcio oral tiene pocos efectos secundarios: puede producir estreñimiento o flatulencia. En las personas con hipercalciuria (al menos en la forma hiperabsortiva) en teoría puede favorecer la formación de cálculos. El carbonato cálcico, como potente alcalino que es, puede determinar fenómenos de hiperacidez gástrica de rebote cuando se administra en ayunas. Por vía intravenosa se utilizan el glubionato, el gluconato y el cloruro. Su utilización es indispensable en las urgencias hipocalcémicas, pero

deben administrarse lentamente y bajo control electrocardiográfico, porque pueden producir arritmias cardíacas; deberá evitarse que el intervalo QT se acorte excesivamente.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipocalcemia. Sus principales causas son el hipoparatiroidismo y la osteomalacia por falta de vitamina D, con frecuencia debida a mala absorción intestinal. La insuficiencia renal es una causa especial de hipocalcemia, vinculada a la síntesis defectuosa del metabolismo activo de la vitamina D.

La hipocalcemia grave requiere la infusión lenta de calcio intravenoso: 180 mg de calcio disueltos en 100 mL de suero glucosado infundidos en 10 min; si es preciso, se mantiene una infusión a razón de 45 mg de calcio/h. En las hipocalcemias menos graves se recurre a las formas orales (500 mg/8-12 h) junto con vitamina D o alguno de sus metabolitos para facilitar su absorción.

b) Osteoporosis. Es una enfermedad caracterizada por pérdida de hueso hasta un punto en que se hace difícil el mantenimiento de la integridad del esqueleto. La utilidad del calcio en su tratamiento es discutida. Más bien se cree que simplemente debe evitarse su déficit, porque estimularía la secreción de PTH y ello perjudicaría el esqueleto. De ahí que se aconseje en todo paciente con osteoporosis un buen aporte de calcio (1.200 mg). Con una dieta normal, para ello basta administrar un comprimido de calcio (500 mg) al día. Si la dieta fuera muy pobre en calcio (ausencia de lácteos) deberían administrarse dos comprimidos diarios.

En cualquier caso, es preciso insistir en que la administración de calcio debe considerarse simplemente un aspecto complementario, pero insuficiente por sí solo, en el tratamiento de la osteoporosis. Si bien se aconseja en todos los pacientes (al igual que la vitamina D), debe administrarse siempre acompañando a fármacos de mayor potencia (bisfosfonatos, raloxifeno, etc.).

c) Osteodistrofia renal. Véase el apartado III, *5*, *b*.

II. PARATHORMONA

1. Origen y características químicas

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos y peso molecular de 9.500. Proviene de un precursor producido por el gen específico de la célula paratiroidea, denominada hormona preproparatiroidea de 113 aminoácidos, que posteriormente, en la cisterna del retículo endoplásmico, pierde 23 aminoácidos y se convierte en la prohormona de 90 aminoácidos. Finalmente, en el aparato de Golgi pierde seis más de la terminación ácida. Básicamente, la información estructural necesaria para la actividad biológica se encuentra en los primeros 34 aminoácidos del extremo amino.

El estímulo específico de su secreción es la reducción de calcio iónico del plasma (fig. 56-1). La PTH actúa para restaurar de nuevo y elevar el nivel de calcio plasmático. Reguladores indirectos de la secreción son también el fosfato del plasma y el pH, al alterar el grado en que el calcio forma complejos (fosfatos) o se une a la albúmina (pH).

Las glándulas paratiroides detectan los niveles de calcemia a través del denominado «receptor sensor de calcio» (CaR), que posee una región extracelular, siete dominios transmembrana, y una cola intracelular. Aunque el calcio es el ligando fisiológico del CaR, también pueden estimularlo otras sustancias, genéricamente denominadas *calcimiméticos*. Junto a los agentes que activan directamente el CaR, o calcimiméticos de tipo 1, existen otras (calcimiméticos de tipo 2) que no son propiamente agonistas, sino activadores alostéricos que aumentan la sensibilidad del CaR al propio calcio o a otros calcimiméticos de tipo 1 uniéndose a la región transmembrana.

En la sangre coexiste la PTH entera y diversos fragmentos de PTH, muchos de ellos inactivos biológicamente por pertenecer a la terminación carboxi, que derivan del propio metabolismo o que han sido liberados de la glándula.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La función principal de la PTH es defender al organismo de la hipocalcemia; para ello libera calcio del hueso, conserva calcio en el riñón, aumenta la absorción de calcio en el intestino, vía $1,25(OH)_2D_3$, y reduce los fosfatos del plasma.

En el hueso incrementa la liberación neta de calcio y fosfato al líquido extracelular. Ya se ha señalado que este efecto es desarrollado por medio de los osteoclastos, cuyo estímulo se llevaría a cabo indirectamente a través de los osteoblastos (sistema RANK/RANKL/OPG), y tal vez también mediante la intervención de una hipotética membrana de células de estirpe osteoblástica que separaría el medio óseo del medio interno.

En la célula tubular renal, la PTH aumenta la reabsorción de calcio y magnesio en el túbulo distal y facilita la eliminación de fosfato y bicarbonato por inhibir su reabsorción en el túbulo proximal. La fosfaturia asegura que la mayor liberación de fosfato desde el hueso hasta el plasma no produzca hiperfosfatemia y reduzca, por lo tanto, el calcio iónico. En el riñón, además, la PTH activa directamente (e indirectamente por la acción hipofosfatémica) la 25-OH,1α-hidroxilasa que convierte el principal metabolito circulante de la vitamina D_3, el 25-OH-D_3, en su principal metabolito activo: $1,25(OH)_2D_3$. Éste actúa en el intestino para facilitar la absorción de calcio y en el hueso para permitir la resorción.

La acción celular de la PTH se realiza a través de sitios de fijación o receptores específicos de membrana asociados a proteínas G, las cuales activan la adenilil ciclasa e inician una cascada de fosforilaciones intracelulares no bien identificadas todavía. Es probable que estas reacciones se hallen íntimamente relacionadas con movimientos de calcio mediante la activación de canales y/o bombas de membrana y de cesión de calcio a lo largo de compartimentos celulares.

Recientemente se ha descrito la PTHrp *(PTH related protein)* que, actuando sobre los receptores de la PTH, provoca también hipercal-

cemia. Su papel fisiológico no es bien conocido, pero se sabe que es responsable de la mayor parte de las hipercalcemias malignas no metastásicas.

3. Valor terapéutico

Aunque podría pensarse que la PTH debería tener su principal indicación terapéutica en el hipoparatiroidismo, en la práctica esta enfermedad se trata, como ya hemos visto, con vitamina D. En cambio, paradójicamente, la PTH parece haber encontrado una gran utilidad terapéutica en la osteoporosis. La paradoja estriba en que la elevación patológica de la PTH en el organismo (que tiene lugar de forma mantenida), conduce, a través de la estimulación de la resorción ósea, a la pérdida de hueso; sin embargo, cuando se administra de forma intermitente, conduce a un aumento muy notable de la formación ósea. Dicho aumento se acompaña de una importante disminución de la incidencia de fracturas, hasta el extremo de que se ha comercializado para el tratamiento de la osteoporosis. En concreto, se dispone de dos preparados: el fragmento 1-34 o **teriparatida,** y la molécula completa (PTH 1-84). El tratamiento de la osteoporosis con fármacos que aumentan la formación de hueso (de los cuales la PTH es el único de que se dispone en la actualidad) se califica de *anabolizante*, frente al *antirresortivo* a que nos referiremos después, que se caracteriza por inhibir la destrucción ósea por los osteoclastos. Aunque conceptualmente puede parecer más atractivo el tratamiento anabolizante, razones prácticas hacen que el antirresortivo sea el utilizado con más frecuencia.

III. VITAMINA D

1. Características químicas y formas activas

Se trata de sustancias denominadas secoesteroides, es decir, esteroides que poseen un anillo abierto. Halladas inicialmente como factores exógenos (vitaminas D_2) necesarios para el desarrollo, en la actualidad se consideran elementos endógenos que cumplen un auténtico papel hormonal (vitamina D_3) a través de sus metabolitos activos (fig. 56-2).

1.1. Ergocalciferol (vitamina D_2)

Se encuentra en las plantas, donde se produce por irradiación a partir del ergosterol. Es absorbida a partir de los alimentos naturales (o enriquecidos artificialmente) en el yeyuno y la primera porción del íleon y se transforma posteriormente en los metabolitos activos 25-hidroxivitamina D_2 y 1,25-dihidroxivitamina D_2. Aunque su actividad biológica es idéntica a la de la vitamina D_3 (1 mg de vitamina D_2 equivale a 40.000 U de actividad), se elimina antes del organismo, por lo que su efecto acaba siendo menor.

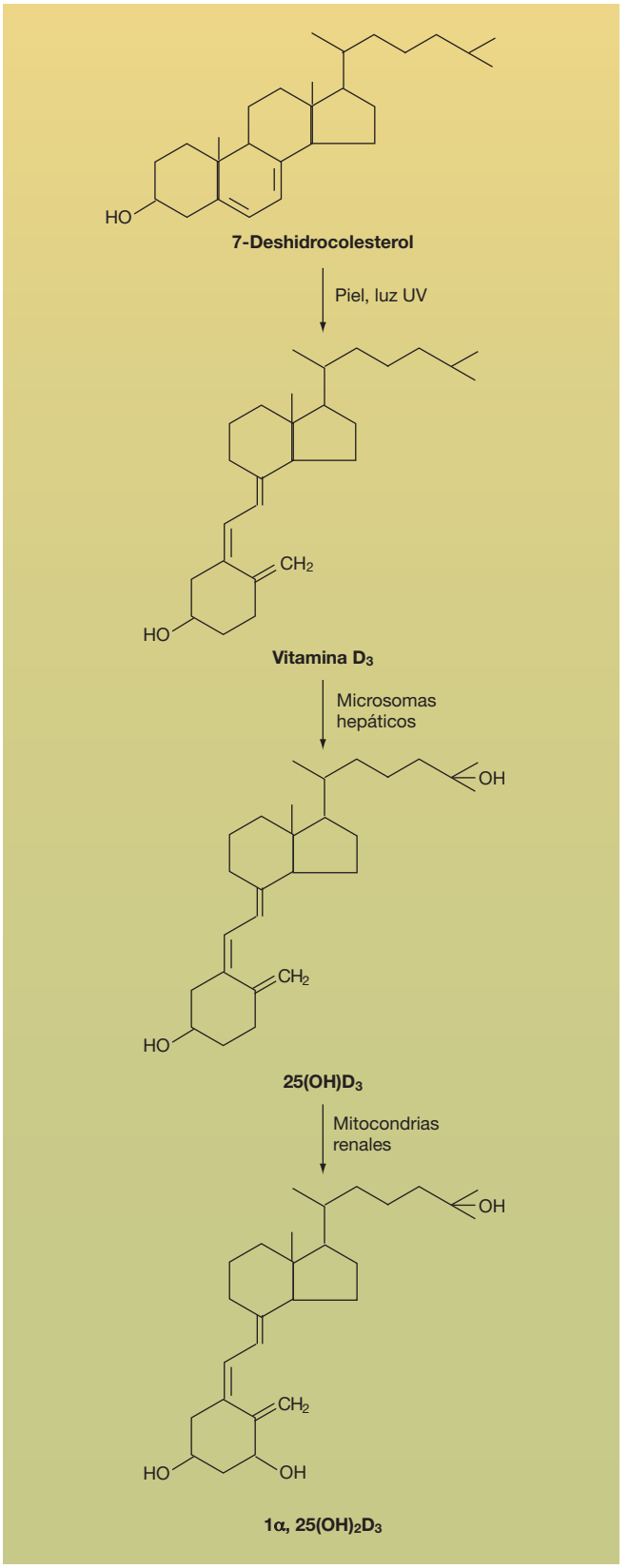


Figura 56-2. Metabolismo principal de la vitamina D_3.

1.2. Colecalciferol (vitamina D_3), 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol o calcidiol) y 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol)

Es la forma animal de la vitamina D. Se suele sintetizar en la piel merced a la irradiación ultravioleta que actúa sobre el precursor 7-deshidrocolesterol (fig. 56-2).

El colecalciferol no es biológicamente activo, sino que requiere la hidroxilación en posición 25, que ocurre en el microsoma hepático y en las mitocondrias, para convertirse en 25-hidroxicolecalciferol [$25(OH)D_3$]; esta hidroxilación microsómica no utiliza el citocromo P450. El $25(OH)D_3$ sufre una segunda hidroxilación en posición 1α que tiene lugar en las mitocondrias de las células del túbulo renal, para convertirse en 1,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$]. Esta segunda hidroxilación es estimulada por la PTH; la hipocalcemia favorece también la síntesis, directamente o mediante liberación de PTH, mientras que la hipercalcemia estimula la formación del metabolito $24,25(OH)_2D_3$, menos activo. La hipofosfatemia también estimula la síntesis de calcitriol. El propio metabolito regula negativamente su síntesis.

El $25(OH)D_3$ es el principal metabolito circulante de la vitamina D_3 y el que mejor expresa el estado de los depósitos de vitamina en un individuo. Estos depósitos dependen fundamentalmente de la exposición a los rayos solares y, en menor grado, de la dieta. Los métodos habituales de medida en plasma suelen medir simultáneamente los niveles de $25(OH)D_3$ y de $25(OH)D_2$ derivado de la alimentación; su concentración plasmática deseable es de al menos 30 ng/mL.

En la actualidad el $1,25(OH)_2D_3$ se considera como la hormona natural de la vitamina D. Es el producto que muestra mayor actividad biológica: unas 100 veces más potente que el $25(OH)D_3$, no requiere la presencia de hígado o riñón para mostrar su actividad y actúa con mayor rapidez que cualquier otro derivado. Habrá deficiencia de $1,25(OH)_2D_3$ en pacientes anéfricos o con insuficiencia renal grave y en pacientes con hipoparatiroidismo, ya que la PTH es el principal factor estimulante de su síntesis en la célula tubular renal (v. apartado II, 2). La concentración plasmática es de unos 30 pg/mL.

1.3. 1α-hidroxicolecalciferol (alfacalcidiol)

Es un metabolito sintético de la vitamina D. Requiere ser hidroxilado en posición 25 en el hígado, pero no es necesaria la intervención de la PTH ni del riñón, por lo que puede ser utilizado en pacientes con hipoparatiroidismo o con enfermedad renal grave. Su actividad biológica es algo inferior a la del $1,25(OH)_2D_3$, por lo que suele administrarse a dosis mayores.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

Se acepta que el papel fisiológico fundamental de la vitamina D es contribuir al mantenimiento de la homeostasia de la concentración plasmática de calcio y favorecer la mineralización ósea. Esto último lo hace a través del efecto anterior y tal vez también por actuación directa sobre los osteoblastos.

La vitamina D actúa a tres niveles.

2.1. En el intestino

El $1,25(OH)_2D_3$ facilita la absorción de calcio y fosfatos en el intestino debido a que aumenta el transporte transcelular a través de las células de la mucosa. Ésta es la acción que se considera más importante para conseguir su objetivo y la que ha sido mejor estudiada a nivel molecular. El transporte transcelular implica: *a)* la entrada de calcio por el borde en cepillo o membrana luminal de la célula; éste es un proceso de transporte facilitado, ya que es saturable y a favor de un gradiente de concentración, y *b)* la salida de calcio por la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico, merced a la acción de una ATPasa dependiente de Ca^+ y del sistema intercambiador Ca^{2+}/Na^+.

Existen dos hipótesis para explicar la acción de la hormona:

a) El $1,25(OH)_2D_3$ se fija a receptores específicos citosólicos y, al igual que otras moléculas esteroideas, penetra en el núcleo (v. cap. 3, apartado VI), donde favorece la formación de ARNm para sintetizar proteínas fijadoras de Ca^{2+}. Estas proteínas actúan sobre la membrana luminal para facilitar la difusión transmembrana y sobre el citoplasma para facilitar el paso de calcio hasta los sistemas de transporte de la membrana basolateral.

b) La hormona facilita la entrada de Ca^{2+} antes de que provoque la síntesis de proteínas fijadoras de dicho ion. En la membrana luminal, la hormona modifica su estructura lipídica y la velocidad de recambio de sus componentes, aumentando su fluidez y favoreciendo la velocidad de transporte para el calcio.

2.2. En el hueso

Las acciones de la vitamina D en el hueso son complejas y en parte contrapuestas Existe una acción consistente en facilitar la mineralización del hueso, la cual puede ser simple consecuencia del aumento del producto P x Ca o de un efecto directo de la vitamina sobre el hueso. Asimismo, la vitamina D favorece la resorción ósea, aunque no queda muy clara la relación entre este efecto y el anterior, ni tampoco si tal efecto resortivo se da siempre o depende de las circunstancias. Por lo que se refiere a los efectos celulares, el calcitriol estimula tanto la actividad osteoblástica como la formación de los osteoclastos, aunque no actúa sobre los osteoclastos maduros.

2.3. En el riñón

Aunque hay datos contradictorios, se tiende a aceptar que la vitamina D facilita la reabsorción de calcio y fosfatos, al favorecer su reabsorción activa en el túbulo proximal. En cuanto a los fosfatos, esta acción es inversa a la de la PTH.

3. Características farmacocinéticas

La vitamina D y sus metabolitos se absorben en el intestino delgado; los preparados hidroxilados lo hacen en tramos más altos y con mayor rapidez que el colecalciferol. La absorción requiere la presencia de sales biliares, y está reducida en casos de cirrosis biliar, tras resecciones de intestino o en casos de enfermedad celíaca. En todos estos casos puede apa-

recer osteomalacia. La absorción también disminuye con la edad. Es discutida la existencia de circulación enterohepática para la vitamina D y sus metabolitos.

En el plasma está fijada en su mayor parte a una globulina α denominada proteína fijadora de vitamina D, que tiene mayor afinidad por el derivado $25(OH)D_3$ que por el colecalciferol o el derivado $1,25(OH)_2D_3$. La semivida de la $25(OH)D_3$ es de 2-3 semanas y de 6 semanas en anéfricos, observándose el efecto máximo hacia los 15 días; la semivida del $1,25(OH)_2D_3$ es de 5-8 h y su efecto máximo se observa a los 3 días. El exceso de vitamina D administrada se almacena en el tejido graso. El metabolismo produce un gran número de metabolitos inactivos.

4. Reacciones adversas

La administración excesiva de vitamina D produce un cuadro tóxico de hipervitaminosis que suele verse más a menudo en niños tratados con dosis elevadas, pero también se aprecia en adultos. La dosis causante varía según la sensibilidad particular de cada individuo; suele establecerse por encima de las 10.000 U/día. Es más fácil si el individuo está tomando tiazidas simultáneamente. Los primeros síntomas guardan relación con la hipercalcemia que origina: debilidad, cansancio, fatiga, náuseas y vómitos; por afectación renal, pérdida de la capacidad de concentrar la orina, con poliuria, polidipsia y nocturia. Es posible el depósito de calcio en tejidos blandos: riñón (nefrocalcinosis), vasos sanguíneos, corazón y pulmón. Su tratamiento requiere la suspensión inmediata de vitamina D, dieta baja en calcio, glucocorticoides e infusión abundante de líquidos. Se discute la utilidad de la administración de furosemida.

También la aplicación excesiva de calcitriol y Ca^{2+} en pacientes con osteodistrofia (v. apartado 5, *b*) puede originar hipercalcemia, elevación del complejo iónico calciofósforo y precipitación de cristales en tejidos blandos (córnea, conjuntiva, etc.). Por ello es imprescindible que el índice Ca x P nunca pase de 70.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) Hipoparatiroidismo. Se trata de un proceso que cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y concentraciones séricas bajas de $1,25(OH)_2D_3$. El objetivo de su tratamiento es mantener calcemias de 8,5-9,5 mg/100 mL y evitar tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia. Puede utilizarse vitamina D, ajustando la dosis, que es muy variable por ser impredecible la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa renal en ausencia de PTH. Puede empezarse con 20.000 U/día, y a veces son necesarias dosis 10 veces mayores. Si se prefiere el calcidiol, cabe comenzar con 20 µg, pudiendo requerirse hasta 200 µg. Probablemente hoy sea de elección el calcitriol, empezando con 0,25-0,50 µg y aumentando hasta que sea necesario (en casos excepcionales llegan a requerirse 5 µg). En todo caso, debe administrarse simultáneamente calcio (1-2 g/día).

Cuando el hipoparatiroidismo se establece en forma aguda tras una paratiroidectomía, debe administrarse calcio intravenoso y comenzarse en cuanto sea posible con calcio y vitamina D (o sus metabolitos) orales. De éstos debe preferirse el calcitriol por su rapidez de acción.

b) Osteodistrofia renal. Este término se refiere al conjunto de alteraciones óseas que aparecen en la insuficiencia renal crónica. Fundamentalmente son de dos tipos: las debidas a exceso de PTH (hiperparatiroidismo secundario) y las debidas a exceso de aluminio. Las primeras constituyen la «osteopatía de alto recambio», con aumento del número de unidades de remodelación, y las segundas la «osteopatía de bajo recambio», en que en general existe un exceso de osteoide. La osteopatía de alto recambio básicamente equivale a la «osteítis fibrosa quística», que también puede verse en el hiperparatiroidismo primario. El exceso de PTH en la insuficiencia renal se debe a varios factores: retención de fosfatos que disminuye la calcemia y falta de síntesis del calcitriol en el riñón, lo que, además de contribuir a la hipocalcemia, representa una liberación del freno que dicho metabolito ejerce directamente sobre las células paratiroideas. El exceso de aluminio se debe principalmente al agua de diálisis, aunque pueden contribuir otros factores, como el componente alumínico de las sales que se utilizan como quelantes del fosfato.

La principal aplicación de la vitamina D y, más concretamente, de sus metabolitos en la osteodistrofia renal es el tratamiento —o, en su caso, prevención— de la osteopatía de alto recambio, mediante la inhibición de la secreción de PTH. Dicha inhibición se desarrolla en parte por corrección de la hipocalcemia y en parte por actuación directa sobre la glándula, hecho que ocurre sobre todo cuando se administra calcitriol por vía intravenosa. Por vía oral se administran tanto el calcitriol como el alfacalcidiol o incluso el calcidiol, si bien el más usado es el primero a la dosis de 0,25-1,5 µg/día. Se pueden usar dosis más altas a días alternos o incluso dos veces a la semana. La vía intravenosa queda restringida a pacientes en diálisis.

La utilización de los derivados de la vitamina D comporta el riesgo de hipercalcemia que debe vigilarse cuidadosamente y el de calcificación de partes blandas, aun con calcemias normales, por elevación del producto fosfocálcico. Por ello, sólo se debe administrar cuando se tiene controlado el nivel de fosfato sérico mediante la restricción dietética y la administración de quelantes de fosfato (sales de aluminio). Para evitar esta complicación, están en estudio *análogos* de la vitamina D capaces de inhibir la PTH sin producir hipercalcemia. El más interesante de ellos es el **paricalcitol.** Un posible efecto beneficioso adicional de estos fármacos, aún en fase de estudio, es la mejoría de la enfermedad vascular que suelen desarrollar estos pacientes.

El uso de la vitamina D y sus derivados para frenar el hiperparatiroidismo secundario renal se ha visto hoy complementado por los *calcimiméticos,* que al aumentar la sensibilidad al calcio diminuyen la PTH sin aumentar la calcemia

(y, por tanto, el producto fosfocálcico), como ocurre con los derivados de la vitamina D. Por el contrario, una de sus limitaciones es la posible producción de hipocalcemia. El único calcimimético disponible en este momento es el **cinacalcet.**

Los metabolitos de la vitamina D también están indicados en los casos en que se detecte osteomalacia y ésta no guarde relación con la intoxicación alumínica.

c) Osteomalacia. La osteomalacia es un trastorno caracterizado por un defecto de la mineralización ósea. Cuando la enfermedad se produce en la infancia, se denomina *raquitismo.* Los mecanismos más frecuentemente implicados son un déficit de vitamina D o sus metabolitos, o una depleción de fosfatos. La falta de vitamina D se califica como carencial cuando se debe a disminución de la exposición a la luz solar o a falta de aporte dietético. En realidad, esta segunda circunstancia por sí sola no suele causar enfermedad y en general aparece asociada a la primera. Más frecuente es la falta de vitamina D de origen mal absortivo. Por qué la mala absorción puede dar lugar a falta de vitamina D, cuando la fuente principal —y en general suficiente— de la misma es la piel, es algo que continúa sin esclarecerse. La osteomalacia por déficit de metabolitos de la vitamina D tiene su principal ejemplo en la insuficiencia renal, a cuya disminución en la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ se ha hecho ya referencia (véase *b*).

Se discute si los tratamientos anticomiciales pueden provocar una falta de vitamina D o no, atribuida en este caso a que los antiepilépticos con efecto inductor enzimático favorecerían el catabolismo de la $25(OH)D_3$.

El tratamiento de una osteomalacia por falta de vitamina D o de sus metabolitos consiste, como es lógico, en la administración de éstos. En las formas carenciales —malabsortivas incluidas— algunos autores propugnan utilizar vitamina D —aunque deba hacerse a grandes dosis—, en parte por razones económicas (es mucho más barata) y en parte por razones biológicas. Consideran que es el preparado más fisiológico, entre otras cosas porque permite que continúen funcionando los sistemas metabólicos de regulación, lo que hace más difícil la intoxicación. En el otro extremo, otros autores prefieren utilizar siempre los metabolitos. Basan su preferencia en que son de actuación más rápida, en que en caso de producir intoxicación, ésta es más controlable y en que por ser más polares que la vitamina D, son menos dependientes de los mecanismos de absorción de los lípidos.

Cualquiera que sea la pauta que se prefiera, otras dos ideas generales de interés son las siguientes: es muy difícil definir *a priori* la dosis necesaria en un paciente concreto, debiendo ajustarse de acuerdo con los resultados obtenidos (modificación de la calcemia, de la concentración sérica de fosfatasa alcalina y, en su caso, de la concentración sérica de 25(OH)D); se debe estar atento al riesgo de desarrollo de intoxicación (hipercalcemia).

La *osteomalacia carencial* probablemente deba tratarse simplemente con dosis fisiológicas de vitamina D (unas 1.000 U/día o bien 10.000 U por semana), tras 1 mes con dosis superiores, para rellenar los depósitos (10.000 U/día). Si se prefieren los metabolitos, puede utilizarse calcidiol, a la dosis de 1 µg/kg y día, o calcitriol, a razón de 0,5 µg/día. La *osteomalacia mal absortiva* puede tratarse con vitamina D por vía oral, empezando con 20.000 U/día (pueden ser necesarias dosis mucho mayores: 200.000 U/día), o por vía parenteral (50.000-100.000 U/mes por vía intramuscular). También puede utilizarse calcidiol (3-5 µg/kg/día) o calcitriol (0,5-2 µg/día). La osteomalacia por anticonvulsivantes puede tratarse con la misma pauta que las carenciales. Mucho menos frecuente que la osteomalacia por falta de vitamina D es la debida a depleción de fosfatos, en general por una tubulopatía renal fosfatúrica. En tal situación suele coexistir una síntesis inadecuada de $1,25(OH)_2D_3$, siendo aconsejable por lo tanto la administración de 1-2 µg/día de calcitriol y 1-4 g/día de fosfato elemento, repartido éste en 4-5 tomas.

d) Osteoporosis. La vitamina D, en relación con la osteoporosis, debe ser considerada como un factor cuya carencia o reducción puede favorecer el desarrollo de la enfermedad, ya que queda dificultada la absorción de calcio y ello estimula la secreción de PTH, con el consiguiente aumento en el número de unidades de remodelación y tendencia a la pérdida de hueso, como ya se ha comentado. Se aconseja que todo paciente con osteoporosis reciba, junto al calcio, 800 U de vitamina D diarias.

Como se ha indicado a propósito del calcio, ni éste ni la vitamina D deben considerarse tratamiento suficiente en la osteoporosis. La razón de su administración es evitar su carencia (que repercute de manera negativa sobre la homeostasis esquelética), pero el tratamiento de la enfermedad propiamente dicha requiere otros fármacos.

Aunque el uso de calcitriol no suele recomendarse de forma generalizada en el tratamiento de la osteoporosis, algunos autores defienden su utilización, a la dosis de 0,5 µg/día. Tal vez al eludir el control metabólico de la 1α-hidroxilasa renal, pueda ser más efectivo.

IV. CALCITONINA

1. Origen y características químicas

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado en las células C del tiroides. Posee un puente disulfuro de cisteína en 1-7 que es esencial para su actividad. Su secreción depende de la concentración de Ca^{2+} en plasma: el aumento de calcio provoca la síntesis y liberación de calcitonina, mientras que la hipocalcemia las reduce (fig. 56-1).

Se conoce la estructura de la molécula de calcitonina de siete especies animales distintas. Las diferencias pueden ser grandes (hasta 16 aminoácidos entre la humana y la bovina), pero seis de los siete residuos aminoterminales son constantes. Las formas más potentes son la de pez (salmón y anguila) y la de pollo; la de pez es 20 veces más potente que la humana.

Para uso terapéutico existen tres formas de calcitonina: la humana, la de salmón y una modificación de la de anguila denominada **elcatonina.**

2. Acciones fisiológicas

La acción fundamental se realiza en el hueso, donde inhibe el fenómeno de resorción. Como consecuencia, reduce los niveles circulantes de calcio. La inhibición de la resorción ósea se debe a la acción inhibidora sobre los osteoclastos. El efecto hipocalcemiante agudo es poco apreciable en el adulto normal, en el que la resorción es lenta, pero se observa bien en el niño, en el que hay una gran velocidad de recambio óseo, así como en la enfermedad de Paget. En realidad se desconoce la trascendencia fisiológica de la calcitonina.

Posee propiedades analgésicas cuando se administra en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y en algunos estudios se ha observado que puede facilitar la liberación de β-endorfina.

3. Características farmacocinéticas

Varían de unas formas a otras, por lo que se tomará la de salmón como referencia. Se administra por vía parenteral, ya que se inutiliza en el estómago. La biodisponibilidad por vía intramuscular y subcutánea es del 70%. Por vía subcutánea, la concentración máxima se alcanza a los 30 min y desaparecen de la circulación en unas 12 h. Se metaboliza principalmente en el riñón; la semivida es de unos 30 min por vía intravenosa y de 60-90 min por vía intramuscular. Hoy se utiliza fundamentalmente por vía nasal a una dosis mayor que por vía subcutánea, por razones de biodisponibilidad.

4. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas tienen lugar cuando el fármaco se administra por vía inyectable y consisten en molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) que aparecen en el 10% de los casos, trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos) y dolor local en el sitio de inyección. Las molestias digestivas pueden ser prevenidas con benzamidas y el enrojecimiento con indometacina.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) Enfermedad de Paget. Hoy día, prácticamente no tiene sentido en la enfermedad de Paget la utilización de calcitonina, sustituida con ventaja por los bisfosfonatos.

b) Hipercalcemias. Las causas de hipercalcemia son muy variadas, pero las más frecuentes, con mucho, son la hiperparatiroidea y la neoplásica. El tratamiento estándar consiste en la rehidratación con suero salino, 500-1.000 mL/h, y —una vez bien hidratado el paciente— la administración del diurético furosemida, que inhibe la reabsorción de calcio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (v. cap. 47). Si ello no es suficiente, debe recurrirse a bisfosfonatos. En los casos en que es urgente disminuir la calcemia, 400 U de calcitonina pueden hacerla descender en 1-2 mg/dL en pocas horas. La dosis puede repetirse cada 4-6 h durante unos días. Al cabo de 4 días pierde su efecto antihipercalcemiante.

c) Osteoporosis. Aunque la calcitonina tradicionalmente se utilizaba en forma inyectable, en la actualidad se prefiere la vía intranasal. Por esta vía, la dosis recomendada por la *Food and Drug Administration* norteamericana es de 200 U/día de calcitonina de salmón. Pero hoy ha sido desplazada por otros fármacos.

d) Dolor asociado a metástasis óseas. La calcitonina puede tener acción analgésica en dolores asociados a procesos metastásicos óseos; la dosis es de 100-200 U/día.

V. BISFOSFONATOS

1. Características químicas

Los bisfosfonatos (antes conocidos como difosfonatos) son compuestos análogos a la molécula de pirofosfato, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P (figura 56-3); este doble grupo fosfónico confiere particular resistencia a la hidrólisis, que en el caso del pirofosfato es muy rápida. Las dos valencias libres del átomo de C se unen a sendos radicales, R_1 y R_2. El R_1, junto con los átomos de P, forma un «tridente» mediante el cual el bisfosfonato se une a los cristales de hidroxiapatita con gran afinidad y, por lo tanto, al hueso; esta unión es particularmente firme cuando R_1 es un radical –OH. El radical R_2 determina la potencia antirresortiva del fármaco, que crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada hasta un máximo de 3-4 C, y aumenta con la existencia de un átomo de nitrógeno grupo amino. Por ello, los nuevos productos son hasta 10.000 veces más potentes que el utilizado inicialmente (etidronato). Éste, por su menor actividad, debía administrarse a dosis que podían inhibir la mineralización del hueso (tabla 56-1).

En la actualidad se dispone de varios bisfosfonatos: **etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, tiludronato, risedronato, ibandronato** y **zoledronato** (fig. 56-3).

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Tras su entrada en el organismo, los bisfosfonatos se depositan ávidamente en el hueso, dada su gran afinidad con la hidroxiapatita. Se acumulan particularmente en las zonas de resorción ósea. Cuando los osteoclastos comienzan la resorción de una zona impregnada con bisfosfonatos, estos pasan a su interior, e inhiben su actividad y facilitan su apoptosis. Ello da lugar a un efecto antirresortivo, que es de utilidad en diversas situaciones clínicas: osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia tumoral, metástasis óseas.

El mecanismo molecular de la acción antiosteoclástica de los bisfosfonatos no es el mismo para todos los compuestos. Los bisfosfo-

Tabla 56-1. Potencia relativa de los bisfosfonatos para inhibir la resorción ósea

Alendronato	> 100- < 1.000
Clodronato	~ 10
Etidronato	~ 1
Ibandronato	> 1.000- < 10.000
Pamidronato	~ 100
Risedronato	> 1.000- < 10.000
Tiludronato	~ 10
Zoledronato	> 10.000

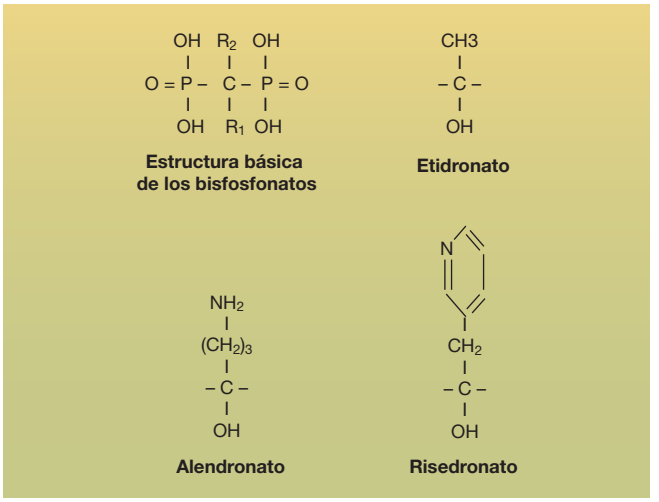


Figura 56-3. Estructura de los bisfosfonatos.

natos simples (no nitrogenados, como el etidronato, el clodronato y el tiludronato) son metabolizados a un análogo no hidrolizable del ATP, el 5′-[β,γ-diclorometileno]trifosfato, que es citotóxico y determina apoptosis. Los bisfosfonatos nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledroanto), en cambio, no son metabolizados dentro de la célula, sino que actúan inhibiendo un paso metabólico de la vía del mevalonato, implicada en la síntesis del colesterol. En concreto, inhiben la farnesildifosfato (FPP) sintetasa. La vía del mevalonato tiene la finalidad, además de producir colesterol, de sintetizar lípidos isoprenoides (como el FPP y el geranilgeranildifosfato, o GGPP) que son necesarios para la transferencia de cadenas de ácidos grasos (o prenilación) de proteínas de señalización del tipo GTPasa (Ras, Rho). Sin ello, diversos fenómenos de interacción proteínas-membranas celulares y proteínas-proteínas, no pueden desarrollarse, incluidos la estructuración del citoesqueleto para que el osteoclasto adopte la morfología necesaria para la resorción ósea (anillo de actina), así como la formación de las vesículas en que se secretan los hidrogeniones para disolver el hueso. Parece que en el efecto de los aminobisfosfonatos la apoptosis tiene menos importancia.

Para entender el efecto de los fármacos antirresortivos debe recordarse el fenómeno de remodelación ósea. El esqueleto se renueva continuamente bajo la actividad equilibrada de grupos de osteoclastos y osteoblastos que conforman las *unidades de remodelación,* las cuales, en lugares bien definidos y de dimensiones microscópicas, primero destruyen (osteoclastos) y después forman (osteoblastos) pequeñas porciones de hueso. Cuando el número de unidades aumenta, el hueso se renueva más deprisa (estado de «alto recambio»). A partir de la edad media de la vida, en cada unidad se establece un pequeño desequilibrio a favor de la resorción ósea, responsable de la pérdida de masa ósea que tiene lugar con la edad. Si en esta situación aumenta el número de unidades, las pérdidas se aceleran. Este hecho constituye la base de la osteoporosis; por ello, su tratamiento consiste en disminuir el número de unidades activas, es decir, el recambio. Puesto que lo que pone en marcha las unidades de remodelación es la activación de los osteoclastos y, por lo tanto, la resorción, el tratamiento de la osteoporosis consiste en administrar fármacos que inhiban los osteoclastos: son antirresortivos. Ello conlleva una disminución del número de unidades de remodelación que deben verse como unidades de pérdida ósea.

La disminución del número de unidades de remodelación que determinan los fármacos antirresortivos modifica tanto la masa ósea como la tasa de fracturas. La masa ósea inicialmente aumenta porque, dado que cada unidad de remodelación activa supone la existencia de un espacio carente de hueso (el destruido por los osteoclastos y aún no repuesto por los osteoblastos), al disminuir el número de unidades, desaparece una gran parte de esos espacios carentes de hueso. Pero este aumento de masa ósea es transitorio (fig. 56-4), debido a que la disminución del número de unidades de remodelación no se prolonga más de 1 o 2 años. Una vez estabilizado el número de unidades, la masa ósea puede evolucionar de tres formas. Si se mantiene el balance negativo de las unidades, se reanudan las pérdidas (si bien, ya que el número de unidades ha disminuido, la velocidad de pérdida de masa ósea será menor que antes del tratamiento) (fig. 56-4, *CF*). Si el balance negativo desaparece, la masa ósea se mantiene (fig. 56-4, *CE*). Finalmente, es incluso posible que la masa ósea aumente ligeramente, lo que puede deberse a que el balance se haga positivo, o a que el hueso, por renovarse muy despacio, se hipermineralice. Las fracturas disminuyen, en relación con el efecto favorable sobre la masa ósea.

3. Características farmacocinéticas

Los bisfosfonatos se absorben por vía oral con extrema dificultad, y su biodisponibilidad es del 1-3%. Por esta razón se recomienda su administración en ayunas, entre 30 y 60 min antes del desayuno, o, en otros casos, 2 h antes de la comida o la cena. En este caso deben haber transcurrido 2 h desde la ingesta anterior. Algunos se administran por vía intravenosa. Se unen a proteínas plasmáticas en un 60-70%.

Tras su entrada en el organismo, los bisfosfonatos son rápidamente aclarados de la sangre. Aproximadamente un 50% se elimina por el riñón, haciéndolo sin modificarse, ya que son muy resistentes a la hidrólisis. El otro 50% se deposita en el hueso y, si la dosis administrada ha sido la adecuada, el fármaco puede mantenerse en él a concentraciones antirresortivas el tiempo suficiente para que su administración pueda efectuarse de forma intermitente. En la actualidad se utilizan formas de administración oral semanal (alendronato, risedronato) y mensual (ibandronato). Está mostrando resultados alen-

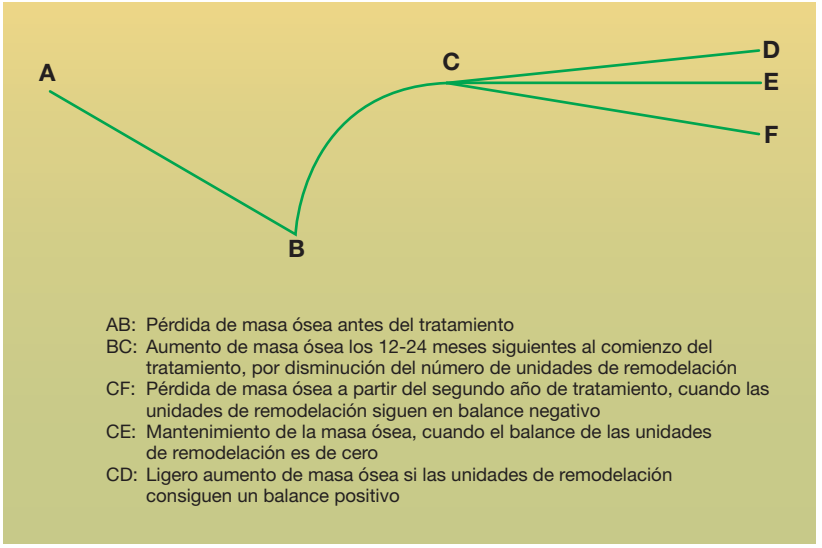


Figura 56-4. Evolución de la masa ósea con el tratamiento antirresortivo.

tadores la administración intravenosa en períodos más dilatados (trimestral con el ibandronato, anual con el zoledronato).

Por otro lado, parte del fármaco que va siendo liberado del hueso durante el proceso de remodelación ósea puede ser captado de nuevo por la hidroxiapatita, teniendo lugar un proceso de recirculación del mismo, en virtud del cual su semivida del tejido esquelético es de años (p. ej., para el alendronato se ha estimado en 10 años). La trascendencia de esta fracción de los bisfosfonatos que recircula entre el microambiente del hueso y la hidroxiapatita del tejido óseo no está bien establecida.

4. Reacciones adversas

Pueden producir intolerancia digestiva en forma de esofagitis y úlcera de esófago, por lo que se recomienda que los bisfosfonatos se ingieran con agua en cantidad abundante (medio vaso), y sin que el paciente adopte la posición de decúbito durante los 30 min siguientes.

Algunos bisfosfonatos (fundamentalmente el etidronato) a dosis altas pueden inhibir la mineralización ósea, provocando un estado osteomalácico. En ocasiones, sobre todo tras su administración intravenosa, el paciente puede presentar una «reacción de fase aguda», similar a la que tiene lugar en las inflamaciones, con fiebre y malestar general. La administración intravenosa, si se efectúa demasiado deprisa, puede también producir hipocalcemia. Fundamentalmente con los bisfosfonatos intravenosos, y casi exclusivamente en pacientes con procesos malignos, se ha descrito una osteonecrosis mandibular, cuya naturaleza exacta está aún en estudio.

Existe un amplio debate sobre si la administración de bisfosfonatos durante mucho tiempo, y a dosis excesivas, puede conducir a una situación de «hueso congelado» en que la resorción ósea esté inhibida, hasta el extremo de que se haga imposible cualquier renovación del tejido óseo. Ello sería contraproducente porque la falta de renovación ósea podría ocasionar la acumulación de lesiones óseas «por fatiga», que harían al hueso más propenso a las fracturas. No se ha podido demostrar la realidad de este fenómeno. No obstante, puede señalarse que en algunos casos aislados de niños tratados con bisfosfonatos por presentar osteogénesis imperfecta (una forma congénita de osteoporosis) se han descrito cuadros de osteopetrosis (proceso en que las metáfisis no pueden resorberse para transformarse en diáfisis a medida que el hueso crece, por lo que las estructuras óseas son más gruesas y densas de lo normal, aunque más frágiles).

5. Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de la *osteoporosis*, de los diversos fármacos de que se dispone en la actualidad, el alendronato y el risedronato son los más completos, ya que disminuyen tanto la incidencia de fracturas vertebrales como la de fracturas no vertebrales, incluida la de cadera. El etidronato no disminuye las fracturas no vertebrales. El ibandronato no ha demostrado aún su eficacia en este tipo de fractura. Las razones por las que unos fármacos actúan sobre todos los tipos de fracturas y otros lo hacen sólo sobre las vertebrales son complejas y no del todo conocidas.

El alendronato se administra a la dosis de 10 mg/día, y el risedronato a la de 5 mg/día. Se aconseja su ingesta 30 min antes de la primera comida del día. En la actualidad se propone la administración semanal de una única dosis siete veces superior a la diaria, lo que mejora el cumplimiento terapéutico sin perder eficacia y, al parecer, disminuye los efectos secundarios digestivos. El etidronato, que fue el primer bisfosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, se utiliza a

la dosis de 400 mg/día durante 2 semanas cada 3 meses. Se recomienda tomarlo a media mañana, 2 h después de desayunar y 2 h antes de comer. El ibandronato se administra a la dosis de 150 mg mensuales. El alendronato se administra a dosis de 5 mg administrados una vez al año.

Para el tratamiento de la *enfermedad ósea de Paget*, los bisfosfonatos deben administrarse en general a dosis más altas (es excepción el zoledronato), y pueden utilizarse la vía oral o la intravenosa.

Por vía oral se utilizan el etidronato (400 mg/día), el clodronato (800 mg/día), el tiludronato (400 mg/día) y el risedronato (30 mg/día). El etidronato se administra en períodos de 6 meses, y los demás en períodos de 3-6 meses, según la respuesta y la actividad basal de la enfermedad (ambas valoradas mediante la concentración sérica de fosfatasa alcalina). Los ciclos se repiten cuando la actividad de la enfermedad vuelve a elevarse. Si no hay respuesta, debe cambiarse a un fármaco más potente o, si ello no es posible, a la vía intravenosa. Para ella disponemos del pamidronato, que se administra a la dosis de 30-60 mg/día cada 2-6 semanas hasta un total de 200-1.000 mg, según la cifra basal de fosfatasa alcalina (la dosis más baja si los niveles de ésta son inferiores a tres veces el límite superior de la normalidad; la más alta si es superior a 10 veces dicho límite). Hoy parece estarse imponiendo el zoledronato, que se ha mostrado particularmente eficaz. Se utiliza a la dosis de 5 mg intravenosos administrados en unos 15 min. Si bien no disponemos de información suficiente, se cree que esta dosis sólo requeriría repetirse varios años después.

También son muy útiles los bisfosfonatos en la *hipercalcemia de las enfermedades malignas*. El zoledronato ha desplazado al pamidronato, bisfosfonato de elección en esta situación hasta ahora. Se administra a la dosis de 4 mg por vía intravenosa, que debe repetirse cada 30-40 días, dependiendo de lo que tarde en volver a aparecer la hipercalcemia.

Los bisfosfonatos son fármacos de elección en el tratamiento de las *metástasis óseas*, principalmente las debidas al carcinoma de mama, y, en segundo lugar, de próstata. Frenan su crecimiento, y además, disminuyen el dolor y la fragilidad ósea que determinan. Se recomienda el pamidronato por vía intravenosa (90 mg cada 3-4 semanas) o el zoledronato (4 mg cada 3-4 semanas). Aunque no hay claros datos de superioridad de uno sobre otro, el segundo presenta la ventaja de que el tiempo de administración es menor. También son útiles en el *mieloma*.

Por su capacidad de inhibir la mineralización, se ha utilizado el etidronato para evitar la mineralización y la osificación ectópicas, pero su eficacia no está comprobada.

VI. OTROS COMPUESTOS

1. Estrógenos y moduladores de sus receptores

En el capítulo 51 se expone ampliamente la acción antirresortiva de los estrógenos y muy especialmente del **raloxifeno,** un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (v. cap. 51, apartado III, A, 6).

Los estrógenos inhiben la función osteoclástica, fundamentalmente por disminuir diversas citocinas de efecto osteorresortivo (IL-1, TNF, IL-6, RANKL). El estudio *Women´s Health Initiative* ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas. Sin embargo, ha permitido observar, además, que sus efectos perjudiciales superan a los beneficiosos, por lo que su utilización en la osteoporosis se ha abandonado, salvo en algunas mujeres en la posmenopausia inmediata.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el raloxifeno, presentan la ventaja de mantener los efectos beneficiosos de los estrógenos, evitando parte de los perjudiciales. El raloxifeno posee una alta eficacia en la prevención de fracturas vertebrales (similar a la de los bisfosfonatos), aunque no en la de cadera. Se administra por vía oral a la dosis de 60 mg/día. Como los estrógenos, aumenta la incidencia de fenómenos trombóticos. Puede producir sensación de sofoco.

2. Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio está compuesto por dos átomos de estroncio estable y por ácido ranélico. El estroncio es el compuesto activo sobre el hueso, y el componente de ranelato facilita su biodisponibilidad. El estroncio se encuentra ampliamente disponible en la naturaleza, y habitualmente se ingieren unos 2-4 mg/día. En condiciones normales se encuentra presente en el hueso, si bien en cantidades mínimas. Su absorción, incorporación al hueso y eliminación son similares a las del calcio. Numerosos modelos farmacológicos indican que con frecuencia mimetiza las acciones de calcio.

Tras su administración, inicialmente los átomos de estroncio se adsorben a los cristales de hidroxiapatita y posteriormente se intercambian con los de calcio, pudiendo permanecer en el esqueleto durante años. Se calcula que tras 3 años de tratamiento el hueso contiene un átomo de estroncio por cada 100 de calcio. Se considera que ello no altera la estructura mineral cristalina.

El ranelato de estroncio disminuye las fracturas osteoporóticas, aunque no se conoce bien el mecanismo responsable. Se ha dicho que desarrolla simultáneamente un cierto efecto antirresortivo y un cierto efecto osteoformador. Ambos son de poca intensidad, por lo que se piensa que puede también modificar favorablemente la calidad ósea. Incluso se ha sugerido la posible implicación de su actuación sobre el receptor del calcio. Para que los alimentos no inhiban su absorción, se recomienda administrarlo 2 h después de cenar, sin volver a tomar nada hasta el día siguiente. Produce un aumento de densidad ósea que en gran medida es un artefacto, ya que el estroncio depositado en el hueso absorbe los rayos X en mayor medida que el calcio por su mayor peso atómico.

Se administra a la dosis de 2 g/día, y sus principales efectos secundarios son de carácter digestivo, aunque se han des-

crito también alteraciones vasculares y aumento de la tendencia a la trombosis venosa.

3. Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al ligando del receptor RANK (RANKL). Como se ha comentado, el RANK está presente en los osteoclastos, que son activados cuando se une a él el RANKL. El bloqueo del RANKL inhibe por tanto la activación de los osteoclastos, por lo que el denosumab se comporta como un agente antirresortivo. Su utilización en clínica está aún en fase de investigación, pero ésta se encuentra ya muy avanzada, ya que experimentalmente se ha demostrado su eficacia en diversas enfermedades en que está aumentada la resorción ósea (osteoporosis, metástasis óseas, mieloma, artritis reumatoide).

4. Fluoruros

El fluoruro sódico se deposita preferentemente en el hueso y el esmalte. En el hueso tiene la capacidad de estimular su formación, por lo que en su momento se propuso su utilización para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, esta indicación se ha abandonado porque produce un hueso de mala calidad.

En el esmalte se fija a la capa más externa, la endurece y la hace más resistente a la desmineralización; la sedimentación del fluoruro, al parecer, consiste en un intercambio iónico con iones hidroxilo o citrato.

Los fluoruros se pueden absorber tanto por vía digestiva como pulmonar.

Profilácticamente es útil para evitar la *caries dental*; para ello se utiliza la fluoración del agua potable de forma que no se supere la concentración de 1-1,5 ppm. Esta fluoración puede ser comunitaria o doméstica. A nivel individual puede aplicarse en forma de colutorios o de geles. El colutorio contiene fluoruro sódico al 0,05% (uso diario) o al 0,2% (uso semanal) y debe ser retenido en la boca durante 1 min. El gel contiene fluorfosfato acidulado y se aplica a los dientes durante varios minutos, una vez por semana.

La intoxicación crónica por ingesta de bebidas ricas en flúor provoca la *fluorosis*, que se caracteriza por la instauración de una osteosclerosis. Aparecen exostosis, calcificación de ligamentos, tendones e inserciones musculares. Se origina también la fluorosis dental.

BIBLIOGRAFÍA

Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Lancet Oncology. 2003;4: 284-92.

Bockman R. The effects of gallium nitrate on bone resorption. Semin Oncol. 2003;30:5-12.

Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? Support Care Cancer. 2002;10:399-407.

Body JJ. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone. 2002;30(5 Suppl):75S-79S.

Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. J Intern Med. 2006;259:539-52.

Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. Endocr Relat Cancer. 2004;11:207-24.

Bundred NJ. Optimising bone health in survivors of breast cancer. Lancet Oncology. 2007;8:89-91.

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Medical progress: mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Eng J Med. 2007;357:905-16.

Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician. 2003;67:1959-66.

Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2:211-9.

Close P, Neuprez A, Reginster JY. Developments in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2006; 7:1603-15.

Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. Clin Pharmacokinet. 2005;44:551-70.

Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet. 2002; 359:2018-26.

Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003188.

Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. Arch Intern Med. 2003;163:2237-46.

Francis RM. Calcium, vitamin D and involutional osteoporosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9:13-7.

Francucci CM, Romagni P, Boscaro M. Raloxifene: bone and cardiovascular effects. J Endocrinol Invest. 2005;28:85-9.

Harvey HA, Almokadem SM. Hypercalcemia and gallium nitrate. J Support Oncol. 2004;2:516-7.

Holick MF. PTH (1-34): a novel anabolic drug for the treatment of osteoporosis. South Med J. 2005;98:1114-7.

Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. Postgrad Med. 2004;115:69-70, 73-76.

Johnson KA. Editorial: The SERM of my dreams. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3754-6.

Khan AW, Khan A. Anabolic agents: a new chapter in the management of osteoporosis. J Obstet Gynaecol Can. 2006;28:136-41.

Leyland-Jones B. Treating cancer-related hypercalcemia with gallium nitrate. J Support Oncol. 2004;2:509-16.

Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocr Rev. 2002;23:16-37.

Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. Treat Endocrinol. 2004;3:117-32.

Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. Clin Ther. 2005;27:361-76.

Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD003474.

Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. Treat Endocrinol. 2003;2:273-92.

The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365:1621-8.

Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Drugs Today (Barc). 2003;39:89-101.

Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. Curr Pharm Des. 2002;8: 1907-16.
Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Investig Drugs. 2004;13:857-64.
Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med. 2005;353:898-908.
Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med. 2003;348:618-29.
Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. Health Technol Assess. 2004;8:1-176.
Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy. Drugs. 2005;65:2481-98.
Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006;367:2010-8.
Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S; Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. Palliat Med. 2004;18:418-31.
Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. J Bone Miner Res. 2006;21(Suppl 2):P94-98.
Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics–fooling the calcium receptor. Lancet. 2005;365:2237-9.
Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352:373-79.
Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD006250.
Zhang S, Gangal G, Uludag H. 'Magic bullets' for bone diseases: progress in rational design of bone-seeking medicinal agents. Chem Soc Rev. 2007; 36:507-31.

57 Fármacos hipouricemiantes y antigotosos

J. Flórez

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos generales de la terapia farmacológica

La hiperuricemia adquiere expresión clínica cuando el depósito tisular de cristales de urato genera una artritis, tofos o lesiones renales. Con el término de *gota* se describe un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperuricemia y depósito de cristales de urato monosódico en la membrana sinovial, que producen la activación de los neutrófilos y la inflamación articular causante del episodio artrítico agudo. El tofo es un depósito de uratos, indoloro, que se localiza preferentemente en los pabellones auriculares y en la región periarticular.

Los principales objetivos en el tratamiento de la gota son dos: *a)* yugular el proceso inflamatorio de un ataque agudo, y *b)* reducir la hiperuricemia para impedir la formación de los depósitos de urato responsables del ataque agudo y para favorecer la disolución y desaparición de los depósitos de tofos, si los hay.

Para el primer objetivo se utilizan fármacos antiinflamatorios; uno de ellos es relativamente específico para combatir el ataque agudo inflamatorio de la gota, la colchicina, mientras que los demás pertenecen al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que ya se han descrito en el capítulo 23. La reducción de la hiperuricemia se puede conseguir mediante fármacos inhibidores de la síntesis de ácido úrico o también mediante facilitación de la eliminación urinaria con fármacos uricosúricos.

Si la enfermedad se diagnostica de forma temprana y se trata en forma adecuada, se consigue frenar la gota y evitar sus complicaciones articulares y renales.

El *síndrome de lisis tumoral* es un trastorno que cursa con hiperuricemia asociada principalmente con el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas (leucemias agudas, linfomas), aunque se ha descrito también en el cáncer de mama, carcinoma microcítico de pulmón y mieloma. Suele aparecer al iniciarse la quimioterapia y se debe a la lesión renal originada por la precipitación de cristales de ácido úrico subsiguiente a la lisis de células tumorales. De forma secundaria, pueden aparecer hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia que pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco. Para su tratamiento se utiliza la inhibición de la síntesis de ácido úrico con alopurinol, o la facilitación de la transformación oxidativa del ácido úrico en alantoína por medio de la enzima rasburicasa.

2. Metabolismo del ácido úrico

La hiperuricemia es el resultado de un desequilibrio entre los procesos de síntesis de ácido úrico y de su eliminación por el riñón. El ácido úrico se forma como producto final de los procesos de oxidación de las bases púricas adenina, guanina e hipoxantina, que tiene lugar bajo la acción del complejo enzimático xantinooxidasa. A su vez, la concentración de estas bases depende de varios factores: *a)* la velocidad con que son liberadas por degradación de sus respectivos nucleótidos, y *b)* la velocidad con que son reutilizadas mediante las enzimas adenina fosforribosiltransferasa (APRT) e hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT). En situaciones en que hay un incremento en la síntesis de nucleótidos de bases púricas, cabe esperar un aumento también en su degradación; por ello, un pequeño porcentaje de personas con hiperuricemia presentan un incremento de actividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa. Del mismo modo, aparecerá hiperuricemia si hay disminución de la actividad de las enzimas APRT y HGPRT o si existe un aumento en la velocidad de degradación de los nucleótidos, como es el caso de pacientes con neoplasias que han recibido tratamiento antitumoral (fig. 57-1).

El ácido úrico se elimina en la orina; su concentración es el resultado de los procesos de filtración en el glomérulo, reabsorción por transporte activo en el túbulo y secreción tubular. Es decir, el ácido úrico está sometido a un proceso de transporte bidireccional a través del epitelio renal; este transporte es activo, específico para ácidos. La cantidad eliminada corresponde al 10% de la cantidad filtrada. En un porcentaje elevado de pacientes con hiperuricemia se aprecia una disminución de su capacidad de eliminar ácido úrico por orina, que puede deberse a una reducción en su capacidad de filtración o a un aumento en su velocidad de reabsorción.

Ante un paciente con hiperuricemia es conveniente precisar si presenta un aumento en su capacidad de producir el ácido úrico o una reducción en su capacidad de eliminación. Si la excreción de ácido úrico es inferior a 700 mg y la función renal es normal, el paciente debe recibir tratamiento con uricosúricos, pero si la excreción es superior a 700 mg, hay que pensar que existe hiperproducción y será mejor tratarla con inhibidores de la síntesis.

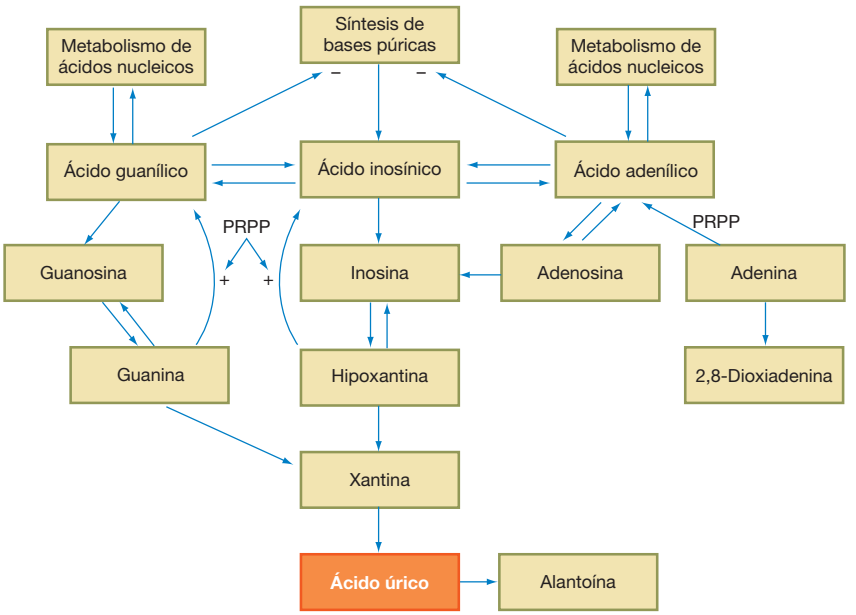


Figura 57-1. Metabolismo de las purinas y formación de ácido úrico. El fosforribosilpirofosfato (PRPP) facilita la síntesis de nucleótidos a partir de sus respectivas bases.

Para que aparezcan síntomas de gota, la concentración plasmática de ácido úrico debe ser mayor de 7 mg/dL en hombres y de 6 mg/dL en mujeres. Estas concentraciones favorecen el depósito de cristales de urato sódico en el líquido sinovial, lo que produce una respuesta inflamatoria aguda con acumulación de leucocitos promovida por la liberación de factores quimiotácticos. Es precisa la activación previa de las células endoteliales con liberación de adhesinas capaces de promover la adhesión leucocitaria. Los cristales de urato promueven además la liberación de diversos mediadores inflamatorios en los leucocitos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), las interleucinas (IL) IL-1 e IL-8, calicreína, eicosanoides y otros factores que magnifican la reacción inflamatoria.

II. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

1. Colchicina

Es un alcaloide obtenido de la planta *Colchicum autumnale* (fig. 57-2).

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La acción antiinflamatoria de la colchicina es específica del ataque de gota, ya que no muestra actividad antiinflamatoria en otros tipos de inflamación ni tiene poder analgésico por sí misma; por este motivo, la respuesta positiva a la colchicina sirve de elemento confirmador de que el ataque es gotoso. Su acción se inicia en las primeras 24-48 h después de la administración oral y a las 6-17 h de la administración intravenosa.

El mecanismo de su acción aún no está aclarado. Por su capacidad de asociarse a las proteínas microtubulares de las células, interfiere en algunos de los movimientos que exigen contracción de estas proteínas: formación de huso mitótico, diapédesis, migración de gránulos intracelulares, etc. Inhibe funciones leucocitarias, como son la adhesividad, movilidad y desgranulación, y muy especialmente la quimiotaxis leucocitaria. Reduce la extravasación de leucocitos y la expresión del receptor TNF-α en los monocitos y en el endotelio.

1.2. Características farmacocinéticas

Aunque se absorbe por vía oral, el grado de absorción es muy variable, con una biodisponibilidad que oscila entre el 25 y el 40% y un $t_{máx}$ de 30 min a 2 h. El volumen de distribución es de 2,2 L/kg y se une a proteínas plasmáticas en el 50%. El 80% de una dosis oral es metabolizado en el hígado por desacetilación y eliminado por la bilis, y el 20% restante es excretado por riñón en forma activa, de modo que tanto la insuficiencia hepática como la renal pueden provocar acumulación y toxicidad. La semivida de distribución es rápida, pero la terminal de eliminación varía entre 2 y 20 h en personas normales (media de entre 9 y 20 h según los estudios).

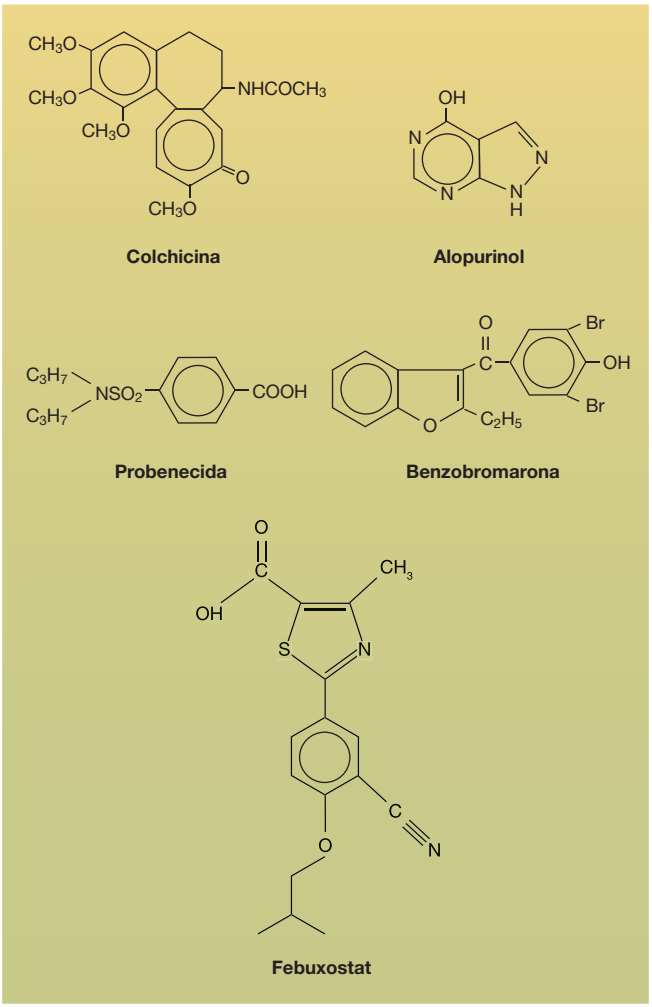


Figura 57-2. Estructura de fármacos hipouricemiantes y antigotosos.

1.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes e importantes desde un punto de vista práctico son las alteraciones gastrointestinales, en forma de dolor cólico, náuseas, vómitos y diarrea con deshidratación; de hecho, estas alteraciones marcan el tope de dosificación en un ataque agudo de gota, que suele ser bastante constante en un mismo individuo, lo que ayuda a efectuar la dosificación en ulteriores ataques. El problema puede plantearse si se administra por vía intravenosa, ya que entonces no hay signos de alarma digestivos y es más fácil la intoxicación por sobredosificación. Otras reacciones adversas son la miopatía con aumento de creatincinasa y, en ocasiones, alteraciones reversibles de los espermatozoides con pérdida en su capacidad de penetración. A las dosis terapéuticas no se aprecian alteraciones cromosómicas.

En caso de sobredosificación se produce un cuadro tóxico cuya sintomatología se desarrolla en tres fases, si bien su intensidad y el grado de superposición de las fases son variables. En la primera (24 h) predominan los síntomas gastrointestinales, con deshidratación y leucocitosis. En la segunda (24-72 h) aparece depresión de la médula ósea de carácter e intensidad diversos, insuficiencia renal, distrés respiratorio, arritmias e insuficiencia cardíaca, fiebre, coagulación intravascular diseminada, alteraciones hidroelectrolíticas, complicaciones neuromusculares y neurológicas, que pueden llegar a delirio, estupor, coma y convulsiones. En la tercera fase, de recuperación, aparece la alopecia. Los riesgos de intoxicación aumentan cuando se administra la colchicina por vía intravenosa, cuando se administra una dosis inicial de saturación, en los ancianos, en la insuficiencia renal y hepática o por interacciones con fármacos (cimetidina y tolbutamida).

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En el ataque agudo de gota es conveniente administrarla en cuanto aparecen los primeros síntomas, porque su eficacia es entonces mayor con menos dosis. Se comienza con 1-1,2 mg por vía oral y se continúa con 0,5-1,2 mg cada 1 o 2 h, suspendiendo la medicación en cuanto desaparece el dolor o aparecen síntomas digestivos; la dosis total es de 4-10 mg (6 mg como media).

Puede ser necesario tratar la diarrea con fármacos opioides. Para evitar su acumulación, no se debe repetir otro curso de colchicina hasta 3 días después. Por vía intravenosa se administran 2 mg en 10-20 mL de solución salina, cuidando de que no haya extravasación porque es muy irritante, con una o dos dosis adicionales de 1 mg cada 6 h.

Tiene valor profiláctico en situaciones en que se prevea la aparición de ataques agudos de gota (p. ej., al iniciar la administración de uricosúricos o de alopurinol). Suele bastar una dosis de 0,5 mg, dos o tres veces a la semana, aumentándola si aparecen síntomas específicos.

Se utiliza también profilácticamente para evitar la serositis dolorosa de la fiebre familiar mediterránea y en la amiloidosis. Se ha aplicado también en la dermatitis herpetiforme, la dermatosis neutrofílica febril aguda, la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a otros tratamientos, la cirrosis biliar primaria, la cirrosis alcohólica, la sarcoidosis y la esclerodermia.

2. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos

Pese a su eficacia, la intolerancia que produce la colchicina es suficientemente frecuente y enojosa para preferir otros fármacos menos molestos. La mayoría de los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE), tanto los clásicos (indometacina, naproxeno, etc.) como los coxibs (celecoxib, etoricoxib), son útiles para suprimir los síntomas de un ataque agudo o para impedir su aparición en situaciones con predisposición. En el capítulo 23 se detallan las peculiaridades de cada fármaco; teniendo en cuenta que los ataques agudos exigen dosis altas, es preciso tomar las precauciones necesarias para evitar o controlar las reacciones adversas.

La **indometacina** se administra a la dosis inicial de 50 mg, seguida de 3-4 dosis diarias de 25 mg hasta que los síntomas ceden; no conviene mantener esta dosificación muchos días por los efectos adversos que puede ocasionar; se inicia el alivio del dolor en 2-4 h, el calor y la hipersensibilidad disminuyen en 24-36 h, y la inflamación desaparece a los 3-4 días.

Son asimismo eficaces muchos de los derivados de los **ácidos propiónico y acético,** los **oxicams** y los **coxibs.** La preferencia se

debe a la experiencia personal y la tolerabilidad individual; las dosis se indican en el capítulo 23, teniendo en cuenta que se puede administrar una dosis alta de choque para conseguir el mayor efecto lo antes posible, seguida de la dosificación ordinaria en el intervalo más alto posible.

Los **glucocorticoides** proporcionan un rápido alivio del ataque agudo de gota. La prednisona, por ejemplo, se administra a la dosis de 30-50 mg/día durante 3 días, para reducirla posteriormente a lo largo de 10-14 días.

III. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA XANTINOOXIDASA

1. Alopurinol

1.1. Características químicas

Es un análogo estructural de la hipoxantina (fig. 57-2), sintetizado inicialmente con fines antineoplásicos, pero que carece de acción antitumoral. Es, en cambio, un buen sustrato de la xantinooxidasa.

1.2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

El alopurinol se comporta como sustrato y, al mismo tiempo, como inhibidor competitivo de la xantinooxidasa, enzima que transforma la hipoxantina en xantina, y ésta en ácido úrico (fig. 57-1); a concentraciones altas, la inhibición se hace no competitiva. Al ser sustrato, el alopurinol es oxidado en oxipurinol, que también tiene capacidad de inhibir la enzima, de manera no competitiva. El resultado final se debe a la acción conjunta de ambos productos, teniendo en cuenta, además, que la semivida del oxipurinol es más prolongada que la del alopurinol. Como consecuencia, se reducen la formación de ácido úrico y su concentración en tejidos, plasma y orina, por debajo de los límites de solubilidad, y aumenta la concentración de oxipurinas, pero no en grado suficiente para precipitar, ya que tienen un aclaramiento renal muy elevado. El aumento de hipoxantina produce, además, un aumento de su reutilización si hay suficiente actividad de la enzima HGRPT, e inhibición de la síntesis de nucleótidos por retroalimentación negativa (este mecanismo se explica en el cap. 59).

La reducción de la concentración de ácido úrico favorece la disolución de los precipitados (tofos), evita la aparición de ataques agudos e impide la aparición de las complicaciones.

1.3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 80%, con un $t_{máx}$ de 1-2 h para el alopurinol y de 5 h para su metabolito, el oxipurinol; la semivida del alopurinol es de 1-2 h (eliminación metabólica y renal), y la del oxipurinol de 21 h (eliminación renal); la semivida aumenta en caso de insuficiencia renal.

1.4. Reacciones adversas

En general es bien tolerado, pero puede ocasionar cuadros de hipersensibilidad. Si bien la mayoría de ellos son moderados (erupciones cutáneas, prurito y leucopenia transitoria), se ha descrito un cuadro particularmente tóxico con erupción eritematosa y descamativa, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática y renal que puede ser mortal. Esta reacción tóxica se aprecia sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, habiéndose responsabilizado principalmente al oxipurinol, cuyo aclaramiento es más lento que el del alopurinol. Dada la gravedad de la reacción, se insiste en que no se administre el fármaco en hiperuricemias asintomáticas, sino sólo en aquellas en que se prevea un claro beneficio clínico.

Otras reacciones esporádicas son molestias gastrointestinales, alteraciones de la función hepática, somnolencia, cefalea y sabor metálico.

Interacciones. Inhibe la oxidación de la 6-mercaptopurina y de la azatioprina (v. caps. 24 y 59), por lo que aumenta su concentración y actividad, de ahí que haya que reducir las dosis de estos antimetabolitos. Incrementa la incidencia de erupciones cutáneas producida por ampicilina. Inhibe las enzimas metabolizadoras de los derivados cumarínicos.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones para emplear alopurinol en las hiperuricemias son: *a)* eliminación diaria de ácido úrico mayor de 700 mg/día; *b)* aclaramiento de creatinina inferior a 80 mL/min; *c)* presencia de tofos; *d)* nefrolitiasis úrica, y *e)* falta de control con uricosúricos. Su acción es eminentemente profiláctica, iniciándose la reducción de la uricemia a los pocos días de tratamiento. Es particularmente útil en pacientes con gota crónica complicada con cálculos renales o con insuficiencia renal, aunque en este caso habrá que ajustar la dosis para evitar complicaciones. Al iniciar el tratamiento, la modificación de la concentración plasmática puede desajustar el equilibrio y desencadenar ataques agudos de gota; esto sucede también con los uricosúricos. Para evitarlo, en los primeros meses se asocian dosis pequeñas de antiinflamatorios que actúen como agentes profilácticos.

La dosis de alopurinol ha de ajustarse de forma individual para reducir la uricemia por debajo de los niveles peligrosos. En el adulto se empieza con 100 mg/día, aumentando 100 mg cada semana; si la función renal es normal, la dosis máxima es de 200-300 mg/día y si está alterada, la dosis debe ajustarse. En niños que presentan hiperuricemia secundaria, la dosis es de 150 mg/día (hasta los 6 años) y 300 mg/día (mayores de 6 años).

En la reacción xantinooxidásica se generan radicales superóxido que, en situaciones especiales, como son las de isquemia y reperfusión de tejidos, provocan la producción en cadena de radicales hidroxi-

lo con elevada reactividad. Por este motivo se ha iniciado la aplicación de alopurinol a pacientes sometidos a cirugía coronaria, y el tratamiento de órganos aislados (riñón e hígado) en espera de ser utilizados para trasplante. El alopurinol parece poseer también actividad frente al protozoo *Leishmania*.

2. Febuxostat

Es el ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-5-tiazolecarboxílico. Carece, pues, de estructura púrica pero produce una poderosa inhibición de la xantinooxidasa mediante fijación intensa al centro activo de la enzima que contiene molibdeno, impidiendo la unión del sustrato natural. En contraste con el oxipurinol, metabolito del alopurinol que es el inhibidor real de la xantinooxidasa, el febuxostat forma complejos muy estables con el centro activo, difíciles de reactivar espontáneamente, por lo que su acción se prolonga más tiempo. Eso permite administrarlo una vez al día.

Reduce los niveles de ácido úrico en unas 2 semanas, de forma que el 60% de los pacientes alcanzan valores inferiores s 6 mg/dL en pocos meses.

Se absorbe bien por vía oral, con t_{max} de 0,5-1,3 h; tiene una semivida de eliminación de 1,3 a 15,8 h. se elimina principalmente por metabolización, especialmente por glucuronidación (22-44%) y oxidación (2-8%), eliminándose en forma activa por orina sólo en el 1-6%.

Las reacciones adversas más frecuentes son los accidentes dolorosos de gota en las primeras semanas que requieren profilaxis, alteraciones de las pruebas hepáticas, diarrea, cefalea y dolores osteomusculares.

La dosis recomendada es de 80-120 mg, una vez al día.

IV. FÁRMACOS URICOSÚRICOS

1. Características generales

Son compuestos que inhiben el transporte activo del ácido úrico en el túbulo contorneado proximal. Este transporte es bidireccional, pero normalmente predomina la reabsorción sobre la secreción, de manera que sólo se elimina el 10% de la carga filtrada en el glomérulo. Algunos fármacos uricosúricos pueden interferir en el transporte en ambas direcciones: a dosis pequeñas suelen inhibir la secreción y a dosis altas inhiben la reabsorción, como ya se ha descrito en el caso del ácido acetilsalicílico (v. cap. 23). La inhibición se lleva a cabo en la membrana luminal de la célula renal; para actuar a este nivel los uricosúricos deben estar presentes en la luz del túbulo, lo que consiguen principalmente porque ellos mismos son transportados en la célula tubular. Por consiguiente, cuando la función renal está deteriorada con bajos aclaramientos de creatinina, la eficacia de los uricosúricos disminuye y puede llegar a desaparecer.

La indicación más clara de los uricosúricos es en la gota clínicamente manifiesta, con buena función renal y una eliminación diaria de uratos inferior a 700 mg/día. Para evitar la formación de cálculos de urato es conveniente conseguir altos flujos de orina, con tendencia a la alcalinización. Al igual que ocurre con el alopurinol, la reducción de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico puede desencadenar inicialmente ataques agudos de gota durante los primeros meses, lo que se puede evitar con dosis bajas de antiinflamatorios o de colchicina. Están contraindicados en pacientes con cálculos renales y con GFR inferior al 50%.

La dosificación debe ajustarse a cada paciente en función de la evolución de la uricemia; también hay que controlar periódicamente la función renal.

2. Benzbromarona

Es un producto benzofuránico (fig. 57-2), análogo del antiarrítmico amiodarona, que inhibe selectivamente al intercambiador urato-anión del túbulo proximal del riñón. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 4 h y se metaboliza abundantemente en el hígado, produciendo derivados monobromados y deshalogenados; algunos de sus metabolitos son también activos. Su acción uricosúrica se prolonga hasta 48 h, por lo que basta administrar una dosis al día de 40-80 mg en forma micronizada o 100-200 mg en forma convencional.

Puede producir diarrea, eliminación de arenillas con disuria y cálculos renales si la eliminación de ácido úrico es excesiva.

3. Otros fármacos

La **sulfinpirazona** es un derivado de las pirazolidindionas (v. cap. 23) que carece de acciones analgésica y antiinflamatoria. Muestra una poderosa actividad uricosúrica y una moderada actividad antiagregante plaquetaria (v. cap. 45).

A dosis pequeñas inhibe la secreción activa de ácido úrico en el túbulo renal, mientras que a dosis altas inhibe la reabsorción. Su eficacia disminuye e incluso se suprime cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 mL/min.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1 h. Se fija a las proteínas plasmáticas en el 98-99% y tiene una semivida de 3-5 h, pero su efecto uricosúrico se prolonga durante unas 10 h. Se elimina fundamentalmente por secreción renal en forma activa.

Puede producir irritación gastrointestinal (1-15%) y reacciones de hipersensibilidad, de menor intensidad y frecuencia que con la fenilbutazona. Los salicilatos interfieren en la secreción de sulfinpirazona y reducen su actividad. La sulfinpirazona puede incrementar la actividad de los hipoglucemiantes orales.

La dosis inicial es de 100-200 mg, dos veces al día, que puede aumentarse de forma gradual en función del efecto, hasta un máximo de 800 mg/ día; se debe administrar con alimentos para reducir las molestias gástricas.

La **probenecida** es un derivado del ácido benzoico (fig. 57-2) inicialmente diseñado para inhibir la rápida secreción tubular de penicilina y así conseguir una prolongación de su permanencia en el organismo. Consigue inhibir la secreción renal de otros fármacos: ácido paraminohipúrico, fenolsulfoftaleína, indometazina, metotrexato y difilina. En cambio, inhibe la reabsorción tubular del ácido úrico, acción que puede ser frenada por el salicilato. Actúa también en otros sitios donde se efectúa transporte activo de ácidos orgánicos; por ejemplo, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) inhibe la reabsorción activa del ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina (v. cap. 20), impidiendo así su transporte desde el LCR al plasma.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 2-4 h. La semivida es dependiente de la dosis y varía entre 5 y 8 h. Se elimina principalmente por metabolización: oxidación y conjugación.

Puede producir molestias gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, anemia hemolítica en casos de deficiencia de G-6-PD

(v. cap. 7). Se ha descrito algún caso de anemia aplásica, síndrome nefrótico y necrosis hepática. En ocasiones puede producir mareos, anemia y polaquiuria.

La dosis se inicia con 250 mg, una o dos veces al día durante 1 semana; después se aumenta progresivamente según la respuesta hasta alcanzar 1-1,5 g/día.

Como interfiere en la eliminación renal de varios fármacos, puede incrementar sus niveles y prolongar su permanencia en el organismo. Facilita la eliminación renal del oxipurinol, el metabolito del alopurinol, lo que debe tenerse en cuenta si se administran asociados (p. ej., en la gota tofosa).

V. FÁRMACOS URICOLÍTICOS: RASBURICASA

Como se ha explicado anteriormente, el ácido úrico en la especie humana es el último producto de la vía catabólica de las purinas (fig. 57-1). Pero la gran lisis de células malignas que ocurre en situaciones de neoplasia, incrementada por la acción de los fármacos citotóxicos, provoca fuertes aumentos en la formación de ácido úrico que precipita y cristaliza en los túbulos renales, lesionándolos. Es posible conseguir la oxidación enzimática del ácido úrico para convertirlo en alantoína, 10 veces más hidrosoluble que su precursor y fácilmente eliminable por orina, mediante la enzima urato oxidasa.

Una forma recombinante de la urato oxidasa, obtenida de *Saccharomices cerevisiae*, es la rasburicasa que, administrada al ser humano, acelera la conversión de ácido úrico en alantoína y promueve su fácil eliminación por la orina. La oxidación enzimática de ácido úrico requiere la formación de H_2O_2 que es neutralizada por los antioxidantes endógenos; pero en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) o con anemia congénita, el exceso de H_2O_2 puede provocar hemólisis.

La acción de la rasburicasa es inmediata, de modo que los niveles de ácido úrico descienden sustancialmente en 4 h y mejora inmediatamente la función renal, lo que facilita también la eliminación de fosfatos. La $t_{1/2}$ de eliminación de la rasburicasa es de unas 19 h. Se utiliza antes y durante el inicio de la quimioterapia de leucemias linfocíticas y linfomas no hodgkinianos, en infusión intravenosa de 0,20 mg/kg/día durante 5-7 días. Puede producir reacciones alérgicas y anafilácticas, fiebre, náuseas y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD.

BIBLIOGRAFÍA

Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthie oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. Ann Pharmacother. 2006;40:2187-94.

Dan T, Koga H. Uricosurics inhibit urate transport in rat renal brush border membrane vesicles. Eur J Pharmacol. 1990;187:303-12.

Day RO, Birkett DJ, Hicks, et al. New uses for allopurinol. Drugs. 1994;48: 339-44.

Emmerson BT. Antihyperuricalemics. En: Kippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. St Louis: Mosby; 1994.

Hande KR, Noore RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for patients with renal insufficiency. Am J Med. 1984;76: 47-56.

Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Noveck RJ. Effects of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid. Arthritis Rheum. 1974; 17:149-57.

Murrele GAC, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. Clin Pharmacokinet. 1986;5:343-53.

Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risks factors, features and management. Semin Arthritis Rheum. 1991;21:143-55.

Rasburicase (elitek) for hyperuricemia. Med Lett Drugs Ther. 2002;44:96-7.

Sommers de K, Scholman HS. Drug interactions with urate excretion in man. Eur J Clin Pharmacol. 1987;151:499-502.

Star VL, Hochberg MC. Prevention and management of gout. Drugs. 1993;45:212-22.

Taylor WJ, Schumacher HR, Singh JA, Grainger R, Dalbeth N. Assessment of outcome in clinical trials of gout, a review of current measures. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1751-6.

Yu TF. Efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout: reappraisal after 20 years. Semin Arthritis Rheum. 1982;12:256-64.

58 Vitaminas liposolubles e hidrosolubles

J. Flórez

I. VITAMINAS LIPOSOLUBLES

A. VITAMINA A

1. Características químicas

Con el término de vitamina A se agrupa a un conjunto de productos derivados de la β-ionona que poseen la actividad biológica propia del *trans*-retinol o tienen una estructura estrechamente relacionada (fig. 58-1). El *trans*-retinol se considera, por lo tanto, el producto prototipo y recibe el nombre de vitamina A_1; es la forma más estable y más abundante en la naturaleza. Análogos importantes por su valor comercial son los ésteres del *trans*-retinol, denominados retinilésteres (fosfato, palmitato y acetato). La forma con un grupo carboxilo terminal se denomina ácido retinoico, del que derivan productos con actividad biológica muy especial.

Compuestos de la *primera generación* son el ácido retinoico que comparte algunas, pero no todas las acciones del retinol, ya que no es capaz de recuperar la función visual o reproductora de algunas especies en las que el retinol resulta eficaz; en cambio, muestra gran actividad para controlar la diferenciación y el mantenimiento del tejido epitelial. Como ácido holo-*trans*-retinoico o tretinoína, parece que es la forma activa de la vitamina A en todos los tejidos, a excepción de la retina, siendo de 10 a 100 veces más activo que el retinol. Pertenecen también a este grupo la alitetrinoína y la isotretinoína, que es el isómero 13-*cis* del ácido retinoico, igual de potente, pero menos tóxico. A la *segunda generación* pertenece el etretinato, que es un profármaco, éster etílico de la acitretina, en el que el anillo se ha vuelto aromático. A su vez, este anillo puede volverse doble, originando así la tercera generación denominada arotinoides: adapaleno, bexaroteno y tazaroteno.

El 3-deshidrorretinol es un producto natural con plena actividad biológica, que recibe el nombre de vitamina A_2, pero el isómero más interesante e importante es el 11-*cis*-retinaldehído, que es el cromóforo de los pigmentos visuales *rodopsina* y *yodopsina*.

La vitamina A también puede estar presente en forma de carotenoide, que es una forma provitamínica. Unos 50 caro-

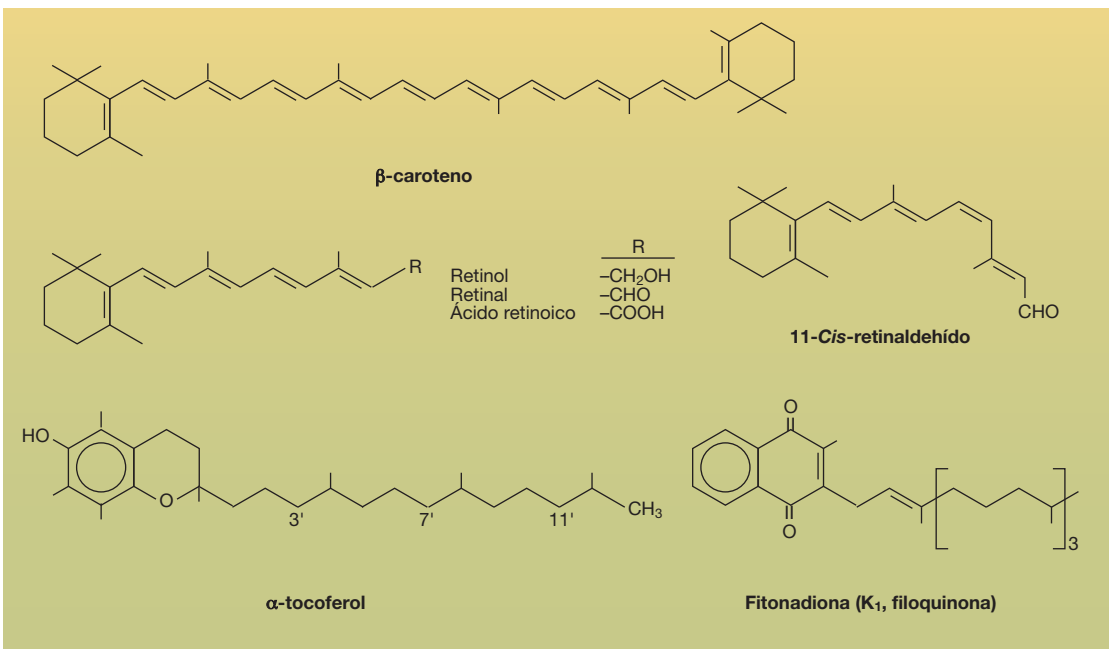


Figura 58-1. Estructura de vitaminas liposolubles.

tenoides muestran actividad biológica. La provitamina A más activa y más importante cuantitativamente es el ***trans*-β-caroteno.**

El retinol y sus ésteres son aceites insolubles en agua y alcohol, pero fácilmente miscibles en solventes orgánicos. Expuestos al aire y con luz son muy sensibles a la oxidación, mientras que en la oscuridad y en atmósfera de nitrógeno permanecen estables durante mucho tiempo. Los ésteres comerciales (palmitato y acetato) tienen mayor estabilidad y solubilidad, pero si existe humedad, calor y oxígeno, van perdiendo su actividad.

Fuentes naturales de vitamina A son muchos de los productos de granja: leche, queso, mantequilla, helado y huevos; abunda en ciertos órganos de los animales (hígado, riñón y corazón) y en algunos peces (atún, sardina y arenque). Es particularmente abundante en los aceites obtenidos de algunos peces marinos (bacalao y tiburón) y mamíferos marinos (oso polar).

Los carotenoides se encuentran en determinadas verduras de hoja verde (p. ej., espinacas), zanahorias, frutas (papaya y naranja); los cereales, en cambio, apenas los contienen.

Debe tenerse en cuenta que se puede perder la actividad de la vitamina A y de los carotenoides en el proceso de almacenamiento, preparación y procesamiento de los alimentos, y que el contenido en los órganos de animales varía mucho en función de su alimentación.

2. Funciones bioquímicas

Además de desempeñar un papel esencial en la retina, la vitamina A interviene en el crecimiento y la diferenciación del tejido epitelial y de otros tejidos, como el hueso, en la reproducción y el desarrollo del embrión. Promueve la función inmunitaria y parece que protege frente al desarrollo de ciertos tumores, de ahí el interés que ha despertado el uso de los retinoides en la profilaxis del cáncer y de ciertos estados premalignos (v. cap. 59, apartado XI, 4). Por sus acciones en la piel, los retinoides se emplean en enfermedades de la piel (v. cap. 72, apartados II, B, 1.3 y IV).

2.1. Función en los fotorreceptores

La visión en la oscuridad o con luz tenue requiere la existencia de una proteína pigmentaria denominada *rodopsina,* que se encuentra en los bastones de la retina. La rodopsina forma parte del conjunto de pigmentos visuales, moléculas capaces de absorber la luz de una determinada longitud de onda. Constan de una apoproteína, la opsina, que se une al 11-*cis*-retinal. Son proteínas que forman parte de la estructura de la membrana: en los vertebrados residen en las membranas plasmáticas y en la membrana del disco del segmento externo de la célula fotorreceptora (conos o bastones). En la especie humana existen cuatro pigmentos visuales: los tres que se encuentran en los conos y median la visión del color tienen máximos de absorción a 420 nm (azul), 530 nm (verde) y 560 nm (rojo); la rodopsina se encuentra sólo en los bastones y media la visión en la oscuridad, siendo su absorción máxima a 495 nm. Los cuatro pigmentos forman una única familia de proteínas homólogas codificadas por los correspondientes miembros de una familia de genes, derivados evolutivamente de un gen común.

Pero la estructura y las características funcionales de la rodopsina la asemejan también al *receptor β-adrenérgico.* En cuanto a la estructura, ambas proteínas se encuentran orientadas a través de la membrana, de forma que la molécula sobresale hacia dentro y hacia fuera; la molécula posee varios segmentos de naturaleza helicoidal y en su recorrido a través de la membrana se pliega varias veces con grupos de aminoácidos hidrófobos. Respecto a la función, así como el β-adrenoceptor está asociado a la proteína G reguladora dependiente de GTP y al sistema adenilil ciclasa (v. cap. 3 y fig. 3-12), la rodopsina se encuentra asociada a dos proteínas: otra proteína G reguladora dependiente de GTP, denominada transducina, y a la fosfodiesterasa (fig. 58-2).

La rodopsina se forma en la oscuridad y es responsable de la visión en dicha situación; se sintetiza a partir de la opsina y del 11-*cis*-retinaldehído; este último deriva del retinol que penetra en la célula, se oxida a *trans*-retinal y se isomeriza a 11-*cis*. Durante la oscuridad, la activación de los bastones requiere un flujo iónico caracterizado por la entrada de Na^+ y de Ca^{2+} (corriente de oscuridad), capaz de despolarizar la célula. Este flujo requiere que los canales correspondientes permanezcan abiertos, lo cual se consigue mediante una concentración suficiente de GMPc en la membrana.

La activación de la rodopsina por parte del fotón lumínico provoca la hidrólisis del GMPc. Para ello, la rodopsina fotolizada cambia su conformación y estimula la formación de GTP-transducina a partir de GTP en el complejo regulador; la subunidad α de la proteína G, junto con

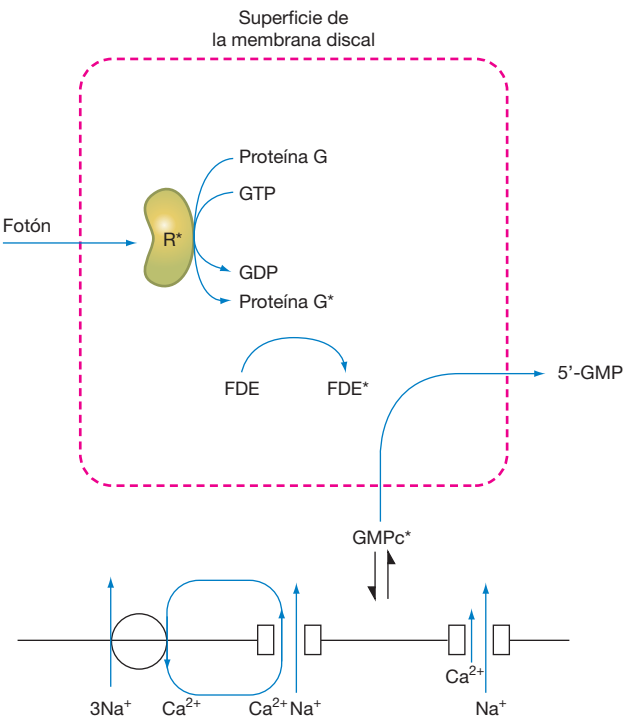


Figura 58-2. Modelo esquemático que muestra la acción de los componentes moleculares de la cascada de GMPc. La luz, absorbida por el receptor rodopsina, inicia la respuesta; la rodopsina activada (R*) dispara la cascada de GMPc, previa activación de la proteína reguladora G o transducina, la cual activa la fosfodiesterasa (FDE). La hidrólisis de GMPc activada por la luz depleciona este segundo mensajero, lo que repercute en el cierre de canales de Na^+ y Ca^{2+}, y en la reducción del intercambio $3Na^+$-Ca^{2+}. (Según Lamb, 1986; con autorización.)

GTP, activa la fosfodiesterasa y ésta hidroliza al GMPc. La disminución de la presencia de GMPc en la membrana ocasiona el cierre de canales, la reducción de la corriente iónica y la disminución de Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente hiperpolarización de la célula.

El cambio de conformación de la rodopsina, a su vez, provoca una serie de transformaciones en su molécula (fig. 58-3): batorodopsina, lumirodopsina, metarodopsina I y metarodopsina II, al tiempo que el *cis*-retinaldehído se convierte en *trans* y se separa de la opsina, que puede ser reutilizada.

2.2. Crecimiento

Es una de las propiedades más estudiadas en la actualidad, por cuanto puede repercutir sobre la regulación de los fenómenos de crecimiento y división celular (v. cap. 59). La deficiencia de vitamina A provoca la queratinización de muchos epitelios y la atrofia de tejidos mucosecretores: tráquea, piel, córnea, glándula salival y testículos; aparece una alteración en la diferenciación de las células caliciformes, que disminuyen en número y, por lo tanto, se reduce la secreción de la que son responsables. Aumenta, en cambio, la proliferación y el crecimiento de las células basales hasta sustituir al epitelio original, transformándolo en un epitelio queratinizado.

Por otra parte, la deficiencia de vitamina A favorece la susceptibilidad a la carcinogénesis, apareciendo hiperplasia epitelial, leucoplaquias y tumores, mientras que la administración de diversos retinoides reduce la incidencia de la carcinogénesis experimental, impide la aparición del cáncer epitelial en varios tejidos y retrasa la malignización de lesiones preneoplásicas.

Estos datos indican que los retinoides pueden tener una potente acción sobre los fenómenos de crecimiento y diferenciación celulares. Ciertamente, no se comportan como antimetabolitos ni tienen actividad antimitótica. Más bien, estas acciones se deben a la influencia que el ácido retinoico ejerce sobre los receptores nucleares, auténticos factores de transcripción que regulan la actividad de diversos genes. Se conocen varios receptores del ácido retinoico (RAR), tres de cuyos genes (α, β y γ) están localizados en los cromosomas 17, 3 y 12, respectivamente. Pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares (v. cap. 3) y concretamente a la clase II caracterizada por la dimerización que sufren con el receptor RXR (un receptor del ácido 9-*cis*-retinoico) y la fijación a secuencias repetidas de ácido desoxirribonucleico (ADN).

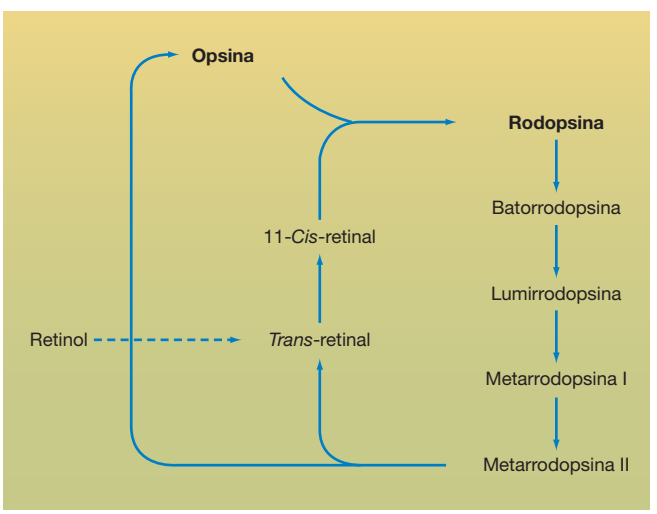


Figura 58-3. Ciclo visual del metabolismo de la vitamina A y formación de fotopigmentos en la retina.

Pero adicionalmente, los retinoides pueden intervenir en la muerte celular programada por un mecanismo que es independiente del receptor. Por su capacidad de transferir electrones, el retinol modula cinasas serina/treonina, diversas isoformas de proteincinasa C y actividades crac. El retinol puede igualmente tener propiedades prooxidantes con influencia sobre mitocondrias en las que produce hinchazón y liberación de citocromo *c* y originando fenómenos de apoptosis.

Es posible que el retinol, para ser activo a estos niveles, tenga que oxidarse previamente en ácido retinoico. Los retinoides pueden ejercer su influencia sobre la expresión de receptores de hormonas y de factores de crecimiento, influyendo así en el crecimiento, diferenciación y funciones de las células diana, tanto de modo directo como indirecto.

3. Actividad de productos sintéticos

La actividad antiproliferativa y diferenciadora de los retinoides se aprecia tanto en la vitamina A propiamente dicha como en el ácido retinoico, pero las dosis requeridas para utilizarlas en clínica son tan altas que cursarían con toxicidad. En cambio, los derivados del ácido retinoico **isotretinoína, tretinoína, etretinato** y su metabolito activo, el **acitretino,** muestran un índice terapéutico más favorable, lo que permite utilizarlos en varios cuadros dermatológicos en los que modifican la capacidad de expresión celular.

La isotretinoína reduce el tamaño celular de la glándula sebácea, aumenta la diferenciación de las células foliculares pilosebáceas, altera los patrones de queratinización, reduce la producción de sebo y, por consiguiente, reduce el crecimiento de *Propionibacterium acnes* en el folículo, no por una acción antibacteriana directa, sino por alterar las condiciones en que dichos gérmenes pueden desarrollarse. Muestra también cierta actividad antiinflamatoria, quizá por una inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas y de la producción de superóxidos por parte de los leucocitos polimorfonucleares.

El etretinato inhibe la proliferación y la queratinización de tejidos epiteliales, por lo que resulta útil en alteraciones dérmicas hiperqueratósicas, como es el caso de la psoriasis. En la piel psoriásica aumenta la síntesis de queratohialina y hace reaparecer el estrato córneo; inhibe la ornitina descarboxilasa y reduce los niveles de poliaminas previamente aumentados. Tiene acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la motilidad y la migración de neutrófilos y eosinófilos a la epidermis, lo que reduce la citotoxicidad de los polimorfonucleares. Parece que estimula, en cambio, la citotoxicidad de los linfocitos T citolíticos y suprime la respuesta mitógena de los linfocitos.

El **tazaroteno** es un retinoide profármaco que se hidroliza en la piel para convertirse en ácido tazaroténico. Este producto actúa sobre la expresión genética que modula la proliferación, la hiperplasia y la diferenciación celular en diferentes tejidos. Es particularmente útil para el tratamiento de la psoriasis (v. cap. 73).

4. Características farmacocinéticas

4.1. Vitamina A

Tanto la vitamina A asociada a tejidos animales como los carotenoides de verduras y frutas son liberados de las proteínas mediante la acción de la pepsina y de enzimas proteolíticas. Merced a la acción indispensable de los ácidos biliares, los carotenoides y el retinilléster se asocian a otros elementos lipídicos y se absorben como micelas que se incorporan a los quilomicrones. En su mayor parte, el retinol de la dieta se esterifica en forma de palmitato. La absorción es del 80% y el resto se elimina en las heces. Los quilomicrones liberan el retinol esterificado en el hígado, donde se forma el depósito a partir del cual será liberado a los tejidos.

El hígado libera el retinol en su forma *trans,* asociado a una proteína específica: la proteína fijadora de retinol (RBP), cuyo peso molecular es de 21.000 y posee un sitio único para fijar a la vitamina. En el plasma humano se forma un complejo entre la RBP y la prealbúmina portadora de tiroxina. Esta asociación puede servir para reducir la filtración en el glomérulo renal y para disminuir la metabolización de la RBP en el riñón. El ácido retinoico, en cambio, no está asociado a la RBP sino a la albúmina del plasma.

El complejo retinol-RBP (*holo*-RBP) penetra en las células merced al reconocimiento previo de la molécula de RBP por parte de receptores específicos de membrana. Una vez en la célula, el complejo se disocia y el retinol es fijado rápidamente a otras proteínas celulares (CRBP) que lo protegen de la oxidación y lo transportan al sitio de acción intracelular. El ácido retinoico se fija a proteínas intracelulares que son sus receptores RAR.

Muchos carotenoides son hidrolizados en la mucosa intestinal por la β-caroteno-dioxigenasa y transformados en retinaldehído, pero otra parte es absorbida como tal e incorporada a los quilomicrones; los carotenoides pueden depositarse en tejidos (p. ej., el adiposo) o pasar al hígado, donde serán divididos por la β-caroteno-dioxigenasa: una molécula de β-caroteno origina dos de retinaldehído.

El retinaldehído es reducido a retinol y posteriormente esterificado a un retinilléster; a su vez, éste puede ser hidrolizado y pasar a retinol. El retinol puede ser fosforilado; el retinilfosfato puede interactuar con GDP-manosa para dar retinilfosfomanosa, análogo de la dolicilfosfomanosa, que se comporta como transferidor de azúcares a las glucoproteínas; la retinilfosfomanosa puede cumplir una función similar. El retinol puede sufrir β-glucuronidación y ser eliminado en la bilis; el retinaldehído se puede oxidar irreversiblemente en ácido retinoico y productos sucesivos que son eliminados por diversas vías. En conjunto, entre el 30 y el 60% de una dosis de vitamina A se elimina en el transcurso de 1 semana; el resto se almacena en el organismo.

4.2. Productos sintéticos

El ácido retinoico se absorbe por vía oral; es metabolizado en el hígado, donde se oxida y conjuga con el ácido glucurónico y la taurina. Produce autoinducción enzimática.

El etretinato se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 40% y un $t_{máx}$ de 2,5 a 6 h. Se une a la albúmina plasmática en el 98% y se metaboliza en productos activos entre los que destaca el acitretino. Su distribución sigue un modelo tricompartimental, con un compartimiento profundo en que la semivida de eliminación puede alcanzar los 80-100 días e incluso más. En cambio, el acitretino no se acumula, sino que se elimina con rapidez, con una semivida de 50-60 h.

La isotretinoína se absorbe por vía oral con un $t_{máx}$ de 2-4 h y se fija abundantemente a la albúmina plasmática. Su semivida es de 10-20 h y no se produce acumulación con dosis repetidas. Se metaboliza principalmente en 4-oxoisotretinoína.

El tazaroteno en aplicación tópica sobre la piel tiene una biodisponibilidad del 0,1 al 5% según el modelo de aplicación. Se metaboliza en el principio activo ácido tazaroténico, el cual es inactivado en el hígado; su semivida de eliminación es de 18 h. La retención cutánea es prolongada.

El bexaroteno es metabolizado por CYP3A4, originando interacciones de inhibición e inducción con otros fármacos que utilizan ese mismo citrocromo.

5. Reacciones adversas. Intoxicación

La hipervitaminosis aguda se puede producir por una o pocas dosis muy elevadas de vitamina A por encima de 200.000 o 300.000 U en niños, tomadas en poco espacio de tiempo. Se manifiesta en forma de irritabilidad o de somnolencia, cefalea, vómitos, incoordinación, debilidad muscular, diplopía, descamación de la piel y abultamiento de fontanelas por hidrocefalia temporal en recién nacidos.

La intoxicación crónica se debe a la administración frecuente (casi siempre diaria) de dosis moderadas, 75-100.000 U, durante varios meses. Aparecen sequedad y pigmentación de la piel, alopecia, anorexia, debilidad muscular, cefalea, hipercalcemia y engrosamiento del hueso, hepatomegalia, rigidez y dolor de huesos y articulaciones, diplopía, prurito, hemorragias labiales y gingivales; puede ocasionar alteraciones psiquiátricas en forma de depresión o de esquizofrenia. En animales puede producir teratogénesis con dosis altas.

La tretinoína puede producir leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas, así como el «síndrome del ácido retinoico»: fiebre, distrés respiratorio, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/pleural e insuficiencia cardíaca; debe ser tratado con glucocorticoides. Es muy teratógena.

El etretinato provoca varias reacciones adversas: sequedad de labios (queilitis), boca y nariz, con epistaxis, caída del pelo, afinamiento o descamación de la piel, exfoliación de palmas y plantas y distrofias de la uña; puede provocar un cuadro de seudotumor cerebral; más raras son las alteraciones hepáticas con aumento de enzimas. En animales es tera-

tógena, por lo que está contraindicada en el embarazo y, dada su persistencia en el organismo, se recomienda evitar el embarazo durante 2 años después de interrumpida su administración.

La isotretinoína puede ocasionar reacciones adversas en piel y mucosas parecidas a las del etretinato. Además, puede provocar cefalea, insomnio, aumento de triglicéridos y colesterol en hombres, exacerbación de artritis y artralgias en casos de acné quístico o hiperostosis esquelética. Es también teratógena.

El tazaroteno puede producir alteraciones dermatológicas: prurito, eritema, irritación cutánea, descamación, dolor o piel seca. Parece que no produce teratogenia ni carcinogénesis. La alitetrinoína puede producir eritema, descamación de la piel y sensación de quemadura. El bexaroteno provoca anomalías lipídicas, hipotiroidismo, pancreatitis, leucopenia.

6. Aplicaciones terapéuticas

La vitamina A se debe administrar en casos de deficiencia previsible por mala alimentación o por interferencia en los mecanismos de absorción, antes indicados; 1 equivalente de retinol = 1 mg de retinol = 3,3 U de vitamina A. En adultos y niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 1.900-3.000 equivalentes de retinol al día durante 1-2 semanas; si el déficit es grave, 30.000 equivalentes de retinol/día durante 3 días, seguidos de 15.000 equivalentes de retinol/día durante 15 días, y 3.000-6.000 equivalentes/día durante 2 meses más. Por vía parenteral, en niños menores de 8 años se administran 1.500-4.500 equivalentes/día durante 10 días; en adultos con déficit grave, 15.000-30.000 equivalentes/día durante 3 días, seguidos de 15.000/día durante 2 semanas.

Durante la primera edad, la lactancia y el embarazo se puede suplementar a base de 400-700 equivalentes/día.

La tretinoína se emplea en la leucemia promielocítica aguda, a la dosis de 45 mg/m^2/día (v. cap. 59).

La isotretinoína se emplea en el acné *conglobata* y el acné vulgar, a la dosis de 0,5 mg/kg/día durante 4-5 meses; puede requerirse un segundo curso de tratamiento, pero en tal caso se debe dejar un intervalo de 2 meses. Se emplea también en otras alteraciones de la queratinización (ictiosis, queratosis palmar y plantar, enfermedad de Darier, eritroqueratoderma, queratoacantoma, dermatólisis acantolítica, etc.), aunque suele ser necesaria una administración más prolongada. En la foliculitis por bacterias gramnegativas se emplean dosis de 0,5-1 mg/kg/día durante 4-5 meses. En la hidradenitis supurativa y la micosis fungoide, la eficacia es variable.

El etretinato se emplea en ciertas formas graves de *psoriasis:* pustular generalizada, pustular palmar y plantar, y eritrodérmica; la dosis es de 0,75-1 mg/kg/día, pero si el paciente es muy sensible hay que bajar la dosis a 0,30,5 mg/kg/día. Hay que mantener el tratamiento hasta 2 semanas después de remitido el cuadro, sin pasar de un tiempo total de 16 semanas, pero si a las 4 semanas no se aprecia mejoría, se debe suspender. También es útil en otras formas de queratinización, antes señaladas, y a veces en ciertas lesiones precancerosas (leucoplaquia oral, queratosis actínica y queratoacantoma) (v. cap. 59). Como coadyuvante puede ser útil en el carcinoma de células basales y en tumores epiteliales de vejiga.

La acitretina se emplea a la dosis de 30-50 mg/día. El tazaroteno se aplica una vez al día al 0,1 y al 0,05%. La aplicación no debe extenderse más allá del 10% de la piel (v. cap. 72). La alitetrinoína se utiliza en manifestaciones dérmicas del sarcoma de Kaposi. El bexaroteno se fija selectivamente al receptor RXR, y es útil en el linfoma cutáneo de células T a la dosis de 300 mg/m^2/día.

B. VITAMINA E

1. Características químicas

La actividad propia de la vitamina E está asociada a ocho compuestos naturales presentes en las plantas, que se caracterizan por poseer un anillo cromano y una cadena lateral: en los tocoles, la cadena lateral es un fitol, y en los trienoles, la cadena lateral tiene, además, tres dobles enlaces en posiciones 3', 7' y 11'. El **α-tocoferol** es la forma más activa de la vitamina E y de él, la forma *d* es más activa que la *l;* existen ésteres con fines comerciales (fig. 58-1).

2. Acciones biológicas y mecanismo de acción

Los signos de deficiencia de vitamina E en animales son muy numerosos y variados, y afectan al tejido muscular, las gónadas (degeneración testicular), los vasos, la sangre (anemia), los ojos (cataratas y degeneración retiniana), el sistema nervioso (nervios periféricos) y el hígado. Muchos de estos cuadros no son equiparables a los que ocurren en la especie humana. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina E en la especie humana al parecer son: *a)* alteraciones en el prematuro con bajo peso (< 1.500 g), en forma de anemia hemolítica, trombocitosis e hiperagregabilidad de plaquetas, hemorragia intraventricular, mayor susceptibilidad a la toxicidad poroxígeno (fibroplasia retrolental y displasia broncopulmonar), y *b)* en niños y adultos con malabsorción: disminución de la semivida del hematíe, distrofia axonal y alteraciones neuromusculares.

La función más conocida del α-tocoferol es su capacidad para actuar como sustancia antioxidante *in vivo.* Como tal, su principal función sería la de inhibir oxidaciones iniciadas y mediadas por radicales libres, y muy particularmente las de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) por ser los elementos más susceptibles a la autooxidación. Puesto que estos AGPI forman parte importante de los fosfolípidos de membrana, su oxidación en cadena significa un grave deterioro en las funciones de la membrana; por eso resulta significativa la abundante presencia de α-tocoferol en la membrana, donde se comporta como un protector fisiológico. Pero no es el único protector, ya que las células disponen de otros mecanismos de defensa frente a la producción excesiva de radicales libres: las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GSHP) y glutatión reductasa, y moléculas más pequeñas, como el glutatión, el ácido ascórbico y el ácido

úrico. El radical superóxido interactúa con iones hidrógeno para formar peróxido de hidrógeno en presencia de SOD; el H_2O_2 puede ser inactivado por la GSHP, o bien formar radicales OH libres, muy reactivos a menos que sean controlados por α-tocoferol; de no ser así, pueden iniciar la peroxidación de AGPI de la membrana. Muchas de las alteraciones que se observan en casos de deficiencia de vitamina E se pueden explicar en términos de modificación estructural o funcional de membranas celulares, tanto la citoplasmática como la mitocondrial; por ejemplo: *a)* las lesiones neuropatológicas responsables de la aparición de hiporreflexia, alteraciones de la marcha y de la propiocepción, retinopatía y oftalmoplejía; *b)* la anemia hemolítica del prematuro, y *c)* la anemia del adulto que padece malabsorción y muestra hematíes cuya semivida está acortada a causa de mayor susceptibilidad al peróxido de hidrógeno.

A su vez, la mayor actividad de radicales libres puede explicar la mayor producción de tromboxanos y la más rápida agregabilidad de las plaquetas.

3. Características farmacocinéticas

La absorción digestiva del tocoferol es del 20-40%; ocurre en el intestino delgado y requiere la existencia de ácidos grasos, sobre todo de cadena media, ácidos biliares y jugo pancreático. La preparación más absorbible es la emulsión miscible en agua de acetato de tocoferol, que se hidroliza en la mucosa. El tocoferol es transportado en las lipoproteínas del plasma y en los hematíes, a cuya membrana se asocia fuertemente. La vitamina se deposita sobre todo en el hígado, el tejido adiposo y el músculo; dentro de las células se encuentra próxima a elementos membranosos intracelulares.

4. Reacciones adversas

Se necesitan dosis muy elevadas para producirlas. Pueden interferir en la absorción de vitaminas A y K. La administración persistente de dosis altas llega a provocar náuseas, debilidad muscular, fatiga, cefalea y visión borrosa en algunos pacientes, molestias gastrointestinales, creatinuria y reducción de la función gonadal.

5. Aplicaciones terapéuticas

En pacientes con síndrome de mala absorción que cursan con esteatorrea (resecciones gastrointestinales y enfermedad celíaca) o con fibrosis quística, cirrosis hepática u obstrucción biliar, es necesario administrar vitamina E con fines profilácticos, evitándose así la distrofia axonal; la dosis es de 25-50 mg de α-tocoferol (37,5-75 U) al día.

En prematuros de menos de 31 semanas y peso inferior a 1.500 g se emplean dosis altas (100 mg/kg/día) por vía oral para reducir la incidencia o gravedad de la retinopatía y la fibroplasia retrolental provocadas por la exposición al oxígeno; más discutible es su acción protectora frente al síndrome de insuficiencia respiratoria del recién nacido.

En la claudicación intermitente se ha apreciado cierta acción beneficiosa en conjunción con el ejercicio, a dosis de 400-600 mg/día, por causas no aclaradas; quizá se deba a cierta actividad antiagregante. También existen algunos datos positivos en el tratamiento de la enfermedad fibroquística de la mama. No ejerce efecto alguno en ninguno de los muchos cuadros para los que se la ha recomendado: arteriosclerosis, cáncer, infertilidad, aborto, distrofia muscular, enfermedades cardiovasculares, quemaduras y porfiria, por lo que se debe ser muy crítico frente a la pretendida acción terapéutica como antioxidante, incluida su utilización en la enfermedad de Alzheimer.

C. VITAMINA K

1. Características químicas

La vitamina K comprende el núcleo 2-metil-1,4-naftoquinona (**menadiona** o vitamina K_3) y todos sus derivados que poseen actividad antihemorrágica en animales alimentados con dieta carente de vitamina K. La filoquinona o **fitonadiona** es la vitamina K_1 (2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona, fig. 58-1), mientras que la vitamina K_2 o **menaquinonas** forma parte de una serie amplia de derivados denominados multiprenilmenaquinonas, que poseen cadenas laterales complejas no saturadas; son producidas por las bacterias intestinales y absorbidas en el tubo digestivo. Los preparados clínicos pueden contener **menadiona** o **fitonadiona,** si bien las formas solubles de fitonadiona resultan más seguras por presentar menos nocividad.

En general, la mejor fuente de vitamina K la constituyen las verduras de hoja verde (lechuga, espinaca, coles de Bruselas o brécol), en las que la vitamina resiste las diversas manipulaciones, incluida la cocción; hay también cantidades altas en la coliflor y el hígado de buey.

2. Funciones biológicas

En el capítulo 45 se expone la acción fundamental de la vitamina K, indispensable para γ-carboxilar los residuos glutamilo presentes en los precursores de los factores II, VII, IX y X de la coagulación; de ahí que el déficit de vitamina K provoque hipocoagulabilidad de la sangre y hemorragias. En el mismo epígrafe se explica el mecanismo de la acción de los derivados cumarínicos que tienen acción antivitamina K. Además, la vitamina K γ-carboxila otras proteínas: las proteínas C, S, Z, M y la osteocalcina del hueso.

La fitonadiona produce un efecto más rápido, potente y prolongado que los demás preparados; a diferencia de la menadiona, no hemoliza los hematíes en los pacientes deficitarios en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD).

3. Características farmacocinéticas

La fitonadiona se absorbe casi por completo en el intestino delgado, pero necesita los ácidos biliares para pasar a la linfa, incorporada a los quilomicrones. La fitonadiona se absorbe por un sistema de transporte activo, mientras que las menoquinonas lo hacen por difusión pasiva. Las menoquinonas en parte son producidas por bacterias intestinales y absorbidas en el intestino grueso. La menadiona y su forma hidrosoluble no requieren bilis para su absorción. Tras ser absorbidas, la mayoría de las formas de vitamina K se acumulan en el hígado; allí se metabolizan con gran rapidez, transformándose en metabolitos polares que se eliminan por bilis y orina.

La menadiona se convierte en menadiol, que sufre procesos de conjugación con glucuronato y sulfato. El tratamiento con anticoagulantes orales produce un aumento de la forma fitonadiona-2,3-epóxido en el hígado (v. fig. 45-8).

4. Reacciones adversas

Por vía oral las reacciones son infrecuentes. La fitonadiona por vía intravenosa puede producir enrojecimiento de la cara, hiperhidrosis, disnea, cianosis, fallo circulatorio periférico, *shock* e hipersensibilidad de carácter anafiláctico. En los recién nacidos, la vía parenteral puede aumentar la bilirrubina, del plasma y provocar anemia hemolítica y hemoglobinuria, pero estas reacciones son menos frecuentes que con los preparados hidrosolubles de menadiona y sólo aparecen muy rara vez si no se exceden las dosis recomendadas.

La menadiona a dosis altas o muy prolongadas puede producir anemia hemolítica y lesión hepática, y otras reacciones como las descritas para la fitonadiona. Además, produce hemólisis en pacientes cuyos hematíes carecen de G-6-PD y en el recién nacido. Es preferible no usarla si hay que administrar dosis altas o durante un tiempo prolongado, así como en recién nacidos o en mujeres que se encuentran en las últimas semanas del embarazo.

5. Aplicaciones terapéuticas

La dieta proporciona, en general, la cantidad mínima diaria de vitamina K, que se ha establecido en 1-5 µg/kg en niños y 0,03 µg/kg en adultos. Disminuye la absorción exigida en situaciones de tratamiento antibiótico prolongado, en la limpieza intestinal para cirugía de colon, en los síndromes de mala absorción (enfermedad celíaca, insuficiencia biliar o pancreática y fístula intestinal), en las diarreas del niño y más todavía si son tratados con antibióticos. En estos casos es preciso prevenir la deficiencia de vitamina K con una dosis diaria de 10 mg.

El prematuro y el recién nacido pueden presentar déficit de vitamina K en los primeros días, produciéndose hemorragias. Se recomienda el uso profiláctico de fitonadiona a la dosis de 0,5-1 mg por vía parenteral inmediatamente después del parto; si hay hemorragias del recién nacido, 1 mL. Puede ser necesario mantener la dosis en los primeros 5 meses, especialmente si tienen diarreas o son tratados con antibióticos.

Cuando la hipoprotrombinemia se debe a una sobredosificación por anticoagulantes cumarínicos, en casos moderados se administrará fitonadiona 2,5-10 mg en dosis única; si la hemorragia es grave, 20-40 mg. Pueden ser necesarias las transfusiones de sangre completa, plasma, o concentrados de los factores deficitarios.

D. VITAMINA D

Véase el capítulo 56.

II. VITAMINAS HIDROSOLUBLES

A. ÁCIDO ASCÓRBICO

1. Características químicas

La vitamina C o ácido L-ascórbico es un azúcar ácido derivado del ácido gulónico, que se sintetiza a partir de la glucosa (fig. 58-4). Su principal característica es la de oxidarse en ácido deshidro-L-ascórbico para formar un sistema redox que puede ser la base de sus principales acciones fisiológicas. La especie humana es una de las pocas que carecen de capacidad para sintetizar el ácido ascórbico, por lo que necesita obtenerlo de la dieta; de lo contrario se desarrolla el *escorbuto*.

Se encuentra abundantemente en frutas, verduras y órganos animales, como el hígado y el riñón. Las plantas y ciertos animales lo sintetizan a partir de hexosas, pero la especie humana carece de la enzima que convierte la L-gulonolactona en 2-oxo-L-gulonolactona y ácido ascórbico.

2. Acciones biológicas y mecanismo de acción

El ácido ascórbico desempeña un importante papel en muchas reacciones en las que interviene la incorporación del oxígeno desde el oxígeno molecular al sustrato. Puede actuar como cofactor clásico en el sitio activo de enzimas hidroxilantes o puede participar como elemento protector en reacciones de hidroxilasas.

Interviene en la síntesis de colágeno de dos maneras: *a)* favorece la hidroxilación de la prolina en hidroxiprolina, lo que dota de estabilidad a la matriz extracelular, y la hidroxilación de la lisina en carnitina, necesaria para la glucosilación y la formación de puentes cruzados en las fibras de colágeno, y *b)* interviene también en la síntesis de varias estructuras microsómicas y polisómicas, implicadas en la formación del colágeno reparador. Por estos motivos, la deficiencia de ácido ascórbico provoca graves alteraciones del colágeno de la piel, del conjuntivo vascular, de huesos y dientes, que son los tejidos y órganos más afectados en el escorbuto.

Actúa también en otras importantes hidroxilaciones, como las de las etapas iniciales de la síntesis de hormonas esteroideas, el metabolismo de lípidos y el de muy diversos fármacos. Estas hidroxilasas suelen requerir citocromo P450 y se encuentran a nivel microsómico y mitocondrial.

La síntesis de carnitina a partir de lisina y metionina se realiza mediante dos hidroxilasas que requieren Fe^{2+} y ácido ascórbico; la carnitina está implicada en el transporte de ácidos grasos hasta las mitocondrias, donde serán oxidados.

Interviene también en el metabolismo de la tirosina a dos niveles: *a)* en los procesos de oxidación (tirosina hidroxilasa y β-dopamina hidroxilasa: v. cap. 16), y *b)* en la metabolización de la tirosina por parte de la p-hidroxifenilpirúvico oxidasa.

La acción reductora y quelante del ácido ascórbico explica su interacción con algunos iones metálicos, con lo que facilita su movilización de los depósitos y su absorción en el intestino; esto explica quizá su acción en algunas anemias.

Se comporta también como agente neutralizador de radicales libres derivados del oxígeno (hidroxilo, superóxido, etc.).

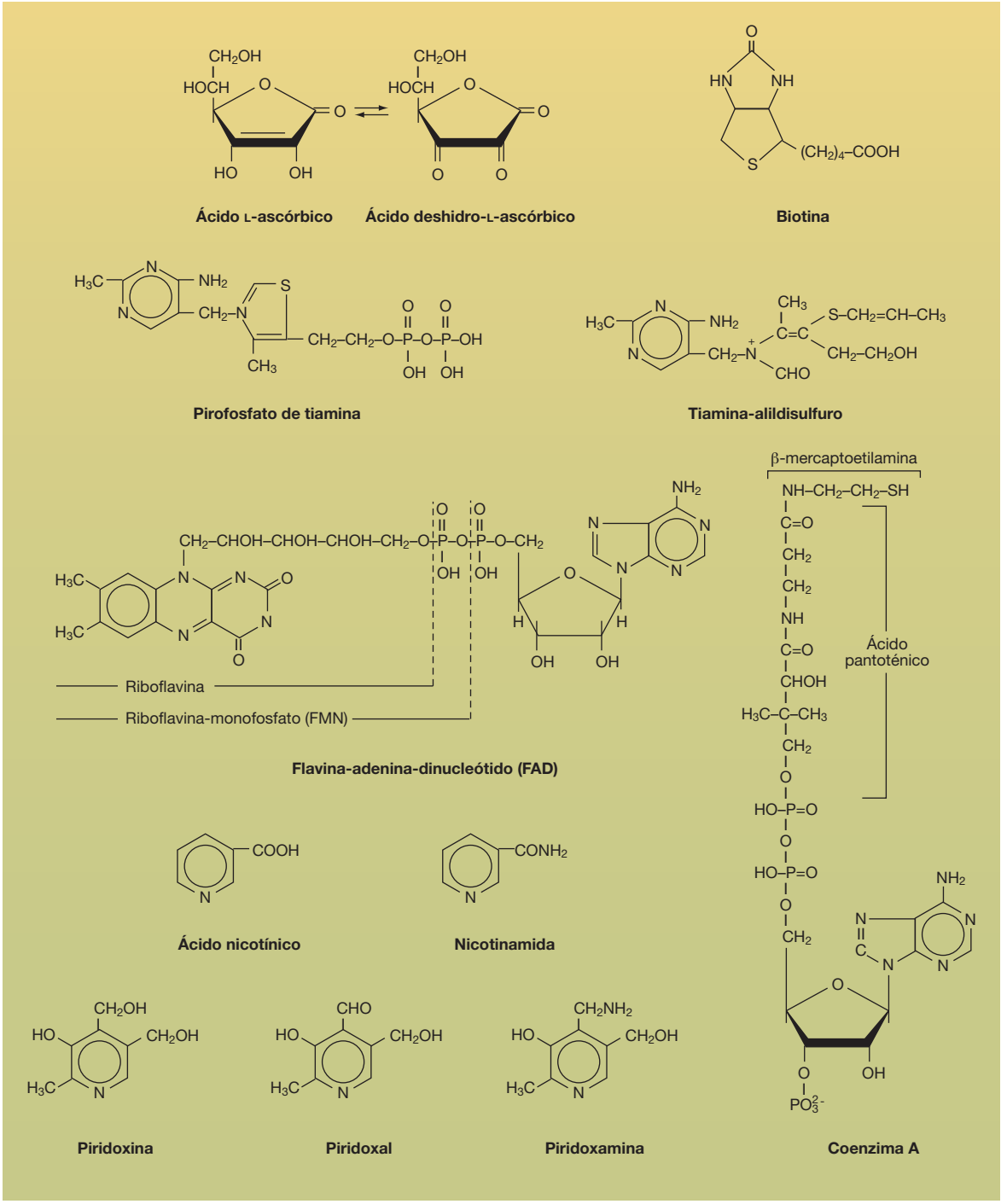


Figura 58-4. Estructura de vitaminas hidrosolubles.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el tubo digestivo por un mecanismo de transporte dependiente de Na^+; hasta cantidades de 180 mg (como las que suele haber en la dieta), la absorción es del 80-90% en no fumadores y del 60-80% en fumadores, pero con una ingesta de 1-12 g la absorción desciende al 50 y hasta el 16%. La capacidad de absorción total es de unos 1.200 mg en 24 h, lo que se consigue con dosis de unos 3 g. El depósito corporal es de unos 20 mg/kg, que corresponde a una ingesta normal diaria de 60 mg, pero puede aumentar al 25-30% con cantidades mayores.

Con concentraciones plasmáticas normales de 0,8-0,9 mg/dL, el ácido ascórbico filtrado por el riñón es reabsorbido en el túbulo; por encima de este umbral, el ácido ascórbico se elimina como tal o en forma de metabolitos: cuanto mayor sea la dosis, mayor será la proporción excretada como ácido ascórbico. Una pequeña parte se convierte en ácido oxálico, pero es inferior a lo que anteriormente se creía. También se elimina por heces la fracción de dosis no absorbida.

4. Reacciones adversas

Es bastante inocuo. A dosis muy altas puede irritar el tubo digestivo o el epitelio urinario por la acción acidificante de la orina; las megadosis pueden provocar hemólisis en enfermos deficitarios en G-6-PD. Puede alterar los resultados de laboratorio en enfermos con glucosuria y dar falsos negativos en las hemorragias ocultas del carcinoma de colon.

5. Aplicaciones terapéuticas

Para impedir la aparición de escorbuto, basta una dosis diaria de 50-100 mg; se necesita algo más (70-120 mg/día) en el embarazo y la lactación (un zumo de naranja fresco contiene 0,5 mg/mL de ácido ascórbico). En situaciones extremas (traumatismos, quemaduras o intervenciones quirúrgicas) aumentan los requerimientos, por lo que se necesita una dosis de 150 mg/día.

El ácido ascórbico no tiene utilidad profiláctica o curativa alguna en el cáncer, en el asma o en la aterosclerosis; tampoco mejora la capacidad para razonar o pensar. No evita la aparición de resfriados de naturaleza vírica, aunque la administración de 1-2 g/día durante varios meses puede reducir la gravedad de los síntomas. En algunos casos ha mostrado cierta capacidad para acelerar la cicatrización de úlceras por decúbito, aunque lo mejor es prevenir su aparición. Por consiguiente, no parecen justificados ninguno de los reclamos habituales para ingerir dosis altas de vitamina C.

B. TIAMINA

1. Características químicas

La tiamina (vitamina B_1) es el factor cuya deficiencia provoca el *beriberi*. En su forma natural está formada por un núcleo pirimidínico y otro tiazol unidos por un puente metilénico (fig. 58-4), si bien en el organismo se encuentra en la forma de coenzima como pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa).

Son varias las formas comerciales; las más corrientes son el clorhidrato y el nitrato, pero se han obtenido otros análogos *agonistas* en los que el anillo tiazólico está abierto y contiene diversos radicales: **bisbentiamina** y **benfotiamina** (O-benzoil y S-benzoiltiamina-disulfuro, respectivamente), **sulbutiamina** (bisbutiamina: O-isobutiriltiamina-disulfuro), **prosultiamina** (tiamina-propil-disulfuro).

Modificaciones diversas de la molécula originan *antagonistas*, entre los que destacan la **oxitiamina** y la **piritiamina**, capaces de producir cuadros de deficiencia de tiamina. Existen también abundantes factores naturales con capacidad tiaminásica que destruyen la tiamina y otros que la inactivan por mecanismos diversos.

En la mayoría de los productos animales, el 95-98% de la tiamina se encuentra en forma fosforilada, en su mayor parte como difosfato; en las plantas, en cambio, predomina la forma monofosforilada. Se encuentra abundantemente en la levadura seca de cerveza, la levadura seca de panadería, el hígado de cerdo, los granos y las semillas de cereales, las legumbres secas y los frutos secos; su presencia en los granos no es homogénea, sino que se encuentra preferentemente en las capas más externas.

2. Funciones biológicas

La principal función catalítica de la tiamina consiste en la activación de un carbonilo, seguida por la separación del enlace entre dos carbonos.

En los tejidos animales, el pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa actúa como coenzima en las siguientes reacciones:

a) Descarboxilación oxidativa de α-cetoácidos. Principalmente actúa sobre el ácido pirúvico, cuya descarboxilación origina acetilcoenzima A que entra en el ciclo de Krebs, donde el acetato sufre la oxidación completa a CO_2 y H_2O. En realidad, la descarboxilación oxidativa se realiza por un complejo multienzimático de la membrana mitocondrial, denominado piruvato deshidrogenasa; está compuesto por tres enzimas: la piruvato descarboxilasa, cuya coenzima es la tiamina pirofosfato, la dihidrolipoiltransacetilasa asociada al ácido lipoico, y la dihidrolipoildeshidrogenasa asociada al flavín-adenina dinucleótido y encargada de reoxidar el ácido lipoico.

También interviene en la descarboxilación del ácido α-cetoglutárico para convertirse en succinil-CoA. Más recientemente se ha demostrado que tres α-cetoácidos ramificados, derivados de la desaminación de la leukina, la isoleucina y la valina, son también descarboxilados oxidativamente por un complejo multienzimático específico, análogo al del ácido pirúvico.

b) Reacción transcetolasa. Se lleva a cabo en la vía metabólica de las pentosas (o hexosa-monofosfato), como vía derivada o alternativa de la oxidación de la glucosa. La tiamina transcetolasa reacciona con los cetoazúcares para romper el enlace entre C2 y C3, formar el producto intermedio tiamina-pirofosfato-glicolaldehído, el cual es transformado después al correspondiente aldehído aceptor.

c) La tiamina parece que está presente en ciertas terminaciones nerviosas, en grados diversos de fosfatación; el propio impulso nervioso libera tiamina, y se ha llegado a pensar que puede formar parte integrante de los mecanismos moduladores de transmisión nerviosa. Los pacientes con encefalomielopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh) tienen deficiencia de tiamina-trifosfato, pero no de difosfato.

La *deficiencia* en tiamina produce *beriberi* en sus diversas formas: «seca» o neurítica, «húmeda» o edematosa por afectación cardíaca,

e infantil. En los países desarrollados puede aparecer si la dieta es escasa o insuficientemente enriquecida; un caso especial lo constituye la neuritis alcohólica, que puede evolucionar hasta la encefalopatía de Wernicke. Debe cuidarse en especial a niños, ancianos y embarazadas. Las necesidades diarias oscilan entre 0,5 y 1 mg por cada 1.000 calorías.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el intestino delgado por un sistema de transporte activo para concentraciones menores de 2 µM y por difusión pasiva para concentraciones superiores; diversas sustancias, incluido el alcohol, pueden inhibir el transporte activo. Se absorben con mayor rapidez los derivados más liposolubles, como las tiaminas alquil-disulfuro (prosultiamina, benfotiamina, etc.). La tiamina es fosforilada en la propia célula intestinal. El organismo tiene una capacidad limitada para almacenar tiamina. En principio se encuentra en todos los tejidos, y las mayores concentraciones se alcanzan en el hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato; toda tiamina en exceso se elimina con rapidez por la orina. Los fosfatos pueden ser hidrolizados por fosfatasas y la tiamina se puede descomponer en sus componentes y sufrir numerosas transformaciones.

4. Reacciones adversas

Las dosis habituales, incluso altas, son perfectamente toleradas; por vía parenteral se admiten hasta 100-500 mg, teniendo en cuenta que la dosis recomendada es de 30 mg/día.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de tiamina. Es preciso considerar la población con mayor riesgo, por disponer de dietas pobres en tiamina, así como los alcohólicos crónicos. Además, la utilización rápida de hidratos de carbono en pacientes con niveles bajos de tiamina puede provocar un consumo acelerado de tiamina: esto ocurre en personas malnutridas a las que se administra glucosa como elemento fundamental de la dieta.

En las situaciones de deficiencia aguda está indicada la administración parenteral de las primeras dosis, pero la forma más habitual es la vía oral. La dosis varía según la situación clínica entre 5 y 50 mg/día.

Ha sido —y desgraciadamente todavía es— un hábito inveterado prescribir tiamina sola o en asociación con vitaminas B_6 y B_{12} en neuropatías que, lógicamente, cursan con síntomas parecidos a las neuropatías producidas por las correspondientes deficiencias; si no hay déficit vitamínico, la eficacia de estos preparados es absolutamente nula. Sorprende lo arraigado del hábito prescriptivo a pesar de la frecuencia con que se indica su inutilidad.

C. RIBOFLAVINA

1. Características químicas

Es un pigmento de color anaranjado-amarillo, muy sensible a la luz, sobre todo a pH ácido; es una aloxazina que contiene una molécula de ribosa (fig. 58-4). Sus derivados principales son dos: las coenzimas riboflavina- 5'-fosfato (FMN) y flavina-adenina-dinucleótido (FAD). El producto comercial puede ser la riboflavina como tal o el FMN, cuya solubilidad es mayor.

Se encuentra en levaduras, leche, carne, huevos, algunos pescados (sardinas) y verduras de hoja verde (espinacas, brécol, etc.).

2. Funciones biológicas

El FMN y el FAD son coenzimas que actúan como elementos intermediarios en la transferencia de electrones de las reacciones biológicas de oxidación y reducción. Como tales se encuentran asociadas a las flavoproteínas que pueden formar parte de las oxidasas, si su funcionamiento es aerobio, o de las deshidrogenasas, si es anaerobio. Las oxidasas transfieren directamente el hidrógeno al oxígeno molecular para formar peróxido de hidrógeno. En las reacciones anaerobias, las flavoproteínas forman parte de una cadena que asocia la oxidación del sustrato con la fosforilación y síntesis de ATP; esta reacción requiere frecuentemente NAD y citocromos, y el hidrógeno resultante de la oxidación del sustrato se convierte en H_2O.

Las oxidasas y las deshidrogenasas son muy numerosas e intervienen en importantes reacciones del metabolismo intermediario de principios inmediatos, oxidaciones de fármacos, etc. Su enumeración y su análisis rebasan los objetivos y límites de este capítulo.

Los signos más característicos de la deficiencia deriboflavina aparecen en forma de estomatitis, glositis, queilosis, dermatitis seborreica en cara, tronco y extremidades, anemia normocrómica y normocítica con reticulocitopenia y neuropatías periféricas; es fácil que se acompañen o combinen con otros síntomas por deficiencias de otras vitaminas.

3. Características farmacocinéticas

La riboflavina se absorbe como tal en el intestino por transporte activo; el FMN es previamente hidrolizado en riboflavina libre, pero en las células de la mucosa se vuelve a fosforilar mediante la flavina-cinasa. El FMN en el hígado es transformado en FAD; existe una fluida interconversión entre las tres formas de riboflavina. La capacidad de almacenamiento en los tejidos es pequeña, por lo que la administración en exceso se pierde con facilidad.

La tiroxina regula la flavina-cinasa de los tejidos, facilitando su actividad. La clorpromazina, análogo estructural de la riboflavina, impide la incorporación de la vitamina al FAD.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar o prevenir deficiencias dietéticas, a la dosis de 5-10 mg/día.

D. ÁCIDO NICOTÍNICO

1. Características químicas

El ácido nicotínico y su amida, la nicotinamida, son los factores *antipelagra* que en el organismo adoptan formas de extraordinaria importancia como coenzimas de las reacciones de oxidación-reducción: el nicotinamido-adenina-dinucleótido (NAD) y el nicotinamido-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP) (fig. 58-4).

Se encuentran en abundancia en el hígado y la carne de diversos animales, pescados, pan integral, cereales, legumbres y frutos secos. Además, los alimentos ricos en triptófano son una buena fuente de ácido nicotínico porque aquél se convierte en ácido quinolénico y nicotinato mononucleótido en el hígado.

El análogo 6-aminonicotinamida se comporta como antagonista al convertirse en 6-AmN-NAD; tiene gran capacidad teratógena.

2. Funciones biológicas

Los alimentos que contienen triptófano y piridina nucleótidos son digeridos en el intestino para dejar libres el triptófano y el ácido nicotínico. Tras su absorción, ambos se convierten en el hígado en NAD; éste es catabolizado en nicotinamida, que pasa a la circulación general. Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida presentes en la circulación son captados por las células de los diversos tejidos para formar intracelularmente sus correspondientes nucleótidos piridínicos (fig. 58-5).

Tanto el NAD como el NADP actúan como coenzimas de unas 40 deshidrogenasas que catalizan las reacciones de oxidación-reducción en los tejidos. Las coenzimas intervienen como elementos oxidantes que aceptan electrones e hidrógeno a partir de diversos sustratos y así se reducen:

$$NAD^+ \rightarrow NADH$$
$$NADP^+ \rightarrow NADPH$$

Las formas reducidas son reoxidadas por flavoproteínas. En la tabla 58-1 se enumeran las principales enzimas que catalizan la deshidrogenación, reducción y oxidación mediante utilización de piridina nucleótidos.

La deficiencia de estos factores produce la *pelagra,* que afecta la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC), con síntomas de gravedad variable. La cantidad mínima de ácido nicotínico es de 6,6 mg/1.000 calorías; el triptófano puede suplir parte de este aporte, en una relación de 60 mg de triptófano por 1 mg de ácido nicotínico.

3. Características farmacocinéticas

El ácido nicotínico y la nicotinamida se absorben muy bien en el tubo digestivo, por difusión pasiva.

Se distribuyen a través de los tejidos, aunque el paso al cerebro puede depender de sistemas de transporte saturables.

La semivida plasmática es corta. Aparte de ser utilizados para la síntesis de nucleótidos, antes descrita, se forman derivados inactivos: N^1-metilnicotinamida, ácido nicotinúrico y otros.

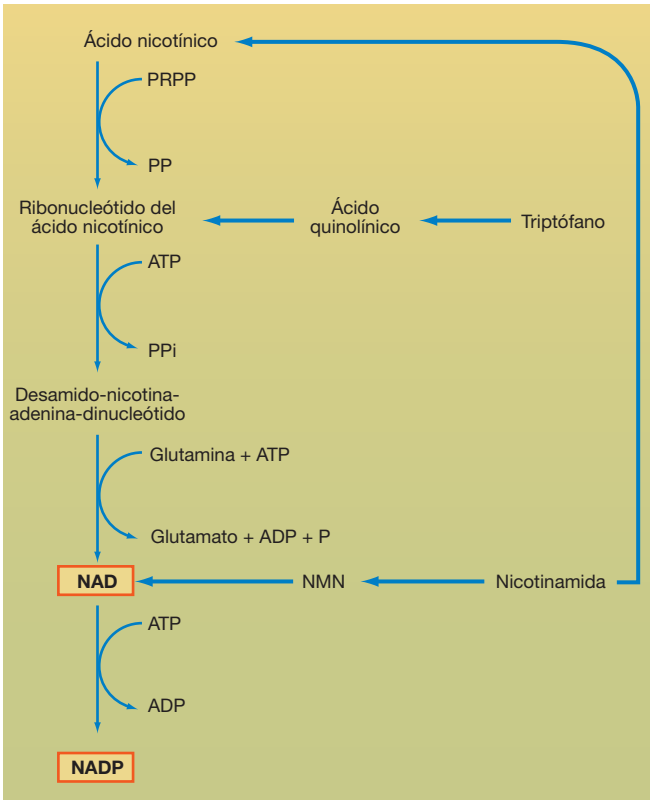


Figura 58-5. Síntesis de nucleótidos del ácido nicotínico.

4. Reacciones adversas

A dosis estrictamente vitamínicas no producen efectos adversos; cuando el ácido nicotínico se emplea en dosis farmacológicas como hipocolesterolemiante, aparecen bastantes reacciones molestas que se describen en el capítulo 55.

5. Aplicaciones terapéuticas

En caso de pelagra se administran 50 mg por vía oral hasta 10 veces al día; si no se puede usar esta vía, se administra por vía intravenosa, 24 mg dos veces o más al día. Puede aparecer pelagra en pacientes que no transportan bien el triptófano o que tienen tumores carcinoides y utilizan el triptófano para sintetizar 5-hidroxitriptamina.

Para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, consúltese el capítulo 55.

E. PIRIDOXINA

1. Características químicas

La vitamina B_6 comprende tres formas derivadas de la 3-hidroxi-2-metilpiridina: piridoxina (o piridoxol), piridoxal y pi-

Tabla 58-1. Algunas de las enzimas que catalizan reacciones de deshidrogenación, reducción y oxidación, y requieren piridina-nucleótidos

α-cetoglutárico deshidrogenasa
α-glicerofosfato deshidrogenasa
Alcohol-deshidrogenasa
Aldehído-deshidrogenasa
β-hidroxiacil deshidrogenasa
β-hidroxibutírico deshidrogenasa
Betaína-aldehído deshidrogenasa
Dihidroorótico deshidrogenasa
Enzima málica
Esteroide deshidrogenasas
Fenilalanina deshidrogenasa
Fenilesterasas
6-Fosfoglucónico deshidrogenasas
Galactosa deshidrogenasa
Gliceraldehído 3-fosfato-deshidrogenasa
Glicerol deshidrogenasa
Glucosa deshidrogenasa
Glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa
Glutámico deshidrogenasa
Glutatión reductasa
Hidroxilamina reductasa
Inositol deshidrogenasa
Isocítrico deshidrogenasa
Lipoico deshidrogenasa
Málico deshidrogenasa
NADH-citocromo C-reductasa
NADPH-citocromo C-reductasa
Piruvato deshidrogenasa
Sorbitol deshidrogenasa
UDP-glucosa deshidrogenasa

ridoxamina (fig. 58-4). El piridoxal y la piridoxamina se encuentran habitualmente en los tejidos animales, mientras que la piridoxina es la forma predominante en las plantas; su actividad es similar. Las formas activas de estos compuestos son el piridoxal-5-fosfato y la piridoxamina-5-fosfato, que se forman mediante la acción de las correspondientes cinasas, y funcionan como coenzimas de numerosas enzimas. El producto comercialmente disponible es el clorhidrato de piridoxina.

Existen varios análogos con capacidad *antagonista* que compiten con los sitios de fijación a la apoenzima o bien reaccionan con el piridoxal-5-fosfato para formar compuestos inactivos. El antagonista más usado es la **desoxipiridina,** pero también lo son la L-dopa, la cicloserina, la isoniazida, la penicilamina y otros productos naturales.

Las fuentes naturales más abundantes en piridoxina son la carne, el hígado, harinas y cereales integrales, verduras, semillas y frutos secos, pero el producto es lábil y se puede inactivar parcialmente con la cocción de alimentos, la luz ultravioleta y la oxidación.

2. Funciones biológicas

El piridoxal-5-fosfato actúa en prácticamente todas las reacciones metabólicas de los aminoácidos: transaminación por aminotransferasas, desaminación no oxidativa, descarboxilación y desulfuración. Por ello, el número de reacciones en que interviene es amplísimo. Además, actúa en la síntesis de la 5-hidroxitriptamina a partir del triptófano, de la noradrenalina (descarboxilación de la dopa), en la conversión del triptófano en ácido nicotínico, en la desulfuración de la cisteína y la homocisteína, en la biosíntesis de porfirinas, en la fosforilación del glucógeno, etc.

La deficiencia de vitamina B_6 se manifiesta en múltiples sistemas, predominando la anemia hipocrómica microcítica, la pérdida de peso, los vómitos, la hiperirritabilidad, las convulsiones epileptiformes (niños), los signos de depresión y confusión (adultos), las neuritis periféricas y diversas alteraciones de la piel.

3. Características farmacocinéticas

Se absorben bien todas las formas en el yeyuno; en el plasma se fijan a proteínas. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, en particular como piridoxal-5-fosfato y piridoxamina-5-fosfato; el depósito de mayor tamaño es la masa muscular, por estar unido el piridoxal-5-fosfato a la glucógeno-fosforilasa. El principal metabolito que se elimina por orina es el ácido 4-piridóxico, inactivo.

Incrementa la metabolización periférica de la L-dopa, reduciendo su actividad; ello no ocurre cuando la L-dopa es administrada en asociación con inhibidores de la descarboxilasa.

4. Reacciones adversas

En dosis muy altas (0,5-2 g/día durante períodos prolongados), la piridoxina provoca una neuropatía sensorial o síndromes neuropáticos, con inestabilidad de la marcha, adormecimiento de pies, manos y región perioral.

5. Aplicaciones terapéuticas

Las necesidades diarias de piridoxina se cubren suficientemente con 2-3 mg/día; los requerimientos aumentan durante el embarazo y la lactancia. Con toda seguridad, su aporte es deficitario en el alcohólico con problemas de nutrición.

Debe administrarse a pacientes que reciben tratamiento con fármacos que alteran la actividad de la piridoxina: isoniazida, cicloserina, penicilamina, hidralazina y estrógenos, aumentando la dosis a 50 mg/día.

Hay una anemia sideroblástica que responde a la piridoxina, requiriendo dosis muy altas: 50-5.000 mg/día.

En los errores congénitos del metabolismo caracterizados por homocistinuria, aciduria xantinúrica y cistationinuria, se necesitan también dosis altas de piridoxina.

Se ha recomendado abundantemente la prescripción de vitamina B_6 en múltiples cuadros de carácter neurológico (central y periférico) o en cuadros que cursan con deficiencia mental de diverso tipo; los buenos resultados son siempre

de carácter anecdótico, y no se confirman cuando el estudio se realiza de forma garantizada. Lo mismo parece aplicable a la hiperemesis gravídica.

F. ÁCIDO PANTOTÉNICO

1. Características químicas

Está formado por la condensación de la β-alanina y un dihidroxiácido denominado ácido pantoico. La forma comercial es el pantotenato cálcico; el correspondiente alcohol es el pantenol, que se absorbe mejor y en el organismo se convierte en ácido pantoténico. En la figura 58-4 está representado dentro de la estructura de la coenzima A.

Análogos con propiedades antagonistas son el ácido ω-metilpantoténico, la pantoiltaurina y el fenilpantotenato; también los compuestos alquil o aril-ureido y carbamato de la porción β-alanina.

Se encuentra distribuido muy ampliamente en los alimentos; los más abundantes son levaduras, corazón, hígado, cerebro, riñón, aguacate, carne, brécol y salvado. Es bastante estable y resiste la manipulación de alimentos.

2. Funciones biológicas

Forma parte de la coenzima A y, como tal, participa en las transferencias del grupo acilo, sirviendo como donador y receptor de hidrogeniones. Su incorporación a la coenzima A se realiza siguiendo la vía indicada en la figura 58-6. La coenzima A fija el radical acilo a su grupo SH y lo transfiere en las reacciones enzimáticas propias de la síntesis de ácidos grasos, colesterol, hormonas esteroideas y porfirinas, en la oxidación de los ácidos grasos, del piruvato y del α-cetoglutarato y en numerosas acetilaciones biológicas. Su ubicuidad, por lo tanto, es extraordinaria, pero además de estar asociado a la coenzima A, existe otra forma de asociación en la que la 4'-fosfopantoteína se encuentra ligada a una proteína transportadora de grupos acilo que interviene en las síntesis de ácidos grasos.

La deficiencia de ácido pantoténico en la especie humana produce un cuadro caracterizado por sensación urente en los pies, fatiga, debilidad muscular, depresión, insomnio, vómitos, parestesias en las pantorrillas, aumento de la sensibilidad a la glucosa, disminución en la respuesta eosinopénica a la ACTH y disminución en la producción de anticuerpos.

Las necesidades diarias de ácido pantoténico son de alrededor de 4-7 mg/día, estando bien cubiertas con una dieta normal, a pesar de que se pierde el 20-40% durante la preparación de la comida. En el embarazo, las necesidades son mayores.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien en el tubo digestivo; la biodisponibilidad del ácido pantoténico presente en la dieta es de alrededor del 50%. No sufre degradación en el organismo y se elimina por orina en forma activa.

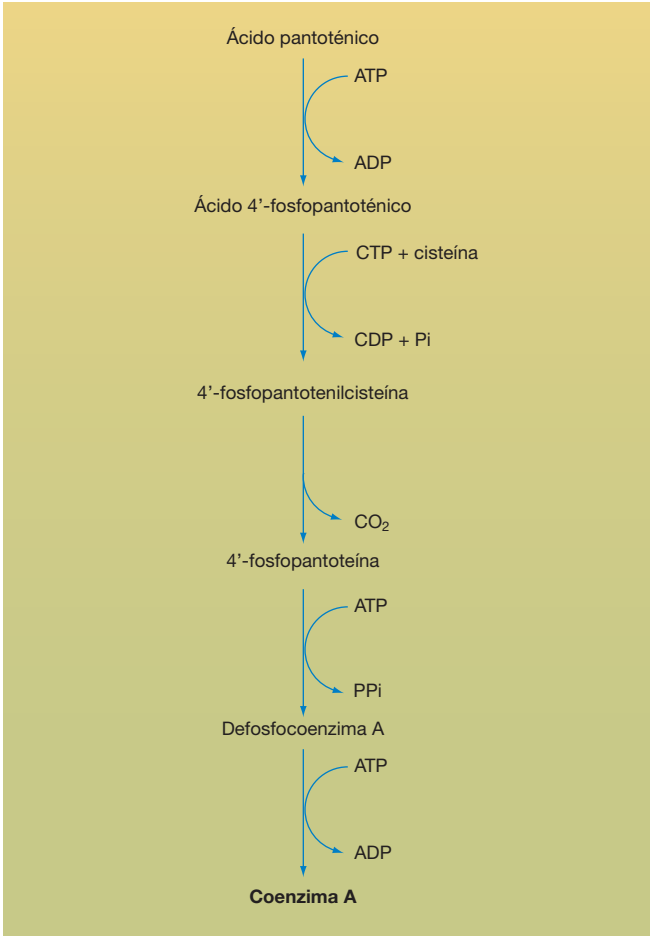


Figura 58-6. Síntesis de la coenzima A.

4. Aplicaciones terapéuticas

El pantotenato cálcico se encuentra en todos los preparados polivitamínicos, para prevenir su deficiencia en las situaciones que requieren el uso de estos preparados.

G. BIOTINA

1. Características químicas

La biotina puede considerarse la fusión de un anillo de imidazolidona y otro tetrahidrotiofeno, con una cadena lateral de ácido valérico (fig. 58-4); contiene tres carbonos asimétricos que originan ocho estereoisómeros, pero sólo es activa biológicamente la D-biotina. Análogos sintéticos con menor actividad, pero útiles terapéuticamente, son la **oxibiotina** y el **biotinol**; otro análogo natural activo es la **biocitina**. En cambio, otros derivados son *antagonistas:* **norbiotina, homobiotina** y **α-deshidrobiotina.** Algunos compuestos se fijan a la biotina y forman un complejo estable

que impide a la biotina actuar biológicamente; tal es el caso de la **avidina,** una glucoproteína presente en la clara de huevo.

La biotina se encuentra en abundancia en la carne, el hígado, la yema de huevo, las semillas y los granos de arroz, los cereales, los frutos secos, etcétera.

2. Funciones biológicas

Actúa como coenzima en toda una serie de reacciones en las que interviene la transferencia de CO_2: carboxilasas, transcarboxilasas y descarboxilasas. Las reacciones se realizan de acuerdo con el siguiente esquema:

a) $HCO_3^- + ATP + \text{biotina-enzima} \rightleftharpoons$

$$CO_2\text{-biotina-enzima} + ADP + Pi$$

b) $CO_2\text{-biotina-enzima} + \text{sustrato} \rightleftharpoons$

$$\text{sustrato-}CO_2 + \text{biotina-enzima}$$

En las reacciones de carboxilasa, el donador de carboxilo es el CO_2H^-, mientras que en las de transcarboxilasa el donante es un acil-CoA.

En la especie humana, las enzimas que utilizan biotina son la piruvato-carboxilasa (piruvato → oxaloacetato), la acetil-CoA-carboxilasa (acetil-CoA → malonil-CoA), la propionil-CoA-carboxilasa (propionil-CoA → metilmalonil-CoA) y la 3-metenilcrotonil-CoA-carboxilasa (3-metilcrotonil-CoA → 3-metilgluconil-CoA).

La carencia de biotina en la especie humana produce alteraciones descamativas de la piel en forma de dermatitis seborreica en los niños y de dermatitis maculoescamosa en los adultos; aparecen también lasitud, somnolencia, dolores musculares, hiperestesia y parestesias localizadas y, en ocasiones, alopecia.

Las necesidades diarias en el adulto son de 100-200 µg/día y algo menores en los niños.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien en el tubo digestivo y se distribuye por todo el organismo. La especie humana no rompe los anillos de biotina; se elimina por orina como tal o en forma de norbiotina y biotina sulfóxido.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea, a las dosis recomendadas, para evitar una posible deficiencia en caso de alimentación parenteral. En la dermatitis seborreica del recién nacido, se requieren dosis altas: 5-10 mg/día.

Existen errores congénitos del metabolismo caracterizados por una insuficiencia en el metabolismo de las carboxilasas dependientes de biotina. Se presentan de dos maneras: como defecto de una sola enzima o como deficiencia combinada de las cuatro enzimas citadas anteriormente. Los defectos de una sola enzima cursan con problemas de alimentación, vómitos persistentes, hipotonía muscular, falta de respuesta, letargia que puede llegar al coma y cetoacidosis; en los niños mayores se aprecian signos de deficiencia mental. Cuando la deficiencia es combinada aparecen acidemia y aciduria, erupción cutánea y alopecia; posiblemente exista entonces menor concentración de biotina en el plasma como consecuencia de una alteración en su cinética y, de hecho, el tratamiento consiste en aumentar la dosis diaria de biotina hasta varios miligramos al día. En cambio, en caso de defecto monoenzimático se trata de una alteración estructural de la enzima y responde mucho menos a la administración de biotina.

BIBLIOGRAFÍA

Cinime (trad. de Drug and Therapeutics Bulletin). Uso racional de las vitaminas. Inf Ter Segur Soc. 1984;8:112-6.

Eccles SA. Effects of retinoids on growth and dissemination of malignant tumours: immunological considerations. Biochem Pharmacol. 1985;34: 1599-610.

Herbert V. The antioxidant supplement myth. Am J Clin Nutr. 1994;60:157-8.

Klamt F, Dal Pizzol F, Gelain DP, et al. Viamin A treatment induces apoptosis through an oxidant-dependent activation on the mitochondrial pathway. Cell Biol Int [en prensa].

Lamb TD. Transduction in vertebrate photoreceptors: the roles of cyclic GMP and calcium. Trends Neurosci. 1986;9:224-8.

Lefkowitz RJ, Benovic JL, Kobilka B, Caron MG. β-adrenergic receptors and rhodopsin: shedding new light on an old subject. Trends Pharmacol Sci. 1986;7:444-8.

Machlin LJ, editor. Handbook of vitamins: nutritional, biochemical and clinical aspects. Nueva York: Marcel Dekker; 1984.

Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. Science. 1986;232:193-202.

Orfanos CE. Retinoids in clinical dermatology: and update. En: Saurat S, editor. Retinoids: new trends in research and therapy. Basilea: Karger; 1985.

Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs. 1997;53:358-88.

Ovesen L. Vitamin therapy in the absence of obvious deficiency, what is the evidence? Drugs. 1984;27:148-70.

Petrie WM, Ban TA. Vitamins in psychiatry: do they have a role? Drugs. 1985;30:58-65.

Regazzi MB, Iacona I. Clinical pharmacokinetics of tretinoin. Clin Pharmacokinet. 1997;32:382-402.

Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Etretinate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in psoriasis and other skin disorders. Drugs. 1983;26:9-43.

Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. Drugs. 1984;28:6-37.

SECCIÓN X

Crecimiento neoplásico

59 Quimioterapia antineoplásica

59 Quimioterapia antineoplásica

J. Flórez

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos y formas de la acción quimioterapéutica

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. La proliferación excesiva causa la penetración en tejidos adyacentes, compresión de estructuras vecinas (nervios, vasos, etc.) y migración a otros territorios donde mantienen su capacidad de crecer y proliferar.

El objetivo último de la terapia anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos, radioterapéuticos y farmacológicos. Si esta extirpación completa es posible, se habla de curación o tratamiento radical, pero si la neoplasia no está localizada, existen metástasis o no es posible la erradicación por motivos diversos, el objetivo de la terapia es paliativo: reducir el tamaño del tumor o el número de células, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia con una calidad de vida aceptable. La farmacología anticancerosa constituye un método terapéutico muy útil que coadyuva, junto con la cirugía y la radioterapia, a mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Se dispone de diversas formas de administración de la quimioterapia:

a) Quimioterapia de inducción: en una situación de enfermedad avanzada, el objetivo es conseguir su remisión, con una intención curativa o meramente paliativa. La eficacia se valorará en términos de respuesta objetiva.

b) Quimioterapia adyuvante: se realiza después de efectuar un tratamiento locorregional quirúrgico o radiológico. Su objetivo es eliminar la enfermedad residual micrometastásica, y su eficacia se valora en términos de prolongación de la supervivencia o del intervalo libre de enfermedad.

c) Quimioterapia neoadyuvante: se emplea como tratamiento primario del tumor en estadio clínico locorregional antes de cirugía, en asociación o no con radioterapia concomitante. Su eficacia se valora en términos de remisiones completas patológicas y en la prolongación de la supervivencia.

d) Quimioterapia regional o intracavitaria: se realiza por vía intraarterial, intraperitoneal o intratecal, para aumentar la exposición del fármaco en un lugar determinado.

Las células presentes en un tumor no son homogéneas, aunque se hayan originado de un mismo grupo clonal; por el contrario, en el transcurso de la proliferación y del crecimiento, las células desarrollan características distintas de carácter *bioquímico, morfológico* e *inmunológico,* probablemente como consecuencia de cambios mutágenos. Esta heterogeneidad celular se traducirá, entre otras consecuencias, en diferencias de sensibilidad a la acción de los fármacos antineoplásicos, desde una sensibilidad elevada hasta una resistencia total.

Además de esta heterogeneidad bioquímica, la población de células de un tumor presenta diferencias relativas a la fase *del ciclo celular* en que se encuentran. Así, mientras unas están en fases de elevado crecimiento o proliferación, otras pueden encontrarse en fase de reposo. Precisamente, gran parte de las neoplasias se diagnostican cuando ya han llegado a una etapa de crecimiento desacelerado; esta desaceleración se debe a que presentan problemas de vascularización, competencia entre células para conseguir los elementos nutritivos, problemas de espacio, etc. Estos tumores (en general, tumores sólidos) contienen una fracción muy elevada de células que ya no se dividen o que lo hacen muy lentamente. Puesto que muchos de los fármacos antineoplásicos son más eficaces contra las células en división rápida, en principio, gran parte de la población celular de un tumor puede ser resistente al agente antineoplásico. En estas circunstancias, una reducción inicial del número de células —por métodos quirúrgicos, radioterapia y acción de fármacos que actúen con independencia de la fase del ciclo celular— puede modificar el equilibrio intratumoral y estimular a las células que se dividían lentamente para que lo hagan con más rapidez, convirtiéndose en células más sensibles a los fármacos que actúan en las fases de crecimiento rápido.

Asimismo, cuando un tumor se encuentra sometido a la presión selectiva de un tratamiento farmacológico, las células sensibles son destruidas, pero la subpoblación de mutantes que se han hecho resistentes sobrevive y prolifera; es decir, con el tiempo, la destrucción celular provocada por un fármaco tiende a disminuir a medida que se van seleccionando las variantes resistentes.

De todo lo expuesto se desprende que el tratamiento farmacológico de un tumor rara vez va a responder a un único agente, si se quiere que su acción permanezca un tiempo prolongado. Por el contrario, será precisa la *acción conjunta* de varios fármacos; en ocasiones, esta conjunción cooperativa podrá hacerse al mismo tiempo, pero a menudo se hará de manera sucesiva o en fases, atendiendo a las modificaciones

bioquímicas y cinéticas que sufran las células tumorales. La necesidad, pues, de un tratamiento plurifarmacológico es un principio sólidamente incorporado a la terapia antineoplásica, merced a sus resultados. Su eficacia será tanto mayor cuanto mejor cumpla los siguientes requisitos: *a)* los fármacos han de ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral; *b)* han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en fases celulares distintas; *c)* han de poseer toxicidad orgánica diferente, o al menos, manifestarse con una secuencia temporal distinta, y *d)* basta con que sus actividades respectivas se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación.

Finalmente, para que un fármaco antineoplásico actúe es condición indispensable que pueda acceder en concentración suficiente a todas las células sensibles a él. Si bien es cierto que los fármacos pueden llegar mejor que otros métodos terapéuticos en determinadas situaciones (grupos de células no visibles por su tamaño, metástasis múltiples e infiltrados en lugares poco accesibles al bisturí o las radiaciones), en otras pueden no hacerlo: porque sus características farmacocinéticas se lo impiden, porque las células han desarrollado una resistencia consistente en dificultar el paso a través de la membrana celular o porque la concentración eficaz sería tal que implicaría una grave toxicidad.

2. Conceptos generales de la acción de los antineoplásicos y de su aplicación terapéutica

Las características proliferativas de las células tumorales desempeñan un papel importante para determinar si su exposición a los fármacos antineoplásicos será eficaz. Los propios fármacos, a su vez, modifican temporalmente la conducta proliferativa de las células normales y malignas, lo que influye sobre los resultados de la terapia ulterior. Por consiguiente, si se quiere aplicar un tratamiento racional, es preciso conocer los elementos de la cinética celular y de la población celular en conjunto, así como los mecanismos por los que los fármacos intervienen sobre dicha cinética.

Sólo las células en período proliferativo añaden masa al tumor. Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencial de crecimiento y división: fases G_1, S, G_2 y M. Una vez terminada la división celular, la célula puede seguir varios caminos: *a)* entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente: fase G_0; *b)* entrar en el período de reposo relativo posmitótico G_1, del que puede salir para iniciar de nuevo la fase S, y *c)* perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación; en un tejido normal, este proceso de diferenciación es esencial porque se acompaña de una función de especialización; el final de la célula diferenciada es la muerte, una vez cumplido su ciclo vital.

Las células en fase G_0 son particularmente importantes desde un punto de vista negativo en la terapia farmacológica: contribuyen a la masa tumoral, a veces en grandes proporciones; son resistentes a la acción de los fármacos actuales, que operan mejor sobre células en actividad reproductiva; no están diferenciadas y con frecuencia perduran en tanto las condiciones nutritivas lo permitan; en determinadas circunstancias pueden «despertar» y pasar a la fase G_1, contribuyendo a la actividad proliferativa. Cada paso del ciclo celular está regulado por la actividad de cinasas específicas dependientes de ciclinas (CDK), que son proteínas pequeñas con función reguladora (v. amplia explicación en cap 3, sección B, 2.2).

A la vista de las peculiaridades de evolución de una célula y en función de los mecanismos generales de acción de los fármacos, se distinguen:

a) Fármacos *específicos del ciclo celular,* así denominados porque actúan en fases específicas, como la fase de síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) (caso de muchos fármacos antimetabolitos) o la fase de mitosis. En general, no serán eficaces frente a células que se encuentren en fase G_0.

b) Fármacos *no específicos del ciclo celular,* porque no actúan en una fase concreta sino que pueden perturbar el ciclo celular en cualquier fase (p. ej., fármacos alquilantes, antibióticos, etc.).

Pero las posibilidades de acción no terminan ahí, porque la moderna biología tumoral ha permitido encontrar nuevos métodos de acción. En efecto, es creciente el número de fármacos cuya diana no es el ADN o los procesos del ciclo celular sino diversas proteínas que cumplen funciones vitales en las células o que, por su mutación o modificación molecular, intervienen de manera específica en la pérdida del control proliferativo de la célula. Así es como se han obtenido: *a)* fármacos *inductores de la diferenciación,* ya que al inducir a las células por dicha vía les resta capacidad reproductora y potencial neoplásico; *b)* sustancias *radiosensibilizantes; c)* agentes *modificadores de la respuesta biológica,* que pueden incrementar la respuesta inmunitaria y facilitar la acción citotóxica de macrófagos y linfocitos, etc. (v. cap. 24); *d)* sustancias que alteran la vascularización de la masa tumoral y provocan condiciones de *hipoxia* en las células clonales; *e)* productos que alteran enzimas u otras moléculas críticas de la vida celular.

Por consiguiente, la comprensión de la cinética del ciclo celular y de los mecanismos que controlan el crecimiento celular en un tumor concreto resulta determinante para programar el adecuado régimen terapéutico en un paciente determinado. Se deben utilizar los fármacos citotóxicos en dosis lo más cercanas posible a su máxima dosis individual y tan frecuentemente como su toxicidad y el estado del paciente lo permitan, ya que sólo así se evita el resurgimiento del tumor. Si el número de células de un tumor fuese pequeño, bastaría una sola dosis de fármaco para eliminarlo prácticamente. Pero téngase en cuenta que tumores de sólo 1 g, difícilmente detectables, poseen ya 10^9 células; para eliminarlo haría falta una dosis con un log de eliminación superior a 9, eficacia muy improbable de conseguir. En consecuencia, lo que se hace es administrar ciclos de terapia intensiva repetidos con tanta frecuencia como la toxicidad y las condiciones del paciente lo permitan; de este modo irá disminuyen-

do el número de células supervivientes hasta llegar a cero mediante el efecto multiplicador de la actividad mortal sucesiva.

La situación ideal es aquella en la que el régimen terapéutico se ajusta a la situación real del paciente: tipo y estado de tumor, sensibilidad de las células al agente o agentes terapéuticos, características farmacocinéticas del producto incluida, si es posible, el área bajo la curva, concentraciones plasmáticas obtenibles, estado general incluido su estado emocional, tolerabilidad, etc. A estos factores, la biología molecular aporta nuevos datos en forma de marcadores específicos que informan sobre diversos aspectos biológicos que ayudan a prever la respuesta del paciente. En ocasiones puede ser la presencia de ciertos receptores u otras macromoléculas endógenas que condicionan la posibilidad de usar fármacos que actúen precisamente sobre esas moléculas; otras veces puede ser la detección de polimorfismos en genes responsables de moléculas que son dianas de los fármacos o que están relacionados con su aclaramiento en el organismo (p. ej., enzimas metabolizadoras), hechos que dotan a la farmacogenómica de particular trascendencia.

3. Clasificación y mecanismos generales de la acción antineoplásica y citotóxica

Resulta útil clasificarlos en función de su origen y de su principal mecanismo de acción (tabla 59-1).

3.1. Fármacos antimetabolitos

Actúan en la fase de síntesis del ciclo celular porque interfieren en la síntesis de ADN y ácido ribonucleico (ARN). La mayoría son análogos estructurales de los metabolitos que habitualmente intervienen en los procesos de crecimiento y división, razón por la que se pueden incorporar a las moléculas de ADN y ARN, y desde allí transmitir falsos mensajes. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Su eficacia, en general, es máxima cuando la proliferación celular es rápida.

3.2. Productos naturales

a) Inhibidores de la mitosis. Ejercen su acción citotóxica porque, tras unirse a la tubulina, inhiben la mitosis. La acción en los microtúbulos varía: pueden inhibir su formación (alcaloides de la *Vinca*) o, por el contrario, incrementarla y estabilizarla haciéndola poco funcional (taxanos). Son activos en una determinada fase del ciclo celular, provocando su cese en metafase.

b) Inhibidores de topoisomerasas. El alcaloide de planta camptotecina y sus análogos topotecán e irinotecán inhiben la topoisomerasa I. La II es inhibida por los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) y por antibióticos antraciclínicos (daunorubicina y doxorubicina).

Tabla 59-1. Clasificación de los fármacos antineoplásicos

Agentes alquilantes
- Mostazas nitrogenadas
  - Mecloretamina
  - Clorambucilo
  - Ciclofosfamida
  - Ifosfamida
  - Estramustina
  - Melfalán
- Aziridinas
  - Tiotepa
  - Altretamina
- Alquil-sulfonatos
  - Busulfano
- Nitrosoureas
  - Lomustina
  - Carmustina
  - Semustina
  - Estreptozotozina
- Complejos de platino
  - Cisplatino
  - Carboplatino
  - Oxaliplatino
- Alquilantes no clásicos
  - Dacarbazina
  - Hexametilmelamina
  - Procarbazina
  - Temozolomida

Productos naturales
- Antimitóticos
  - Alcaloides de la Vinca
    - Vinblastina
    - Vincristina
    - Vindesina
    - Vinorelbina
  - Taxanos
    - Paclitaxel
    - Docetoxel
- Inhibidores de topoisomerasa I
  - Irinotecán
  - Topotecán
- Inhibidores de topoisomerasa II
  - Podofilotoxinas
  - Etopósido
  - Tenipósido
- Antibióticos
  - Actinomicina D
  - Antraciclinas
    - Daunarubicina
    - Doxorubicina
    - Epirubicina
    - Idarubicina
  - Mitomicina C
  - Mitoxantrona
- Enzimas
  - L-asparraginasa

Antimetabolitos
- Análogos del ácido fólico
  - Metotrexato
  - Raltitrexed
  - Lometrexol
  - Pemetrexed
- Análogos de pirimidinas
  - 5-Fluorouracilo
  - Floxuridina
  - Ftorafur
  - Capecitabina
  - Citarabina (Ara-C)
  - Gemcitabina
- Análogos de purinas
  - 6-Mercaptopurina
  - 6-Tioguanina
- Análogos de adenosina
  - Cladribina
  - Pentostatina

Hormonas, antihormonas e inhibidores de síntesis

Inhibidores de proteincinasas
- Imatinib
- Desatinib
- Erlotinib
- Gefitinib
- Sorafenib
- Sunitinib

Anticuerpos monoclonales
- Trastuzumab
- Bevacizumab
- Cetuximab
- Rituximab
- Ibritumomab/tiuxetam
- Alemtuzumab

Otros antineoplásicos
- Hidroxiurea
- Anagrelida
- Inhibidor de proteasoma
  - Bortexomib
- Agentes diferenciadores
  - Tretinoína
  - Bexaroteno
  - Arsénico trióxido
- Citocinas
  - Interleucina 2
  - Interferón
  - Tasonermina
- Miltefosina
- Talidomida

c) Antibióticos. Son de origen y estructura muy diversos y su mecanismo de acción también puede ser muy diferente: intercalarse entre cadenas de ADN, inhibir topoisomerasas y alterar la membrana celular. La mayoría no son específicos del ciclo celular.

d) Enzimas. La L-asparraginasa rompe el aminoácido asparragina, privando de su actividad a la célula que no es capaz de sintetizarlo.

3.3. Agentes alquilantes y formadores de enlaces en el ADN

Los agentes alquilantes muestran gran afinidad por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos. Así, producen enlaces entre cadenas de ADN y otras transformaciones, impidiendo su replicación y transcripción de ARN. Su acción tiene lugar en cualquier fase del ciclo y su toxicidad puede ser diferida en forma de trastornos gonadales y carcinogénesis.

3.4. Otros compuestos

Bajo este epígrafe se incluyen productos con mecanismos de lo más heterogéneo pero no menos eficaz. Quizá una nota que los caracterice es que su aplicación es de espectro antitumoral limitado porque muchos de ellos han sido sintetizados y elegidos en función de un aspecto biológico concreto de un determinado tumor. Incluyen desde los anticuerpos monoclonales a los modificadores biológicos, pasando por inhibidores de proteincinasas, de proteasoma, hormonas y antihormonas, etc. (tabla 59-1).

3.5. Mecanismos generales de toxicidad

La acción de los fármacos antineoplásicos se dirige en su totalidad a frenar la *proliferación y/o el crecimiento celular*. Cuanto más general sea esta acción, como es el caso de las primeras generaciones de fármacos, menor es su especificidad por las células tumorales y ello ocasiona la abundante, frecuente y grave afectación de otros órganos y tejidos, dando así origen a una *toxicidad* que casi siempre limita las posibilidades de administrar la dosis total que teóricamente sería conveniente. Como es lógico, las células normales más afectadas son las que presentan mayor velocidad de división y crecimiento: las células blásticas de la *médula ósea,* las *células gonadales* y las de los diversos epitelios (mucosa, piel y órganos dérmicos, como el folículo piloso y las uñas). Junto a ello existe una toxicidad que implica a determinados órganos con cierta *especificidad;* los más frecuentemente afectados son el pulmón, el hígado, el riñón y las estructuras nerviosas, como puede verse en la tabla 59-2.

Los modernos fármacos presentan otro tipo de toxicidad: no afectan tanto a la médula ósea o a las células gonadales, pero pueden provocar otro tipo de respuestas adversas, variables según la naturaleza del producto y su mecanismo de acción fundamental.

En ocasiones, la modificación estructural del genoma, provocada por los propios fármacos, puede originar otras formas de toxicidad cada vez más preocupantes: la *mutagenicidad* y la *carcinogenicidad*. A medida que la expectativa de vida aumenta al mejorar el sistema de la administración, se incrementa la probabilidad de que ciertos antineoplásicos provoquen *mutaciones génicas,* algunas de las cuales significan una pérdida del control de crecimiento y diferenciación de células hasta entonces normales, originando así un nuevo tipo de tumor. Muchos de los fármacos antineoplásicos alteran los mecanismos de división y procesamiento de las células implicadas en la inmunidad celular, de ahí que con frecuencia surja un estado de *depresión inmunitaria* en el que se facilita la aparición de *infecciones oportunistas* por virus, hongos y bacterias.

Finalmente, debe tenerse en cuenta la actividad *teratógena* de muchos de estos productos; puede verse en el capítulo 8 (tabla 8-9).

4. Desarrollo de resistencias

Uno de los principales obstáculos para curar la enfermedad cancerosa es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte de las células neoplásicas. Como ya se ha explicado, un tumor posee células de diversas características. Es posible que desde el principio del tumor, todas o una fracción de las células sean intrínsecamente resistentes al fármaco; es la resistencia *de novo*. Puede ocurrir, en tal caso, que el factor genético responsable de la resistencia sea transferido de las resistentes a las sensibles a lo largo de la vida del tumor. Pero también es posible que las células inicialmente sensibles, puestas en contacto con el fármaco, desarrollen procesos de adaptación utilizando mecanismos de diversa naturaleza. La adquisición de resistencia no se desarrolla en las células normales, sino sólo en las cancerosas; es una propiedad que acompaña a la existencia de un genoma mutable e inestable como es el de las células que se han transformado en cancerosas.

Los principales mecanismos son los siguientes: *a)* modificación en las características de la proteína diana sobre la que tiene que actuar el fármaco (p. ej., una enzima); *b)* aumento del proceso de inactivación farmacológica (p. ej., inducción de enzimas metabólicas); *c)* disminución de los mecanismos de penetración del fármaco en la célula; *d)* incremento en la actividad de los mecanismos de salida o expulsión del fármaco; *e)* aumento de la velocidad de reparación del ADN alterado, y *f)* alteración de la expresión de los genes.

Merecen especial atención las *formas de adquisición múltiple de resistencia,* es decir, a varios fármacos anticancerosos simultáneamente, como fuente de resistencia cruzada que complica la terapia antineoplásica.

a) Resistencia múltiple a varios fármacos. La glucoproteína de multitransporte de fármacos (glucoproteína P, PGP y P170), producto del gen *MDR-1,* es capaz de extraer un variado número de fármacos de

Tabla 59-2. Presentación de la toxicidad por antineoplásicos

	Común a muchos fármacos	Se aprecia preferentemente con uno o dos fármacos
1. *Inmediata* (comienzo en horas-días)	Náuseas y vómitos Necrosis tisular local Flebitis Hiperuricemia Insuficiencia renal Anafilaxia Erupción cutánea	Cistitis hemorrágica (ciclofosfamida e ifosfamida) Hipocalcemia (mitramicina) Rubefacción facial (mitramicina) Reacción de recuerdo radioterápico (dactinomicina) Fiebre/escalofríos (bleomicina e interferón)
2. *Temprana* (comienzo en días-semanas)	Leucopenia Trombocitopenia Alopecia Estomatitis Diarrea Megaloblastosis	Íleo paralítico (vincristina) Hipercalcemia (estrógenos) Psicosis (corticoides) Coagulación intravascular (asparraginasa) Retención líquida (estrógenos y corticoides) Síndrome griposo (dacarbazina) Infiltrados pulmonares (metotrexato y bleomicina) Ataxia cerebelosa (5-fluorouracilo) Ototoxicidad (cisplatino)
3. *Diferida* (comienzo en semanas- meses)	Anemia Aspermia Lesión hepatocelular Hiperpigmentación Fibrosis pulmonar	Neuropatía periférica (vincristina) Necrosis cardíaca (adriamicina y ciclofosfamida) Estreñimiento (vincristina) Síndrome de Cushing (corticoides) Masculinización (andrógenos) Feminización (estrógenos) Ictericia colestásica (mercaptopurina) Síndrome addisoniano (aminoglutetimida y busulfano)
4. *Tardía* (comienzo en meses-años)	Esterilidad Hipogonadismo Carcinogénesis Leucemia aguda Linfomas Tumores sólidos Otras malignizaciones secundarias	Fibrosis hepática (metotrexato) Encefalopatía (metotrexato y radiación del sistema nervioso central [SNC]) Carcinoma de vejiga (ciclofosfamida) Osteoporosis (corticoides)

estructura distinta utilizando energía derivada de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) (v. caps. 3 y 4). Las células en que este gen sufre una mutación, por la cual se amplifica su actividad, desarrollarán resistencia simultánea a cuantos fármacos sean expulsados por ese transportador, lo cual significa que si el gen es activado por la existencia de un fármaco concreto, aparecerá una resistencia cruzada y múltiple. La expresión de este gen puede estar incrementada por oncogenes del tipo *ras* o el mutante *p53*. Esto puede ocurrir con los antineoplásicos alcaloides de la *Vinca,* dactinomicina, antraciclinas y epipodofilotoxinas; no ocurre con los agentes alquilantes, las bleomicinas o los antimetabolitos.

A su vez, existen fármacos de naturaleza y acción también muy diferente, que comparten la propiedad de bloquear la P170, por lo que pueden tener el valor clínico de reducir la expresión de esta resistencia; entre ellos se encuentran el verapamilo, la ciclosporina y las fenotiazinas.

b) Resistencia múltiple atípica (topoisomerasas). Además de la recién descrita, se ha identificado otra forma de resistencia múltiple a fármacos que inhiben la topoisomerasa II (v. más adelante); se debe a la existencia de un gen que expresa la proteína asociada a resistencia múltiple de fármacos (MRP), también relacionada con las proteínas exportadoras de la superfamilia ABC aunque distinta de la P170. Y puede ocurrir, además, resistencia múltiple por mutaciones que alteren el acceso de los fármacos a la topoisomerasa II, o que modifiquen su actividad.

c) Glutatión (GSH) y glutatión-S-transferasa (GST). El GSH es un tiol que interviene en múltiples procesos de detoxicación de toxinas bajo la regulación de la GST. En algunos cánceres se han encontrado células con aumento de la actividad GST, por encima del nivel de las células normales, y puesto que este proceso de inactivación puede afectar a varios fármacos, el mecanismo representará la aparición de una resistencia también múltiple.

5. Aplicación de fármacos complementarios

A la vista de lo explicado en el epígrafe anterior, se comprende la necesidad de atender la salud del paciente con cáncer mediante aplicación de medidas terapéuticas complementarias, muchas de las cuales tienen que ser de naturaleza farmacológica.

La *mielodepresión* puede ser prevenida o paliada con los modernos factores de crecimiento hemopoyético (v. cap. 46), transfusiones y trasplantes de médula ósea. Es preciso conocer muy bien las modalidades de intervención *antibiótica*, en función de los microorganismos que con mayor frecuencia parasitan. La terapia *antiemética* (v. cap. 43) adquiere ex-

traordinaria importancia dado el protagonismo que los episodios de náuseas y vómitos alcanzan como toxicidad inmediata de gran número de fármacos antineoplásicos, máxime cuando hay que repetir la medicación en tandas sucesivas. Estos episodios llegan, incluso, a condicionar al paciente de manera que comienza a sufrir sus efectos aun antes de volver a recibir la medicación. Por ello es necesario aplicar adecuadamente y elegir el fármaco apropiado en cuanto a dosis, ritmo y vía, teniendo en cuenta no sólo la intensidad sino la cronología del vómito (inmediato o diferido); en este sentido, la introducción de los antagonistas de receptores 5-HT_3 y de receptores de la sustancia P (v. cap. 43) representó un avance muy destacado.

En el *síndrome de lisis tumoral* que cursa con hiperuricemia y lesión renal, se utiliza la inhibición de la síntesis de ácido úrico con alopurinol, o la facilitación de la transformación oxidativa del ácido úrico en alantoína por medio de la enzima rasburicasa (v. cap. 57).

Por último, la terapia *antiálgica* alcanza en el canceroso su máxima expresión por la intensidad y la duración del dolor. Son ya muchos los fármacos utilizables, las modalidades de administración y las posibilidades de combinación (v. caps. 23 y 26). Existen diversas estrategias según el origen, la localización, la intensidad del dolor y según la fase o el estadio del proceso canceroso, en las que se contempla un escalonamiento progresivo de la administración de fármacos (analgésicos antiinflamatorios, opioides menores y mayores, antidepresivos, anestésicos locales en aplicación regional y neurolíticos) y la aplicación de otras técnicas físicas, quirúrgicas y psicológicas. Por esta razón, las clínicas o servicios oncológicos deben estar coordinados con las clínicas del dolor.

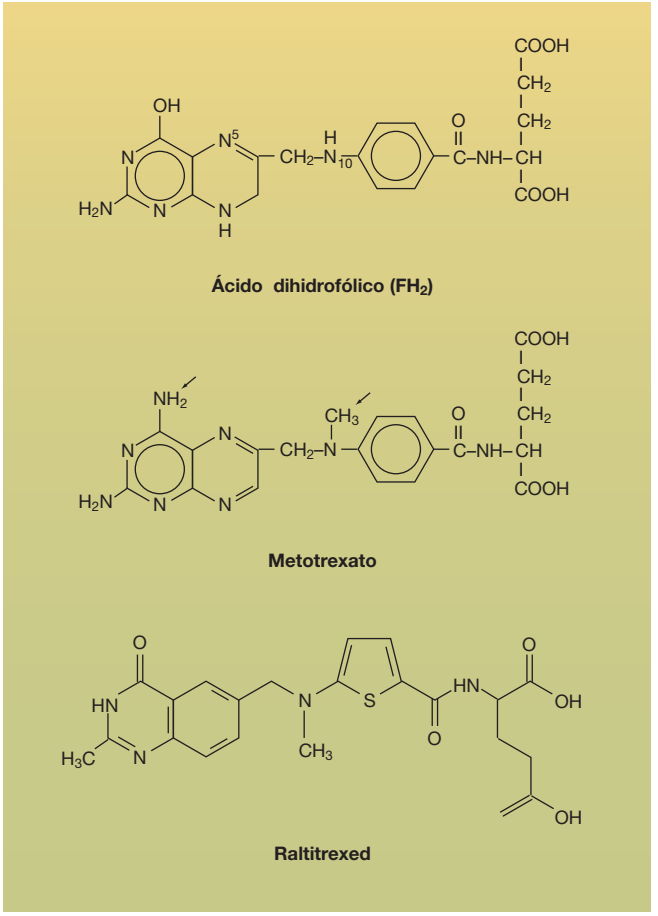


Figura 59-1. Estructura del metotrexato, raltitrexed y ácido fólico.

II. FÁRMACOS ANTIMETABOLITOS

A. ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

El fármaco más conocido y utilizado es el **metotrexato,** derivado N^{10}-metilado del primer compuesto que se obtuvo de la serie, la aminopterina, ambos con gran similitud estructural con el ácido dihidrofólico (fig. 59-1). El metotrexato no sólo inhibe la dihidrofólico reductasa (v. más adelante) sino también otras enzimas cuya actividad depende de la presencia de folato e intervienen en la síntesis de purinas y pirimidinas. Con el fin de incrementar la selectividad de los análogos, se obtuvieron nuevos compuestos, como son el **raltitrexed** (fig. 59-1), que inhibe de manera específica la timidilato sintetasa, el **lometrexol,** que inhibe la síntesis de purinas, y el **pemetrexed,** de acción más amplia. El **trimetrexato** posee una débil actividad anticancerosa y resulta más eficaz frente a *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

Por otra parte, el metotrexato a dosis bajas es activo y útil en patologías no cancerosas, como es la psoriasis, las reacciones inmunológicas, la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Crohn.

1. Mecanismo de acción

El elemento estructural crítico del metotrexato es la existencia de un grupo amino que sustituye al grupo hidroxilo en posición 4 del anillo de pteridina; con ello, la molécula de folato se transforma de sustrato para la dihidrofólico reductasa en inhibidor, produciendo una potente inhibición de la enzima encargada de reducir el ácido dihidrofólico (FH_2) en tetrahidrofólico (FH_4). Puesto que los compuestos de ácido fólico que funcionan como coenzimas lo hacen en su forma más reducida, como FH_4, la inhibición de la reducción de la dihidrofólico reductasa constituye un mecanismo crítico que reduce la disponibilidad de estas coenzimas.

En la síntesis de ácido desoxitimidílico (d-TMP) (fig. 59-2) a partir del d-UMP se produce la transferencia de un monocarbono mediante la acción de la timidilato sintetasa y la coenzima N^{5-10}-metilén-FH_4; en la propia reacción, el FH_4 es oxidado a FH_2, el cual tiene que volver a ser reducido a FH_4 mediante la dihidrofólico reductasa. Por consiguiente, la inhibición de esta enzima por metotrexato termina por agotar las reservas de FH_4 y, por lo tanto, inhibir la síntesis de d-TMP que es el elemento indispensable del ADN.

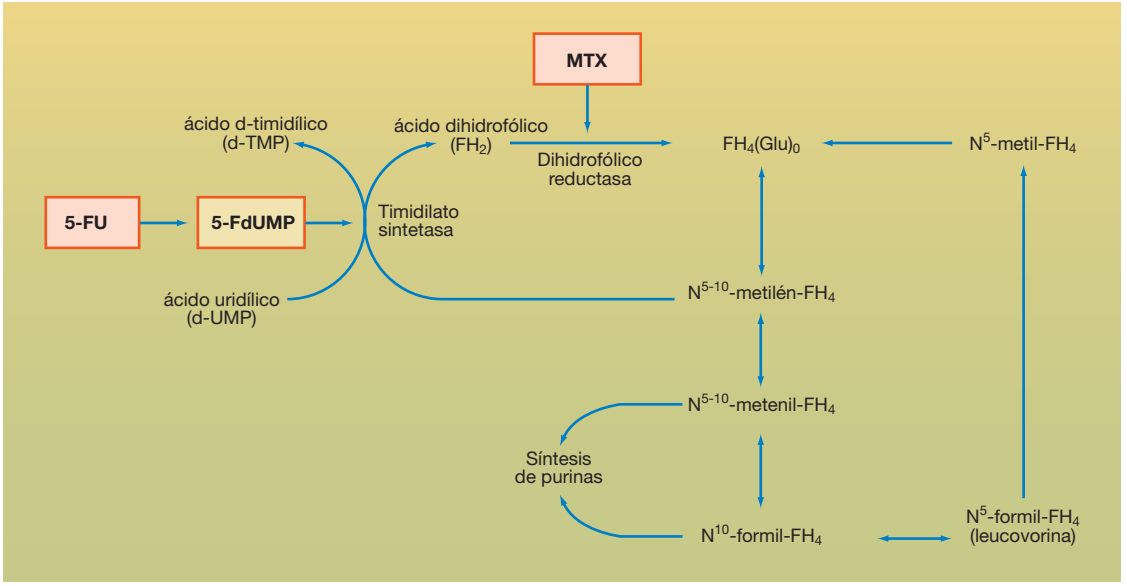


Figura 59-2. Acción inhibidora del metotrexato (MTX) y del 5-fluorouracilo (5-FU) sobre la síntesis de timidilato. Ciclo de los folatos y participación de la leucovorina.

Además, otros tetrahidrofolatos son necesarios para la síntesis de purinas: el N^{5-10}-metenil-FH_4 y el N^{10}-formil-FH_4 intervienen en la incorporación de los carbonos 8 y 2, respectivamente, del anillo púrico del ácido inosínico, precursor de todos los nucleótidos de purinas, tanto del ADN como del ARN (fig. 59-3). El metotrexato, por lo tanto, llega también a inhibir la síntesis de estos elementos.

Sin embargo, la sensibilidad de la síntesis de timidilato a la acción inhibidora del metotrexato (10^{-8} M) es superior a la de la síntesis de purinas (10^{-7} M); concentraciones todavía mayores llegan a bloquear también la síntesis de proteínas. Esta escalada de reacciones en relación con la dosis explica en parte la ampliación del espectro antineoplásico cuando las dosis son altas.

Los folatos, que son polares, penetran en las células por dos mecanismos de transporte: *a)* un receptor de folato que tiene alta afinidad por el ácido fólico y baja por el metotrexato, y *b)* el transporte folato reducido con alta afinidad por el metotrexato, raltitroxed y otros análogos. Dentro de la célula son poliglutamados con nuevos residuos de ácido glutámico, lo que incrementa su polaridad y asegura su atrapamiento dentro de la célula.

Lógicamente, la actividad del metotrexato puede ser vencida o contrarrestada con moléculas nuevas de tetrahidrofolatos, como es el caso de la **leucovorina** (citrovorum, ácido folínico: N^5-formil-FH_4), que entra en el ciclo de los folatos y se transforma en los tetrahidrofolatos activos, con lo cual ya no es necesario que el FH_2 pase a FH_4 (fig. 59-2). Éste es el fundamento del fenómeno de *rescate*, que pretende reducir la toxicidad en células normales provocada por dosis altas de metotrexato; no obstante, tiene un límite, porque la leucovorina puede bloquear también la acción antineoplásica del metotrexato, por lo que es necesario retrasar el comienzo de administración y dar una dosis suficientemente baja para que no interfiera en la acción terapéutica en una primera fase y sea capaz de evitar la toxicidad después (v. más adelante).

2. Características farmacocinéticas

A dosis inferiores a 30 mg/m^2, el metotrexato se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal por medio de un mecanismo de transporte, pero a dosis superiores a 80 mg/m^2, la absorción es incompleta debido a fenómenos de saturación de transporte, y se alcanzan concentraciones plasmáticas 10 veces menores que por vía intravenosa, y la excreción fecal aumenta desde el 5 hasta el 30%; de ahí que para las dosis altas se prefiera la vía intravenosa. El fármaco, además, puede ser inactivado parcialmente en el intestino y en el hígado, contribuyendo así a que la biodisponibilidad sea baja.

Se distribuye por todo el organismo y penetra en las colecciones líquidas (líquido pleural y ascítico y líquido cefalorraquídeo [LCR]) con dificultad y lentitud, alcanzando concentraciones 30 veces inferiores a las del plasma, pero que pueden acumularse y tardar más en salir, manteniendo concentraciones que pueden llegar a superar las plasmáticas. Esta retención, en lo que podría considerarse tercer compartimento, junto con su acumulación intracelular en forma de poliglutamatos, es la causa de que la semivida terminal del fármaco se prolongue de forma extraordinaria.

Tras la fase inicial de distribución, que dura unos 45 min, aparecen otras dos fases: una temprana, que tiene una semivida de 2-3 h, si bien se prolonga cuando hay insuficiencia renal, y otra tardía, de 10 h o más, que aumenta también cuando hay insuficiencia renal o retención de líquido en forma de ascitis y que se ha relacionado con la toxicidad hematológica y gastrointestinal. Con las dosis convencionales de 25-100 mg/m^2 se alcanzan concentraciones plasmáticas de 1-10 · 10^{-6} M, mientras que con infusión rápida de 1,5 g/m^2 o más se alcanzan niveles máximos de 1-10 · 10^{-4} M.

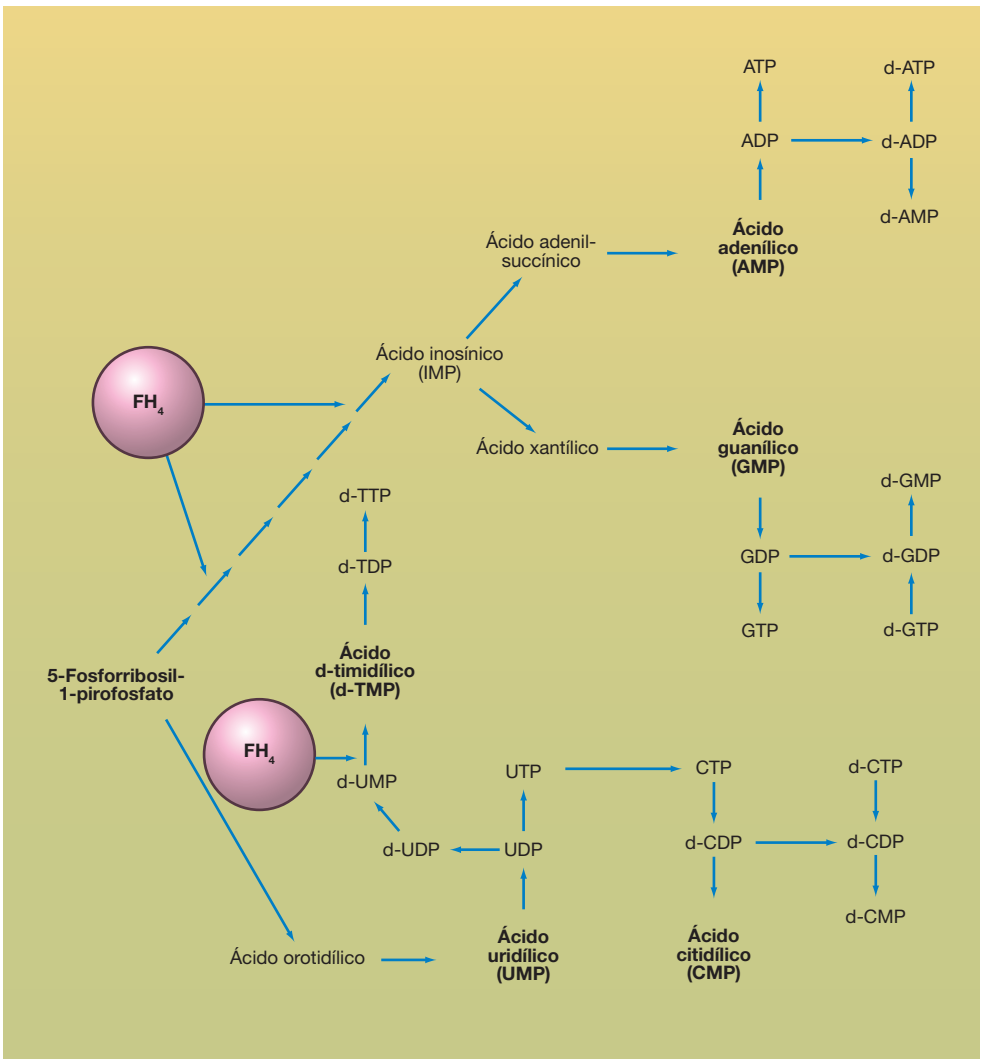


Figura 59-3. Síntesis de los ribonucleótidos y los desoxirribonucleótidos.

El fármaco se elimina sin modificar en el 90% por la orina, tanto por filtración como por secreción activa; la insuficiencia renal prolonga la semivida y es un claro factor de toxicidad.

A medida que aumentan las dosis y el nivel, disminuye la velocidad de excreción renal; esto explica que no haya una linealidad absoluta entre dosis y concentraciones plasmáticas. Con las dosis altas se alcanzan concentraciones en orina superiores a 10^{-3} M que, a pH inferior a 7, superan su índice de solubilidad y pueden precipitar en el riñón, por lo que se recomiendan la hidratación (3 L/m^2/día) y la alcalinización de la orina. Aunque el metotrexato es ávidamente captado por el hígado y eliminado en parte por la bilis, es reabsorbido de nuevo, de forma que la eliminación por heces es muy pequeña. Los metabolitos son el 7-hidroximetotrexato, metabolito activo menos soluble aún que el metotrexato, y el ácido 2,4-diamino-N^{10}-metilpteroico; su existencia en plasma y orina alcanza mayor importancia cuando se emplea un régimen de dosis altas, ya que puede contribuir a los efectos terapéuticos y tóxicos.

El salicilato y el sulfisoxazol desplazan al metotrexato de su unión a proteínas, y el salicilato y la probenecida reducen su excreción renal, con mayor riesgo de toxicidad.

3. Reacciones adversas

La citotoxicidad del metotrexato depende de dos factores: la concentración de fármaco alcanzada y el tiempo de exposición; para una misma dosis, la lesión celular es proporcional al tiempo de exposición. Los efectos citotóxicos aumentan con la concentración: a 10^{-8} M se inhiben la timidilato sintetasa y la síntesis de ADN; a concentraciones mayores se inhibe la síntesis de bases púricas.

Como se ha indicado, para mantener la acción inhibidora sobre la timidilato sintetasa es preciso mantener moléculas de metotrexato libres; pero si esto aumenta la eficacia antineoplásica, también aumenta la actividad tóxica.

Los principales efectos tóxicos son la mielosupresión, la mucositis gastrointestinal y la hepatitis. Otros efectos tóxicos dependen de la forma de administración: cirrosis, neumonitis intersticial, osteoporosis, alopecia e inmunodepresión se han relacionado con la administración crónica de dosis bajas, mientras que alteraciones renales, vómitos y dermatitis descamativa se han observado con altas dosis. La mucositis aparece 3-7 días después de la administración y precede a la mielosupresión, siendo ambas reversibles. La mielodepresión, expresada con mayor frecuencia como leucocitopenia, pero también como anemia y trombocitopenia, es más común cuando se administra una nueva dosis de metotrexato antes que haya desaparecido el efecto de la dosis anterior (unas 3 semanas). El tratamiento crónico (p. ej., en psoriasis o como terapia de mantenimiento en el tratamiento de leucemias) produce una alta incidencia de fibrosis portal y cirrosis que puede llegar al 25% tras 5 años de tratamiento.

La aparición de efectos tóxicos depende de la concentración extracelular que se alcance y del tiempo de exposición, existiendo una concentración y un tiempo de exposición umbrales que varían para cada órgano diana. La toxicidad aparece cuando se rebasan simultáneamente ambos umbrales, siendo tanto más grave cuanto mayor es el tiempo de exposición por encima de la concentración umbral. Para la médula ósea y el epitelio gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas y el tiempo de exposición umbrales son de $2 \cdot 10^{-8}$ M y de unas 42 h, respectivamente; para el riñón se requieren 10^{-4} M durante unas pocas horas; para la piel y el cerebro también son necesarias concentraciones relativamente altas (10^{-5} M), mientras que para el pulmón y el hígado bastan concentraciones más bajas (de 10^{-8} a 10^{-7} M). La toxicidad aumenta cuando disminuye el aclaramiento renal, ya que dosis relativamente pequeñas pueden originar y mantener niveles citotóxicos durante 3-5 días.

Cuando se administra por vía sistémica, es difícil que el metotrexato alcance concentraciones altas en el LCR y, por lo tanto, que determine alteraciones neurológicas. No obstante, se ha descrito un cuadro de leucoencefalopatía necrosante con afección neurológica grave en casos que recibieron simultáneamente irradiación cerebral. Más frecuentes son las alteraciones neurológicas relacionadas con la administración intratecal: cefalea, fiebre y meningismo cuando la concentración que se alcanza en el LCR es alta y un cuadro más grave de disfunción motora, con paraplejía, alteraciones cerebelosas, parestesias de los pares craneales y convulsiones cuando las altas concentraciones se mantienen de forma persistente. Estos efectos no se evitan con leucovorina.

El metotrexato intratecal pasa a la circulación general y puede dar niveles suficientemente altos y mantenidos para originar efectos tóxicos sistémicos que pueden evitarse con leucovorina.

4. Aplicaciones terapéuticas y métodos de utilización

El metotrexato se puede administrar a dosis bajas convencionales en la psoriasis, la artritis reumatoide (v. cap. 23), el coriocarcinoma, la leucemia linfocítica aguda y el carcinoma de mama. Las dosis altas, seguidas de rescate con leucovorina, se emplean en el linfoma maligno, el sarcoma osteogénico, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello y el carcinoma de pulmón de células pequeñas.

Las dosis varían: inyecciones intravenosas o intramusculares semanales de 25-50 mg/m^2; administración oral de 10 mg/m^2, dos veces a la semana; inyecciones parenterales intermitentes de 50-100 mg/m^2. Por vía intratecal se emplea para prevenir la infiltración meníngea de leucosis y linfomas a una dosis total máxima de 12 mg para personas mayores de 3 años, pero pueden alcanzar concentraciones eficaces en el LCR con administración sistémica a dosis elevadas de 15-30 g/m^2.

Existen dos métodos de administración de dosis altas: infusiones rápidas de dosis muy altas (9 g/m^2) en 4-6 h o infusión lenta en 20-40 h. La monitorización plasmática es imprescindible cuando se utiliza el régimen de dosis altas, para apreciar la fase tardía de distribución, que es la más importante en cuanto a la toxicidad.

Terapia de rescate. Consiste en interrumpir la acción del metotrexato antes que pueda originar efectos tóxicos, especialmente la mielodepresión. Suele utilizarse leucovorina, pero también se han probado otros fármacos, como asparraginasa, timidina, hipoxantina o carboxipeptidasa, que neutralizan los efectos citotóxicos. La terapia de rescate permite utilizar dosis altas, que aumentan el espectro, con un moderado riesgo de toxicidad. Los dos principios básicos son: *a)* debe instaurarse siempre que las concentraciones plasmáticas de metotrexato se mantengan por encima de 10^{-8} M más de 48 h, y *b)* la dosis de leucovorina debe aumentarse en proporción a la concentración de metotrexato que se desea neutralizar.

La terapia de rescate no es necesaria cuando se utilizan dosis bajas (15-50 mg/m^2), ya que las concentraciones plasmáticas descienden por debajo de 10^{-8} M antes de las 48 h. Con dosis intermedias (50-1.000 mg/m^2) puede ser necesaria, en particular cuando la eliminación es lenta por alteraciones renales, colecciones líquidas, etc., pero bastan dosis bajas de leucovorina de 10-15 mg/m^2 cada 6 h. Cuando se utilizan dosis altas de metotrexato (1-30 g/m^2), suele acelerarse de forma sistemática la eliminación del fármaco forzando la diuresis con hiperhidratación y alcalinización de la orina, pero aun así hay un alto porcentaje de pacientes que requieren rescate. Las dosis de leucovorina serán de 10-15 mg/m^2 cada 6 h si el nivel de metotrexato a las 24 h de la administración es de $1{,}5 \cdot 10^{-6}$ M, de 30 mg/m^2 cada 6 h si está entre $1{,}5$ y $5 \cdot 10^{-6}$ M y de 60-100 mg/m^2 cada 6 h si está por encima de $5 \cdot 10^{-6}$ M. La administración de leucovorina deberá continuarse hasta que los niveles de metotrexato desciendan por debajo de $5 \cdot 10^{-8}$ M.

5. Resistencias

La sensibilidad de un tumor a una dosis determinada de metotrexato varía en función de las características farmacocinéticas (que condicionan la concentración plasmática que se alcanza), de la localización del tumor (condicionada por el nivel tisular que se consigue), del acceso a la célula (que depende de la afinidad y de la actividad de los mecanismos de transporte) y de las características de la célula, ya que las células con baja velocidad de proliferación o en fase S son menos sensibles. Pero, además de estos factores, se han descrito otros mecanismos que pueden originar resistencias naturales o adquiridas a la acción del metotrexato: *a)* disminución de la entrada activa a través de

la membrana celular; *b)* disminución de la afinidad de la dihidrofólico reductasa por el fármaco; *c)* aumento de la cantidad de dihidrofólico reductasa, por amplificación del gen que controla su síntesis; *d)* disminución en la formación de poliglutamatos, y *e)* disminución de la actividad de la timidilato sintetasa.

6. Nuevos derivados

El **raltitrexed** es un inhibidor selectivo de la timidilato sintetasa que, al igual que los demás análogos del ácido fólico, penetra en la célula, se transforma en poliglutamato y queda retenido. Se elimina pricipalmente por el riñón en forma activa, tiene una $t_{1/2}$ que fluctúa extraordinariamente pudiendo alcanzar las 198 h, o más en caso de insuficiencia renal. Se utiliza en el cáncer colorrectal, por vía intravenosa, a la dosis de 3,4 mg/m^2/día cada 3 semanas. Produce fuerte leucocitopenia (en el 60%) y trombocitopenia (en el 25%), toxicidad gastrointestinal, erupciones cutáneas, malestar generalizado y aumento pasajero de transaminasas.

El **pemetrexed** es otro análogo del FH_4 que penetra en las células por el transporte de folatos y se convierte en poliglutamato. Inhibe tanto la timidilato sintetasa como la síntesis de purinas. Se elimina por el riñón en forma activa en un 70-80% y su semivida de eliminación es de 3,5 h. Tiene actividad en el cáncer de colon, el mesotelioma y el cáncer de pulmón. Su toxicidad es similar a la del anterior.

El **trimetrexato** no penetra en las células por el sistema de transporte de folatos, por lo que podría actuar en células tumorales que han desarrollado resistencia por este mecanismo. Sin embargo, su actividad antitumoral es moderada y se utiliza, en cambio, por su acción frente a *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

B. ANÁLOGOS DE LAS BASES PIRIMIDÍNICAS

1. Características químicas

1.1. Análogos del uracilo

El más sencillo es el **5-fluorouracilo (5-FU),** que incorpora un átomo de F en posición 5 en lugar del H; de él derivan: su desoxirribonucleósido la **floxuridina (FdUR)** y el **ftorafur (tegafur)** que sustituye a la desoxirribosa con un radical furanilo. La **capecitabina** es un análogo de la citidina que, por una secuencia de reacciones intracelulares, se convierte en 5-FU (v. más adelante) (fig. 59-4).

La **5-yododesoxiuridina** (IUdR o idoxuridina) incorpora un átomo de I en posición 5; posee propiedades antivíricas (v. cap. 68).

1.2. Análogos de la citosina

El arabinósido de citosina, **citarabina** o **ara-C,** es nucleósido de citosina en el que el azúcar arabinosa sustituye a la ribosa; por la existencia de un grupo β-OH en posición 2', resulta análogo de la desoxicitidina (fig. 59-4). La **gemcitabina** es la 2'-2'-difluorodesoxicitidina (dFdC), análogo de la desoxicitidina y en relación estructural con la citarabina.

La **fluorocitosina** tiene propiedades antifúngicas.

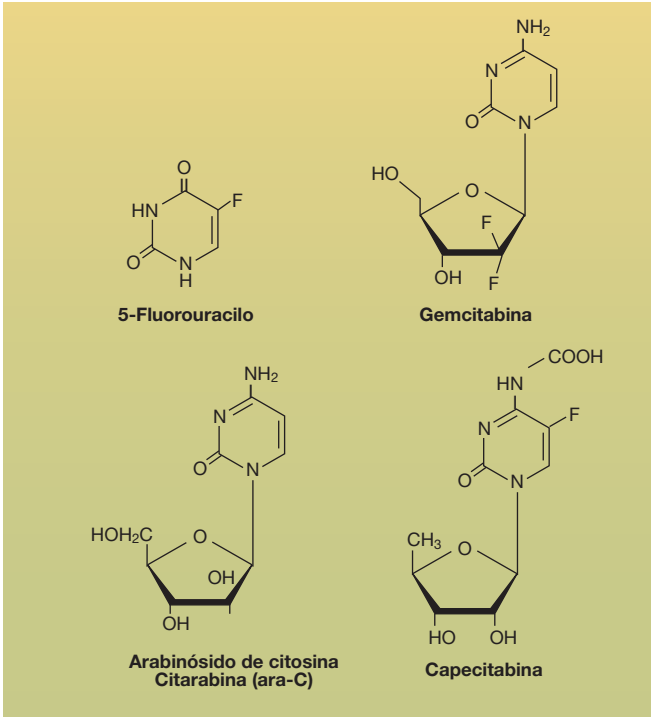


Figura 59-4. Estructura de fármacos análogos de las pirimidinas.

2. Fluorouracilo

2.1. Mecanismo de acción

El fluorouracilo lesiona las células por dos mecanismos: *a)* inhibición de la timidilato sintetasa, y *b)* incorporación al ARN. Para ello, el fluorouracilo se tiene que convertir inicialmente en el desoxirribonucleótido correspondiente, el ácido 5-fluorodesoxiuridílico o 5-FdUMP, lo que se consigue por las diversas vías resumidas en la figura 59-5.

El 5-FdUMP compite con el sustrato natural d-UMP en el sitio catalítico de la timidilato sintetasa, enzima responsable de la transferencia del grupo metilo para formar d-TMP (fig. 59-2): si existe cofactor $N^{5,10}$-metilén-FH_4, el 5-FdUMP se une a la enzima mediante enlace covalente, formándose así un complejo ternario; la existencia de F impide la transferencia del grupo metilo a partir del folato y la enzima queda inactivada. En consecuencia, las células se deplecionan de d-TMP, nucleótido indispensable para la síntesis de ADN. En ocasiones, las células tumorales pueden tener escasa concentración de $N^{5,10}$-metilén-FH_4, por lo que no pueden formar el complejo ternario inhibidor

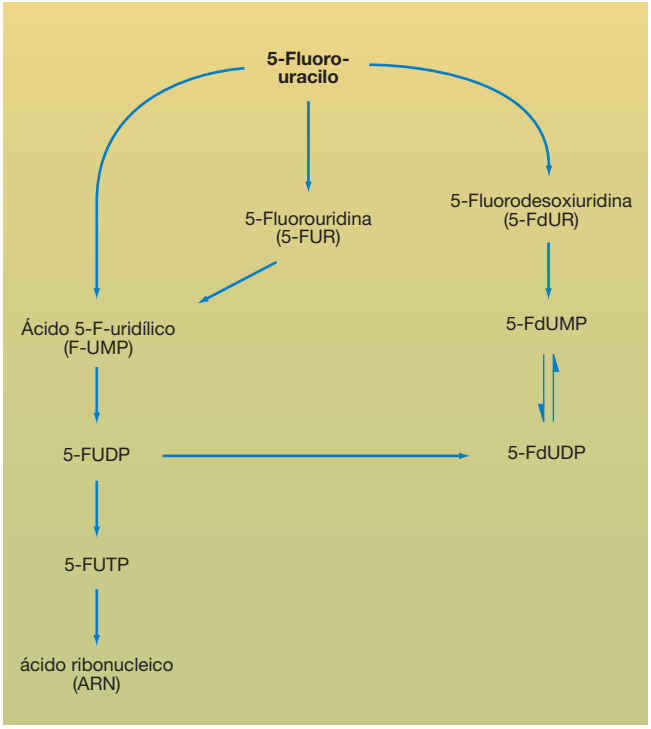


Figura 59-5. Transformación y activación del 5-fluorouracilo.

en cantidad suficiente; en tales circunstancias, la incorporación de folato exógeno (leucovorina) incrementará la formación del complejo y favorecerá la respuesta clínica.

Además, el 5-FU convertido en 5-FUTP se incorpora progresivamente al ARN, interfiriendo así en su procesamiento y su función específica; esta acción es tanto más importante cuanto mayores sean la concentración y el tiempo de exposición al fármaco. La contribución de cada uno de estos mecanismos a la acción citotóxica varía según el tipo de tumor. La presencia del ribósido natural timidina resta actividad a la acción inhibidora sobre la timidilato sintetasa y, en cambio, incrementa su incorporación al ARN.

2.2. Propiedades farmacocinéticas

Su absorción oral es errática, por lo que presenta valores bajos de biodisponibilidad; la vía habitual de utilización es la intravenosa. Pasa con rapidez al espacio extracelular, el LCR y el líquido pleural y ascítico.

La semivida plasmática inicial es de 20 min, pero existe gran variedad interindividual porque el aclaramiento plasmático es muy variable, pudiendo superar incluso el flujo sanguíneo hepático. Cuando se inyecta por vía intravenosa en forma de bolo, la concentración alcanzada en plasma y en médula ósea en las primeras horas es muy superior a la que se obtiene mediante infusión intravenosa, llegando a tener efecto citotóxico sobre células normales; esto explica la menor incidencia de mielosupresión en el régimen de infusión intravenosa.

Se metaboliza en el 90 % mediante procesos que pueden ser saturables y el 5% se elimina por la orina. La metabolización se produce en el hígado, donde el anillo pirimidínico es reducido y abierto, y en el tejido extrahepático.

2.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes se aprecian en el tracto gastrointestinal y la médula ósea. En el primero, las reacciones iniciales son náuseas y vómitos, y las diferidas son estomatitis y ulceraciones en diversas localizaciones del tubo digestivo. En la médula ósea provoca mielosupresión, en la que predomina la leucocitopenia. Puede producir también alopecia, conjuntivitis, ectropión y síntomas neurológicos agudos (somnolencia, parestesias y ataxia cerebelosa). Como ya se ha indicado, la actividad mielotóxica predomina cuando se administra en forma de inyecciones agudas diarias, y disminuye si se administra en infusión intravenosa.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea principalmente en algunos adenocarcinomas del tubo digestivo (colon, páncreas y estómago) y de la mama y, con menor eficacia, en hepatomas y carcinomas de ovario, próstata, cuello uterino, vejiga urinaria y orofaringe.

En ocasiones, se ha empleado la infusión intraarterial (p. ej., metástasis hepáticas del carcinoma de colon), pero la forma más frecuente de administración es la infusión intravenosa continua durante 120 h (2.030 mg/kg/día); en tumores de cabeza y cuello se asocia al cisplatino en infusión de 92 h.

Por vía tópica en cremas se utiliza para el tratamiento de la psoriasis y en queratosis premaligna de la piel.

2.5. Interacciones

La administración previa de metotrexato puede incrementar la actividad del 5-FU, a pesar de que, al disminuir la disponibilidad de tetrahidrofolatos, podría interferirse la formación del complejo ternario. Sin embargo, el metotrexato, al bloquear la síntesis de purinas, deja los depósitos de fosforribosilpirofosfato (PRPP) más disponibles, con lo cual se facilita la transformación de 5-FU en 5-FdUMP, siempre que haya ácido orótico. En cambio, si la administración de 5-FU precede a la de metotrexato, se observa un antagonismo porque, al inhibirse la reacción de la timidilato sintetasa, cesa de consumirse y deplecionarse el depósito de folatos, que queda así más asequible para la síntesis de purinas.

La inhibición de la síntesis de ácido orótico (p. ej., con fosfono-N-acetil-L-aspartato o PALA, un inhibidor de la aspartato transcarbamilasa), deja más disponible el PRPP para la formación de nucleótidos a partir de 5-FU, pero la aplicabilidad clínica de este método es aún discutible.

3. Análogos del fluorouracilo

La **floxuridina** es el desoxirribonucleósido del 5-FU. Es transformada directamente en el producto activo FdUMP por fosforilación; puede ser metabolizada en parte en 5-FU, pero administrada en infusión con-

tinua predomina la transformación activadora. Al igual que el 5-FU, actúa principalmente sobre la fase S del ciclo celular.

Es captada con avidez por el hígado (95%). Por este motivo, se administra sobre todo por vía intraarterial para tratar metástasis hepáticas de tumores gastrointestinales, a la dosis de 0,1-0,6 mg/kg/día; con ello disminuye la toxicidad sistémica (mielodepresión y mucositis), pero predomina la toxicidad gástrica y hepatobiliar.

La **capecitabina** (N4-pentoxicarbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina) se convierte en 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) por acción de una carboxilesterasa; posteriormente es desaminada convirtiéndose en 5'-desoxifluorodesoxiuridina (5'-DFUR) y finalmente pierde la 5'-desoxirribosa por una fosforilasa convirtiéndose intracelularmente en 5-fluorouracilo.

Su cinética es compleja debido a la conversión sucesiva en los tres productos señalados, cuya unión a proteínas, velocidad de transformación y eliminación urinaria son muy variables. La $t_{1/2}$ de eliminación de la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU es de 0,85, 1,11, 0,66 y 0,75 h, respectivamente. El principal metabolito excretado en la orina es la α-flúor-β-alanina (el 57% de la dosis administrada).

Se utiliza en el cáncer colorrectal y en el de mama. Posee abundante toxicidad. Las reacciones más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, etc.), cutáneas (síndrome de mano-pie o eritrodisestesia palmar-plantar), fatiga, edemas de extremidades inferiores o alteraciones hematológicas.

El **ftorafur** (**tegafur**) origina 5-FU y deshidrofluorouracilo, entre otros metabolitos. Se absorbe muy bien por vía oral y atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 6-16 h. Se emplea en diversos carcinomas de tejidos blandos. Sus reacciones adversas más frecuentes son cutáneas, alérgicas y digestivas.

4. Citarabina (ara-C)

Es un análogo de la desoxicitidina, en el que el azúcar arabinosa, que posee un grupo β-OH en posición 2', sustituye a la desoxirribosa (fig. 59-4).

4.1. Mecanismo de acción

La citarabina penetra en las células por un proceso que requiere transportador, el mismo de la desoxicitidina. En la célula se convierte en ara-CMP, ara-CDP y el producto final activo, ara-CTP, por la acción secuencial de tres enzimas fosforilantes: la desoxicitidina cinasa (CdR cinasa), la desoxicitidílico cinasa y la nucleósido difosfato cinasa; la primera de ellas puede constituir el proceso limitante de la velocidad de transformación. Además, la ara-C y la ara-CMP son degradadas por desaminasas para convertirse en ara-U y ara-UMP, respectivamente, que son productos inactivos. La ara-CTP inhibe competitivamente la ADN-polimerasa α, en contraste con su homólogo natural d-CTP; ambos productos presentan similar afinidad por la enzima, siendo reversible la inhibición. Puede también inhibir débilmente la actividad de la ADN-β-polimerasa, responsable de los procesos de reparación.

Pero, además, la ara-C se incorpora al ADN; existe una estrecha correlación entre la cantidad de ara-C incorporada al ADN y la citotoxicidad originada, y esta cantidad es función de la concentración (C) en contacto con la célula y el tiempo de exposición (T); por consiguiente, la citotoxicidad está relacionada con el producto C 3 T. Es posible que el ADN portador de ara-CTP sea más susceptible a los procesos de degradación o que el producto exógeno perturbe los procesos de prolongación o iniciación de nuevas cadenas u origine fenómenos de *reiteración patológica de segmentos* que den lugar a replicaciones y recombinaciones alteradas.

La *resistencia* a la ara-C puede residir en una deficiencia de la enzima limitante CdR cinasa, en un incremento o expansión del depósito del d-CTP endógeno natural o en la incapacidad de retener el ara-CTP ya formado.

Como inhibidora que es de la síntesis de ADN, su mayor efecto citotóxico se logra durante la fase S del ciclo celular; su acción, por lo tanto, depende no sólo de que las células atraviesen dicha fase, sino también de la velocidad de síntesis de ADN. Su actividad, pues, será máxima si consigue abordar a células en fase de síntesis óptima de ADN, como, por ejemplo, en los períodos de recuperación después que las células hayan estado expuestas a otro producto citotóxico.

4.2. Características farmacocinéticas

Debido a la existencia de concentraciones elevadas de citidina desaminasa en la mucosa gastrointestinal y en el hígado, el fenómeno de primer paso es muy elevado y la biodisponibilidad por vía oral muy baja. Se administra por vía intravenosa en inyección rápida o en infusión continua. La $t_{1/2\alpha}$ es muy corta, de 7-20 min debido a la rápida difusión y desaminación en ara-U, y la $t_{1/2\beta}$ es de 0,5-2,6 h. El 70-80% de una dosis se excreta por el riñón en 36 h, principalmente como ara-U. En infusión continua se tarda en alcanzar un nivel estable adecuado, por lo que se recomienda administrar una dosis de impregnación que sea tres veces el valor de lo que después se administre en 1 h de infusión.

Se distribuye ampliamente y alcanza buenas y estables concentraciones en el LCR, ya que no hay desaminasa en dicho líquido. Sin embargo, en casos de metástasis meníngeas se administra por vía intratecal.

4.3. Reacciones adversas

Las más importantes son la mielosupresión, que afecta más a la serie granulocítica que a las demás series sanguíneas, y la toxicidad gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos y diarrea. Cuando se dan cursos de 5-7 días de tratamiento, la máxima toxicidad sanguínea aparece en la primera semana y dura 7-14 días, y puede ir seguida de trombocitosis y megaloblastosis. También puede producir disfunción hepática reversible. Por vía intratecal presenta cierta neurotoxicidad en forma de ambliopía o de convulsiones.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es muy eficaz en el tratamiento de las leucemias, en particular la leucemia mieloblástica aguda, en los linfomas no hodgkinianos y, por vía intratecal, en las infiltraciones meníngeas leucóticas o carcinomatosas. Se administra preferentemente en infusión continua durante 5-7 días, a la dosis de 100 mg/m^2/día. En las leucemias se llega a los 12-36 g/m^2, y en los linfomas no hodgkinianos a los 6-8 g/m^2.

4.5. Nuevos análogos de la citarabina

Se han diseñado algunos análogos para aumentar el acceso de ara-C a las células tumorales o para reducir la degradación por la desaminasa; por ejemplo, la incorporación de ara-C a *liposomas* para administración intratecal, la combinación de ara-C con un *glucocorticoide* y la combinación de ara-C con determinados *lípidos*.

5. Gemcitabina

Es la 2',2'-difluorodesoxicitidina, penetra en las células mejor que la citarabina y tiene mayor afinidad por las enzimas. En el organismo se convierte en el correspondiente difosfato que inhibe la actividad de la ribonucleótido reductasa (al igual que la hidroxiurea) y la producción de los correspondientes nucleótidos, y en el trifosfato que, al competir con el CTP en la incorporación al ADN, inhibe su síntesis. Se ha aprobado su uso en el carcinoma de páncreas, en el cáncer avanzado de mama, y en el cáncer de pulmón no microcítico.

Se administra por vía intravenosa. Los varones la eliminan con mayor rapidez ($t_{1/2}$ de 42-79 min) que las mujeres (49-94 min), y los jóvenes que los ancianos. Se metaboliza en el hígado casi en su totalidad, excretándose por la orina en sólo el 10%.

Produce de suave a moderada neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia; ligeras molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y mucositis), erupciones y otros trastornos cutáneos, aumento de transaminasas, somnolencia y edemas. Se ha descrito la aparición de hipotensión, fallo cardíaco, broncoespasmo con disnea y proteinuria con hematuria.

La dosis es de 1 g/m^2 por vía intravenosa, una vez por semana durante 7 semanas. Puede presentar actividad sinérgica con el cisplatino.

C. ANÁLOGOS DE LAS BASES PÚRICAS

1. Características químicas

La **6-mercaptopurina** y la **6-tioguanina** son los análogos azufrados de la hipoxantina y la guanina, respectivamente, en los que el grupo carbonilo ha sido sustituido por un grupo tiocarbonilo (fig. 59-6). La **azatioprina** es un derivado de la 6-mercaptopurina que se utiliza como inmunodepresor (v. cap. 24).

Otros productos están en forma de nucleósido. El azúcar arabinosa es utilizado para la formación de análogos. En el caso de la adenina se utilizan la **fludarabina** (fig. 59-7) y la **clofarabina,** con actividad antineoplásica, y el análogo no fluorado la **vidarabina,** que tiene actividad antivírica; también el antivírico **aciclovir,** es un nucleósido de guanina en el que la ribosa ha sido sustituida por una cadena lateral lineal. En el caso de la guanina se ha obtenido la **nelarabina,** un nucleótido soluble de guanosina que es profármaco del 9-β-D-arabinofuranosilguanina o ara-G, poderoso antineoplásico en leucemias linfoblásticas.

Además, ciertos análogos de la adenina son capaces de inhibir la *adenosina desaminasa*, enzima metabolizante de la adenosina, y así incrementar su concentración intracelular y extracelular; esta acción tiene consecuencias linfotóxicas e inmunodepresoras. Inhibidores de la desaminasa son la **pentostatina** o **desoxicoformicina** (fig. 59-6) y la **2-clorodesoxiadenosina** o **cladribina.** Por último, la **forodesina** es otro nucleótido púrico que inhibe la *purina nucleósido fosforilasa*, elevando así la concentración intracelular de GTP, lo que provoca apoptosis de la células T.

2. 6-Mercaptopurina y 6-tioguanina

2.1. Mecanismo de acción

Ambos análogos son activados inicialmente en sus correspondientes ribonucleótidos mediante la acción de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGFRT). Así se forman el análogo del ácido inosínico, *ácido tioinosínico* (T-IMP), y el análogo del ácido guanílico, *ácido tioguanílico* (6-tio-GMP). El T-IMP se acumula intracelularmente e inhibe la conversión del IMP en adenilsuccinato y ácido adenílico (fig. 59-3), y la oxidación del IMP en ácido xantílico y ácido guanílico; de este modo interfiere en la síntesis de los nu-

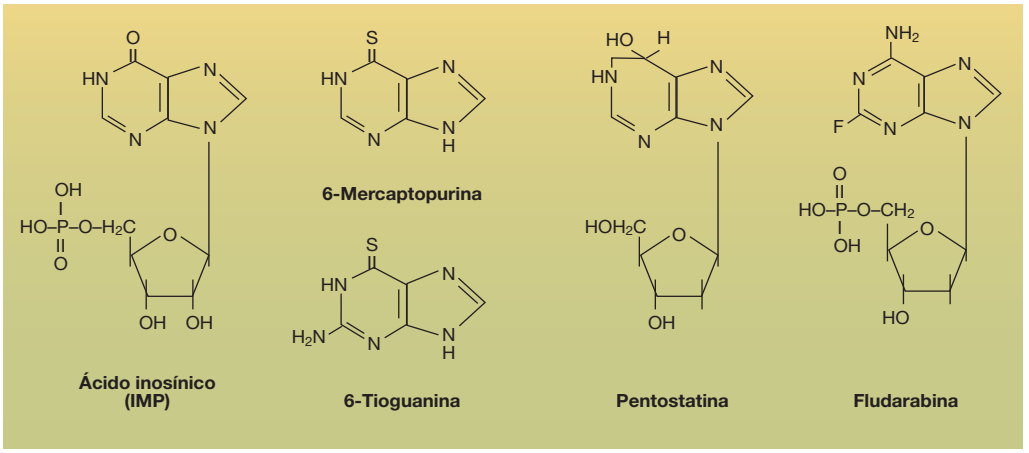


Figura 59-6. Estructura de fármacos análogos de las purinas.

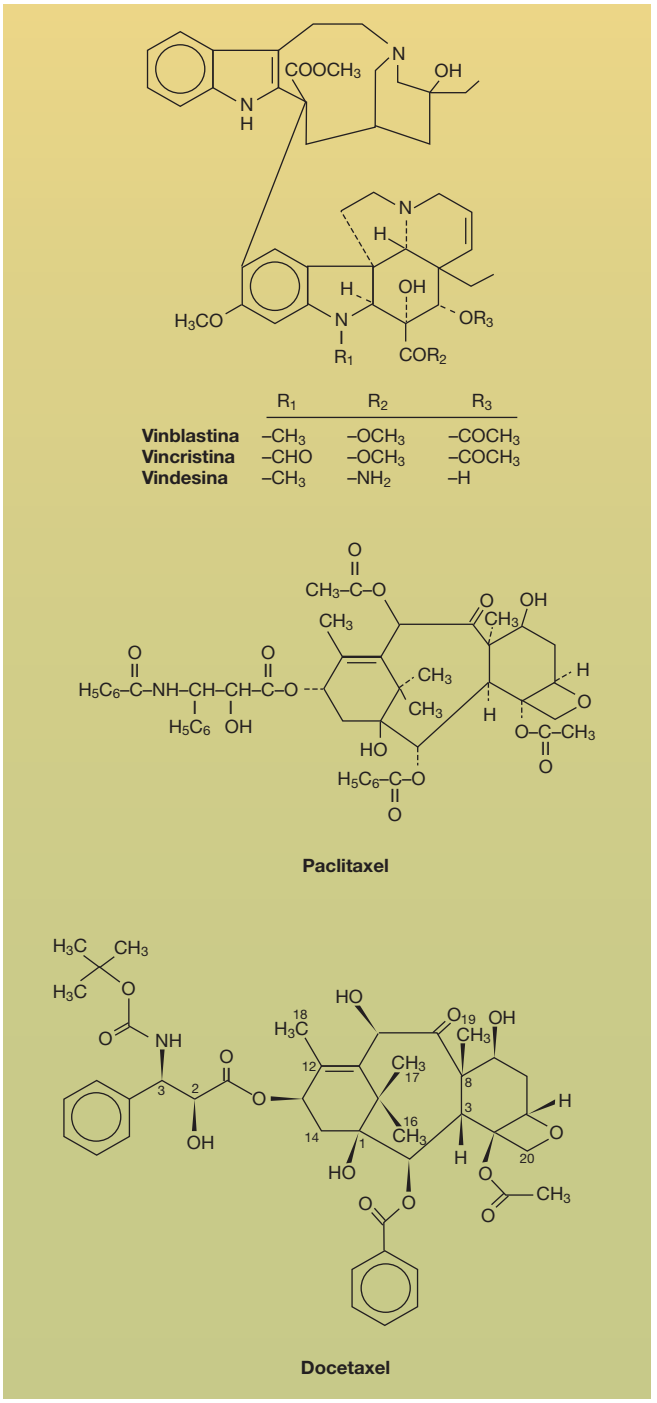


Figura 59-7. Estructura de los alcaloides de la *Vinca* y de los taxoles.

cleótidos de adenina y guanina. De modo similar, el 6-tio-GMP inhibe la inosinato deshidrogenasa, interfiriendo así en la producción de ácido xantílico.

Tanto el T-IMP como el 6-tio-GMP inhiben el primer escalón de la síntesis de purinas, es decir, la incorporación de un grupo amino al fosforribosilpirofosfato (PRPP), donado por la glutamina. Este paso normalmente es inhibido por los productos finales, los diversos ribonucleótidos; la acumulación de los tiorribonucleótidos actúan de forma similar a los nucleótidos naturales.

La 6-tioguanina ejerce otras acciones que, sin duda, contribuyen a su acción citotóxica: puede incorporarse como desoxirribonucleótido al ADN e interferir desde ahí en la función del ADN; inhibe la síntesis de glucoproteínas de la membrana celular, probablemente porque reduce los niveles de GDP y sus derivados, e inhibe la síntesis de ARNm.

La *resistencia* que se desarrolla a las tiopurinas en las células cancerosas puede deberse a un aumento en la actividad fosfatásica que degrada los nucleótidos o a una reducción en la actividad de la HGFRT.

2.2. Características farmacocinéticas

La 6-mercaptopurina (6-MP) se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 50%; se une escasamente a proteínas y atraviesa mal la BHE, y la $t_{1/2}$ es muy breve, de unos 20-60 min. Además de ser transformada intracelularmente en los nucleótidos antes referidos, sufre procesos de oxidación hepática que la inactivan; el más importante se debe a la acción de la xantinooxidasa que la transforma en 6-tioxantina y ácido 6-tioúrico. La importancia de esta vía estriba en que, si se inhibe la xantinooxidasa con alopurinol, un inhibidor de la formación de ácido úrico (v. cap. 57), aumentan la semivida y la concentración de 6-MP; de ahí que, en caso de asociar alopurinol al tratamiento, haya que reducir la dosis de 6-MP el 25%. Otras vías de metabolización son la metilación del grupo SH y siguiente desulfuración. En condiciones normales se elimina muy poco por riñón en forma activa, pero si la dosis es alta por vía intravenosa, la eliminación renal de la forma activa alcanza el 20-40% de la dosis.

La 6-tioguanina (6-TG) se absorbe de forma incompleta por vía oral; su $t_{1/2}$ es de 90 min. Se metaboliza por metilación del grupo SH, seguida de oxidación y liberación de sulfato inorgánico; también puede ser desaminada convirtiéndose en 6-tioxantina que es oxidada por la xantinooxidasa.

2.3. Reacciones adversas

La 6-MP y la 6-TG producen mielodepresión en forma de leucocitopenia, trombocitopenia y anemia, incluso después de suspendida la administración. Son también frecuentes las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis y diarrea). Es característica la alteración hepática provocada por la 6-MP, con ictericia reversible, quizá relacionada con algún metabolito con acción hepatotóxica; esta acción es potenciada si se asocian otros fármacos. La 6-TG posee toxicidad similar, aunque quizá produzca menor grado de lesión hepática y gastrointestinal.

Ambos productos tienen actividad teratógena, especialmente en el primer trimestre del embarazo; en la segunda mitad, sin embargo, no parece que produzcan lesiones.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Son especialmente eficaces en ciertas formas de leucemia. La 6-MP, en asociación con otros compuestos, se emplea

tanto en la inducción como en el mantenimiento del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas. En las linfocíticas crónicas, la 6-MP es un compuesto de segunda línea. La 6-TG es más útil en las leucemias linfocíticas agudas y, en combinación con la citarabina, en las granulocíticas agudas.

La 6-MP se administra por vía oral a la dosis de 75-100 mg/m^2/día, y la 6-TG a la dosis de 75 mg/m^2/día. Si al cabo de unas semanas no se aprecia efecto terapéutico o tóxico, se puede ascender a 90-100 mg/m^2.

3. Otros análogos

La **fludarabina** es la 2-fluoroadenina-arabinósido-5-fosfato (F-ara-AMP) que en el organismo es desfosforilada en el producto F-ara-A en 5 min, para después ser transportada a las células donde es convertida en el derivado activo F-ara-ATP. Este producto se incorpora a las cadenas de ADN y ARN cuya elongación interrumpe, especialmente las de ADN. Inhibe, además, la actividad de varias enzimas: ADN y ARN-polimerasas, ADN-primasa, ADN-ligasa y ribonucleótido reductasa. Actúa de manera particular sobre tejido maligno linfoproliferativo: leucemia linfocítica crónica de células B, linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin, leucemia de células tricocíticas, leucemia prolinfocítica y linfoma macroglobulinémico.

El producto F-ara-A se elimina principalmente por el riñón (24-80%, media del 60%), con una $t_{1/2}$ de 9-10 h. Deberá reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal.

Produce leucopenia y trombopenia dependientes de la dosis, trastornos gastrointestinales habituales, anorexia, erupciones cutáneas, aumento de transaminasas, tos y neumonía, alteraciones neurológicas (somnolencia, confusión, fatiga y neuropatía periférica). A dosis altas (150-200 mg/ m^2/día durante 5 días) puede producir desmielinización central diferida. La dosis habitual es de 25 mg/m^2/día durante 5 días cada 4 semanas.

La **clofarabina** es la 2-cloro-2'-fluorodesoxi-9-β-D-arabinofuranosiladenina; la presencia de carbonos halogenados incrementa su resistencia a enzimas inactivantes. Al igual que la fludarabina es trifosfatada y así se incorpora al ADN interrumpiendo su elongación, e inhibe las ADN polimerasas y ribonucleótido reductasas. Se une a proteínas plasmáticas en un 47%, se elimina por orina en el 49-60% y tiene una $t_{1/2}$ de 5,2 h.

Es particularmente útil en las leucemias agudas refractarias a otros tratamientos o en recaída, tanto en niños como en adultos. La dosis es de 30 mg/m^2/día durante 5 días. Potencia la acción de la ara-C. La toxicidad más frecuente es depresión de médula ósea; también puede producir exantemas cutáneos, mucositis, náuseas y vómitos, diarrea, eritrodisestesia plantar.

La **nelarabina** es la 2-amino-9-β-D-arabinosil-6metoxi-9H-guanina, profármaco que en el organismo se convierte en ara-G. La ara-G se convierte en ara-GTP que se incorpora a las hebras de ADN durante la fase S del ciclo celular, provocando la apoptosis. La $t_{1/2}$ de la ara-G es de 2,1 en niños y 3 h en adultos pero los linfocitos T y B malignos la pueden retener más de 24 h; se elimina principalmente por riñón.

Es particularmente útil en las leucemias linfoblásticas agudas de células T. Las reacciones adversas más frecuentes son de carácter neurotóxico con afectación central (confusión e incluso coma) y neuropatías periféricas; puede producir también mielodepresión, síntomas digestivos y alteraciones hepáticas.

La **forodesina** inhibe la purina nucleósido fosforilasa (PNP) encargada de catalizar la inosina, desoxiinosina, guanosina y desoxiguanosina en sus correspondientes bases. La inhibición de PNP eleva las concentraciones de la desoxiguanosina plasmática y de la GTP intracelular, lo que conduce a la apoptosis de las células T. Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 9-28%; la $t_{1/2}$ es de 12-20 h y se elimina principalmente por riñón. Su acción es muy marcada en leucemias refractarias o en recaída de células B y T y en linfomas cutáneos. Puede provocar mielodepresión, náuseas y vómitos, hipocalcemia, cefalea y cansancio.

4. Inhibidores de la adenosina desaminasa

La **pentostatina** (2'-desoxicoformicina) es un producto natural que se une intensamente a la adenosina desaminasa, inhibiendo su actividad y promoviendo, por lo tanto, la acumulación de 2'-desoxiadenosina que, bajo la acción de la desoxicitidina cinasa, se convertirá en 2'-desoxiadenosina trifosfato. La **cladribina** (2-clorodesoxiadenosina) es resistente a la desaminación, siendo ella misma fosforilada por la desoxicitidina cinasa, convirtiéndose así en 2'-clorodesoxiadenosina trifosfato. Tanto el exceso de 2'-desoxiadenosina trifosfato como el de 2'-cloroadenosina trifosfato inhiben la ribonucleótido reductasa, muy activa en las fases de división celular, y consiguientemente se depleciona el depósito de desoxirribonucleótidos, alterándose la síntesis de ADN.

La marcada sensibilidad de las células tricocíticas a estos fármacos se debe a varios factores: a la gran actividad desoxicitidina quinásica que poseen, a que el depósito de desoxirribonucleótidos es muy pequeño, y a la baja tasa de proliferación celular.

La cladribina se absorbe por vía oral en el 37-55%, se une a proteínas en el 20% y tiene una $t_{1/2}$ de 5-7 h.

La pentostatina penetra parcialmente la BHE (10-12%) y se excreta en su mayor parte sin modificar por la orina; su $t_{1/2}$ es de 5-6 h, que aumentan a 18 h en caso de insuficiencia renal.

Las reacciones adversas más frecuentes son las hematológicas (linfopenia, neutrocitopenia y trombocitopenia); las gastrointestinales habituales, aunque las de la cladribina son de intensidad moderada; dermatológicas (erupciones, prurito, etc.); neurológicas, particularmente en el caso de la pentostatina; pulmonares (tos y disnea), e insuficiencia renal en el caso de la cladribina.

La aplicación es máxima en la leucemia de células tricocíticas, pero también se ensayan en otras formas de leucemia y linfomas. La dosis de cladribina es 0,09 mg/kg/día (4 mg/m^2/día) en infusión intravenosa durante 7 días. La de pentostatina es de 4 mg/m^2 cada 2 semanas, por vía intravenosa.

III. FÁRMACOS ANTIMITÓTICOS

A. ALCALOIDES DE LA VINCA

1. Características químicas

La **vincristina** y la **vinblastina** son dos alcaloides naturales obtenidos por purificación de la planta *Vinca rosea*. La **vindesina** y la **vinorelbina** son análogos semisintéticos; de hecho, la vindesina (la desacetilvinblastina carboxamida) fue identifica-

da como metabolito de la vinblastina. Todas ellas están formadas por dos anillos de estructura semejante, la *vindolina* y la *catarantina*, unidos por un puente de dos carbonos. Las diferencias entre las tres moléculas se localizan en la catarantina y, aunque son muy escasas, dotan a cada una de un espectro antitumoral característico y de propiedades farmacológicas diferentes (fig. 59-7).

2. Mecanismo de acción

Los alcaloides penetran en las células merced a un sistema transportador que quizá sea común para otras macromoléculas antitumorales del tipo de los antibióticos (v. más adelante). Dentro de las células interactúan de manera específica con la tubulina, mediante asociación específica con los dos dímeros proteicos de que consta la molécula. En consecuencia, la tubulina no se puede polimerizar para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares, entre las que destacan la formación del huso mitótico, el desplazamiento de transmisores en los axones, etc. Las estructuras microtubulares sufren un proceso de desintegración creciente.

El efecto más evidente y principal responsable (aunque quizá no único) de la acción antitumoral es la detención de la mitosis en metafase, con dispersión y desorganización del material cromosómico. El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la *Vinca* es la fase última o tardía de la fase M.

La *resistencia* celular puede deberse a incapacidad de los alcaloides para penetrar en las células por carencia del sistema transportador o a una disminución en la capacidad de fijación a la tubulina.

3. Características farmacocinéticas

Se absorben mal por vía gastrointestinal. Muestran una cinética tricompartimental. La vincristina y la vinblastina se acumulan en las plaquetas, son ampliamente metabolizadas en el hígado y los metabolitos se excretan por bilis y heces; por el riñón se eliminan en menos del 15%. La vindesina parece que muestra un patrón similar de eliminación. La vincristina atraviesa la BHE, aunque alcanza concentraciones muy inferiores a las plasmáticas.

4. Reacciones adversas

En el caso de la vincristina destaca la neurotoxicidad de carácter periférico, que se manifiesta por alteraciones degenerativas de nervios sensoriales y motores, pares craneales y nervios vegetativos. Aparecen pérdida de reflejos tendinosos en las extremidades inferiores, parestesias, pérdida de fuerza muscular con caída de pies y manos; la sintomatología sobre los pares craneales se manifiesta por ronquera, diplopía y parálisis facial; los síntomas vegetativos suelen ser estreñimiento e incluso íleo paralítico, retortijones, retención urinaria e hipotensión arterial. En ocasiones pueden aparecer síntomas centrales en forma de depresión, insomnio o confusión. La vincristina, en cambio, afecta poco la médula ósea; puede producir alopecia.

La vinblastina provoca náuseas y vómitos, como reacción aguda, y mielodepresión que aparece a los 410 días en forma de leucocitopenia. Produce neurotoxicidad en menor grado que la vincristina, alopecia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, mucositis y dermatitis.

La vindesina produce mielodepresión similar a la de la vinblastina, aunque de menor duración, y neurotoxicidad que no suele llegar a limitar la dosis como ocurre con la vincristina. Puede ocasionar también alopecia, mucositis, flebitis, mialgias, erupción y fiebre.

La vinorelbina produce reacciones relativamente frecuentes aunque moderadas en forma de reacciones alérgicas cutáneas, alopecia, flebitis, digestivas (estreñimiento, íleo, estomatitis), neurológicas (neuropatías periféricas, hiporreflexia) o sanguíneas.

5. Aplicaciones terapéuticas

La vincristina, en combinación con otros agentes antineoplásicos, es particularmente eficaz en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas, en la leucemia linfoblástica aguda de los niños y en otras leucemias. Por su rapidez de acción y su escasa toxicidad en médula ósea, la vincristina es un compuesto muy utilizado en diversos carcinomas. En la leucemia infantil, la dosis es de 2 mg/m^2 por vía intravenosa en asociación con prednisona; en la de los adultos, se empieza con 0,01 mg/kg y se realizan incrementos semanales de 0,01 mg/kg; en carcinomas y linfomas de adultos, la dosis es de 0,02-0,05 mg/kg por vía intravenosa cada semana.

La vinblastina se emplea en el cáncer testicular, la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, el carcinoma de mama, el neuroblastoma, el sarcoma de Kaposi, el coriocarcinoma. La dosis es de 0,15 mg/kg en intervalos semanales, que puede ir aumentándose en 0,05 mg/kg según la respuesta leucocitaria.

El espectro de la vindesina es superior al de la vinblastina y más parecido al de la vincristina: cáncer colorrectal, pulmonar (células gigantes), mamario, renal, melanoma y leucemias. La dosis es de 3 mg/m^2 en adultos y 4 mg/m^2 en niños.

La vinorelbina es especialmente útil para el cáncer del pulmón (células no pequeñas) y el cáncer de mama, en asociación con otros citotóxicos.

B. TAXANOS (TAXOIDES)

El **paclitaxel** (antiguo **taxol**) fue identificado como el producto activo de un extracto del tejo *Taxus brevifolia* que mostró que tenía propiedades antineoplásicas; posee estructura terpenoide (fig. 59-7). El **docetaxel** es un producto semisintético obtenido del tejo *Taxus baccata*.

1. Mecanismo de acción

Los taxanos se unen de manera preferente y reversible a la subunidad β de la tubulina de los microtúbulos, en su porción

N-terminal. Como consecuencia, favorecen la polimerización de la tubulina en microtúbulos estables, pero poco funcionales: carecen de la flexibilidad necesaria para cumplir su función dinámica, tanto durante la división celular como en otros muchos procesos de la célula, por lo que la célula muere. La actividad del docetaxel es unas 2,5 veces mayor que la del paclitaxel.

Ambos productos destacan por su actividad sobre tumores sólidos tan frecuentemente resistentes a otros fármacos (v. apartado I, 4).

2. Características farmacocinéticas

El paclitaxel se une intensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una disposición corporal compleja porque muestra una cinética de eliminación que es saturable: las bajas concentraciones son eliminadas con mayor rapidez que las altas. La eliminación es principalmente por metabolismo hepático, utilizando dos isoformas de citocromo P450: CYP3A y CYP2C. La $t_{1/2}$ es, pues, muy variable, entre 5 y 55 h.

El docetaxel también se une fuertemente a proteínas y se elimina por metabolización oxidativa hepática, con una $t_{1/2}$ de unas 11 h. La eliminación es más lenta en los pacientes con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina hepáticas.

3. Reacciones adversas

Ambos fármacos producen leucocitopenia o neutrocitopenia de forma temprana y corta duración, y este factor es el que más limita la dosificación. La leucocitopenia aumenta si se prolonga la fase de administración o si se asocian otros fármacos como el cisplatino (tan frecuente en estos tipos de tumores, por otra parte). En el caso del paclitaxel se ha tratado de paliar mediante la administración sistemática de G-CSF (v. cap. 46), sin que se pueda afirmar que esto sea lo más adecuado. Son muy frecuentes e intensas las reacciones de hipersensibilidad, lo que ha obligado a prevenirlas de forma sistemática mediante esteroides corticales orales y antihistamínicos H_1 y H_2 por vía intravenosa. Producen los habituales trastornos gastrointestinales, si bien los vómitos y náuseas son moderados y controlables.

Pueden provocar neuropatías periféricas, mialgias y artralgias. La toxicidad dermatológica comprende: alopecia generalizada y frecuente, erupciones, prurito, reacciones ocasionadas por la extravasación, alteraciones de las uñas, etc. Son relativamente frecuentes la bradicardia con el paclitaxel y la retención de líquidos con el docetaxel.

4. Aplicaciones terapéuticas

El paclitaxel se emplea en el cáncer de ovario asociado a cisplatino y en el de mama (especialmente, el metastásico); su uso se extiende a otros tumores sólidos: cabeza y cuello, pulmón (no microcítico), próstata y estómago. En todos ellos es frecuente la asociación con cisplatino o doxorubicina, lo que incrementa la toxicidad.

El paclitaxel sólo se emplea en infusión a la dosis de 200-250 mg/m^2 cada 3 semanas; si se asocia a otro (cisplatino), se debe reducir la dosis aunque algunos la mantienen con el apoyo de G-CSF. El docetaxel en el cáncer de mama avanzado se administra a la dosis de 100 mg/m^2 cada 3 semanas; existen varias pautas de tratamiento.

En conjunto, estos fármacos ofrecen buenas perspectivas para cánceres de tan difícil tratamiento, pero su toxicidad, especialmente cuando se asocian entre sí o a otros antineoplásicos, es un problema no resuelto.

IV. INHIBIDORES DE LAS TOPOISOMERASAS

Las topoisomerasas del ADN (I y II) son enzimas nucleares que controlan, mantienen y modifican las estructuras y la topología del ADN durante los procesos de replicación y traslación del material genético. Para ello, las topoisomerasas provocan cortes transitorios de una o de las dos cadenas de ADN, haciéndolas pasar a través de la mella *(nick)*, pegando después las cadenas melladas al ADN. En el curso de esta función normal de las topoisomerasas, se forma un enlace covalente entre la topoisomerasa y el ADN, llamado «complejo atrapable o complejo seccionable».

Los fármacos anticancerosos que ejercen su acción sobre las topoisomerasas estimulan y estabilizan estos complejos, provocando de ese modo la escisión mantenida de la cadena de ADN y la pérdida de su función.

Existen dos tipos de topoisomerasas, la I y la II (topos I y II), algunas de cuyas funciones se superponen para mantener la topología del ADN. Cuando una de ellas se inhibe, aumenta la actividad de la otra, pero también muestran diferencias: *a)* la topo I no es una enzima cicloespecífica: su actividad es igual a todo lo largo del ciclo celular, mientras que la de la topo II es máxima en la fase rápida en la que los tumores crecen logarítmicamente; *b)* la topo I produce cortes en una única cadena; la II en una o en las dos, y *c)* la función de la topo I no depende del ATP; la de la topo II es dependiente de ATP.

A. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA I

Los inhibidores de la topoisomerasa I estabilizan el complejo seccionable y terminan por escindir las cadenas de ADN y matar la célula. La **camptotecina** fue el principio activo de la planta *Camptotheca accuminata* cuyo extracto mostró actividad antitumoral frente a leucemias y diversos tumores sólidos. Mediante modificaciones de la molécula se han obtenido análogos con mayor actividad y menor toxicidad: **irinotecán, topotecán, 9-aminocamptotecina,** y otros (fig. 59-8).

1. Irinotecán

Es un profármaco análogo sintético de la camptotecina, al que una carboxilesterasa convierte en el producto 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), que es de 40 a

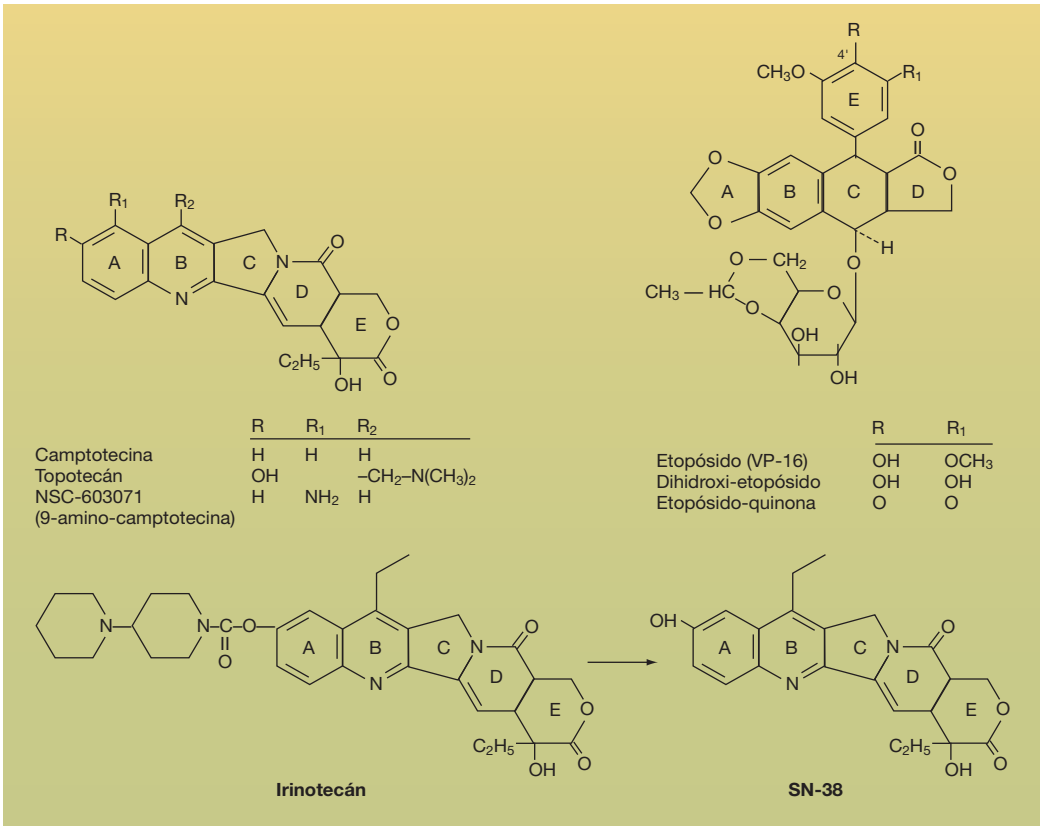


Figura 59-8. Estructuras de diversos inhibidores de las topoisomerasas.

200 veces más activo; posteriormente, ambos compuestos abren su anillo lactónico E para formar el hidroxiácido activo. La $t_{1/2}$ del irinotecán es de 16-18 h y la del SN-38, de 7-14 h.

Se utiliza en el cáncer colorrectal, junto con fluorouracilo, y puede ser útil en el carcinoma de pulmón, cuello uterino, ovario y otros órganos.

Las reacciones adversas más frecuentes son la diarrea y la neutrocitopenia, las cuales limitan la dosificación. La diarrea puede llegar a ser incontrolable, comienza en la segunda o tercera tanda de tratamiento, y se aconseja utilizar loperamida (v. cap. 44) al menor signo y de forma agresiva (4 mg seguidos de 2 mg cada 2 h hasta controlarla). La neutrocitopenia tarda algunas semanas en aparecer. Puede producir alopecia, náuseas y vómitos, y fatiga.

La dosificación sigue pautas muy diversas. Una de ellas, es de 100-300 mg/m^2/semana durante 3 semanas, repitiendo cada 4 semanas. Se administra en infusión intravenosa en 500 mL, durante 60-120 min.

2. Topotecán

Es recomendado en el carcinoma metastásico de ovario que ha resistido el tratamiento de otros fármacos. Se ensaya también en el cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, y glioma maligno.

El 20-40% se elimina por la orina, sin modificar; su $t_{1/2}$ es de 2-3 h, aumentando en caso de insuficiencia renal.

La reacción adversa más limitante es la leucocitopenia (en el 81%); puede aparecer trombocitopenia y anemia. Los síntomas gastrointestinales son los habituales, aunque la diarrea es menos intensa que con el irinotecán. Puede aparecer alopecia, erupciones cutáneas, prurito y acné.

La dosis es de 1,5 mg/m^2/día durante 5 días, en infusión intravenosa de 30 min, en cuatro tandas de tratamiento; después se reduce la dosis.

B. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA II

1. Podofilotoxinas

El **etopósido** y el **tenipósido** son glucósidos semisintéticos de la podofilotoxina, principio activo extraído de la planta *Podophylum peltatum* (fig. 59-8). El tenipósido es 10 veces más activo que el etopósido, quizá porque penetre mejor en las células.

Ambos interactúan con la topoisomerasa II para formar un complejo covalente (topoisomerasa II-fármaco-ADN) y provocar la rotura de la cadena de ADN.

Es fundamental la existencia de un grupo hidroxilo en posición 4′ para fijarse y estabilizarse el complejo ADN-topoisomerasa II. A su vez,

este mismo radical libre hidroxilo es necesario para su metabolización por parte de la prostaglandina sintetasa, mieloperoxidasa, tirosinasa o citocromo P450-monooxigenasa, que lo convierte en el radical libre fenoxi, un elemento intermedio obligado para la formación de derivados con alta reatividad *o*-catecol y *o*-quinona. Estos radicales intermedios se unen a las macromoléculas celulares, provocan las roturas de las cadenas de ADN dependientes de topoisomerasa II y son tóxicos para las células tumorales. El *o*-catecol es un buen quelante del Fe y el Cu, de forma que los complejos formados provocan la rotura del ADN que depende de oxígeno activo. La formación de radicales de oxígeno libres en los complejos fármacos-metal oxidarían grupos -SH de la topoisomerasa II, o bien la *o*-quinona se uniría irreversiblemente a la topoisomerasa II.

El etopósido se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 50%; no presenta fenómeno de primer paso hepático. Se une a proteínas plasmáticas en el 96%, atraviesa la BHE en el 5% y pasa a la leche. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la bilis (10-15% sin modificar) y por la orina (30-40% sin modificar). Su $t_{1/2}$ es de 7-14 h. El tenipósido se absorbe mal por vía oral y se une a proteínas en el 99%. Es metabolizado ampliamente en el hígado y sólo se elimina por orina sin modificar en el 4-14%. Su $t_{1/2}$ es de unas 5 h. Su metabolismo es inducible por otros fármacos.

Ambos productos producen náuseas y vómitos, alopecia, depresión diferida de la médula ósea (leucocitopenia y trombocitopenia), reacciones alérgicas, neuropatías periféricas y alteraciones hepáticas. En inyección intravenosa rápida pueden producir hipotensión y broncoespasmo.

El etopósido es recomendado en el cáncer de testículo y de pulmón de células pequeñas; también puede ser útil en leucemias agudas, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, cánceres de mama y de estómago. El tenipósido es útil en la leucemia linfoblástica aguda de los niños, combinada con la citarabina, pero se puede utilizar en otras leucemias del adulto, en el cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores cerebrales y neuroblastoma.

2. Otros inhibidores de la topoisomerasa II

Los antibióticos antraciclínicos y las mitoxantronas se explican en el apartado VII, correspondiente a los antibióticos.

V. AGENTES ALQUILANTES

1. Concepto

Los agentes alquilantes provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas presentes en las células. Las reacciones alquilantes se clasifican en reacciones S_N1 (sustitución nucleofílica de primer orden) y S_N2 (sustitución nucleofílica de segundo orden) (fig. 59-9). En la reacción S_N1 se forma primero un producto intermedio de gran capacidad reactiva y este intermedio reacciona con el grupo

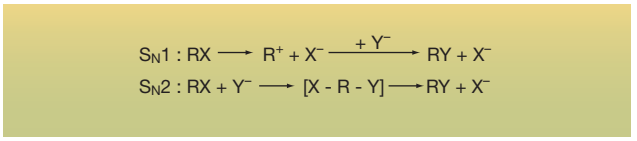


Figura 59-9. Tipos de reacciones nucleofílicas.

nucleofílico para originar el producto alquilado. El paso limitante de la velocidad de esta reacción es la formación inicial del reactivo intermedio. En la reacción S_N2 existe un desplazamiento nucleofílico tanto en el agente alquilante como en el grupo nucleofílico, por lo que la velocidad de reacción depende de la concentración de ambos reactivos.

Podría esperarse que los compuestos que alquilan a través de un reactivo intermedio fueran menos selectivos que los menos reactivos. Sin embargo, no existe una relación simple entre la reactividad química y la acción terapéutica. Son clínicamente útiles tanto los fármacos que alquilan mediante un mecanismo S_N1, como los que lo hacen por el S_N2, y los hay que actúan mediante reacciones con características de ambos mecanismos.

2. Clasificación y características químicas

2.1. Mostazas nitrogenadas

La actividad biológica reside en la existencia del grupo *biscloroetilamina* (fig. 59-10), unido a un nitrógeno trivalente. El primero de la serie fue el derivado **mecloretamina,** un compuesto muy inestable, de gran reactividad y poca especificidad, y por ello muy irritante. En una primera etapa, pierde un Cl y el carbono β reacciona con el átomo de nitrógeno nucleofílico para formar la molécula de *aziridinio,* que es cíclica, cargada positivamente y muy reactiva (fig. 59-11). La reacción del anillo con un grupo nucleofílico generará el producto alquilante inicial. El otro grupo cloroetilo origina un segundo radical aziridinio que ocasiona otra alquilación y, de este modo, se origina un puente cruzado entre dos grupos nucleofílicos alquilados. La sustitución del grupo N-metilo por otros grupos químicos restan nucleofilia, reactividad y citotoxicidad, pero aumentan la selectividad y mejoran la manejabilidad y el índice terapéutico. El **melfalán,** que tiene L-fenilalanina, y el **clorambucilo,** que tiene ácido aminofenilbutírico, poseen actividad alquilante directa y son más selectivos que la mecloretamina; la **ciclofosfamida** es inerte por sí misma debido al grupo de fosfamida cíclica que sustituye al grupo N-metilo, pero en el organismo es transformada en productos activos; un análogo isomérico de la ciclofosfamida es la **ifosfamida.**

2.2. Alquilsulfonatos

El **busulfano** presenta cuatro grupos metileno entre dos grupos sulfonato (fig. 59-10). Su reacción de alquilación presenta cinética S_N2. Reacciona más extensamente con grupos tioles de los aminoácidos y proteínas, pero también lo hace

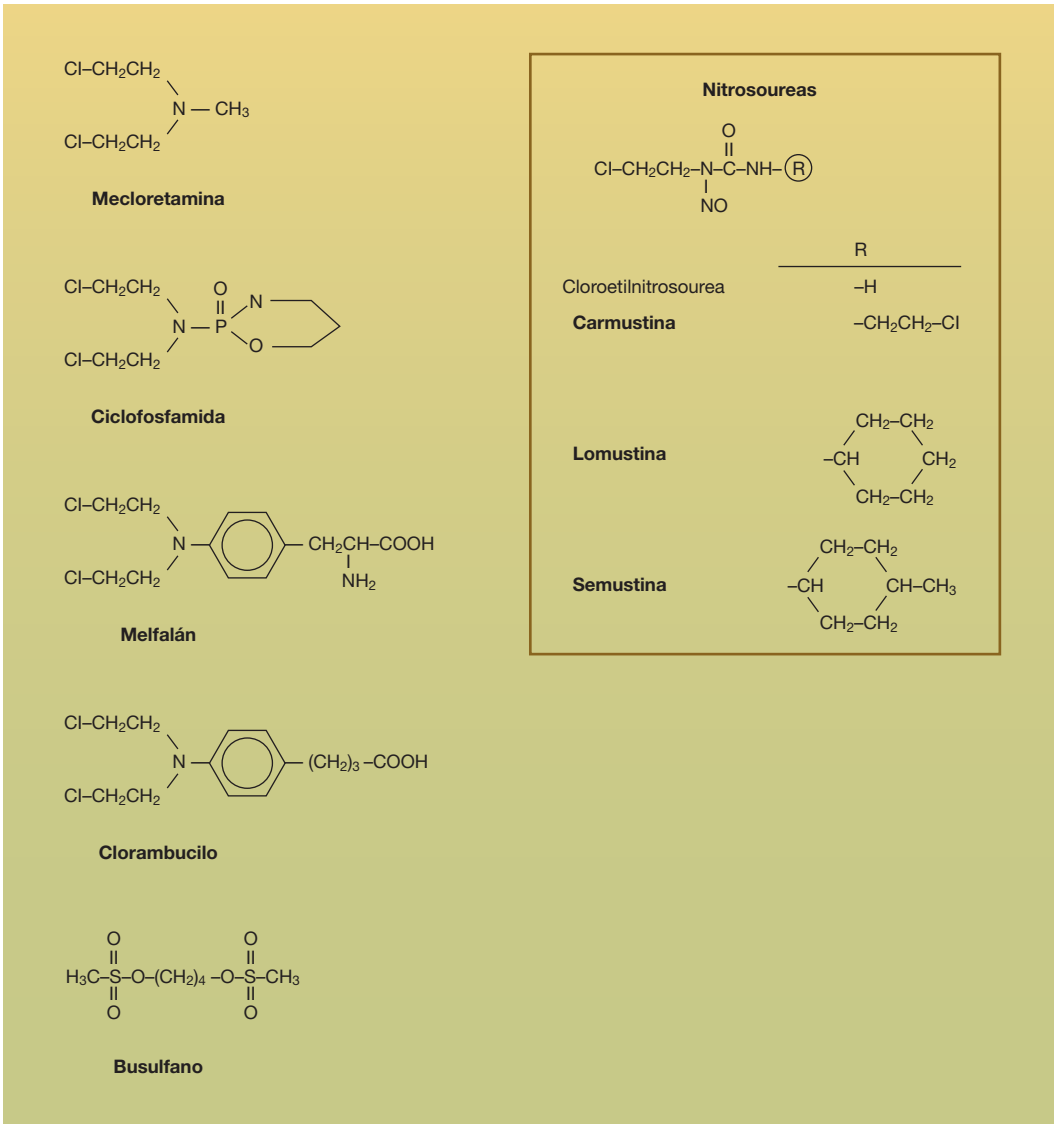


Figura 59-10. Estructura de agentes alquilantes.

con el nitrógeno N^7 de la guanina del ADN, como los demás agentes alquilantes (v. más adelante).

2.3. Nitrosoureas

Aunque la metilnitrosourea tiene cierta actividad citotóxica, ésta aumenta notablemente con sus derivados cloroetilados, como la **cloroetilnitrosourea** (CNU), la **carmustina** (bis-CNU o BCNU), la **lomustina** (ciclohexil-CNU o CCNU) y la **semustina** (metil-CCNU) (fig. 59-10). La **estreptozotocina** es una nitrosourea natural producida por levaduras del género *Streptomyces;* derivado suyo semisintético es la **clorozotocina,** que posee un grupo cloroetilo y una molécula de glucosa. Las nitrosoureas se descomponen espontáneamente en varios productos que pueden ser los responsables de la acción citotóxica.

2.4. Etileniminas y metilmelaminas

El **tiotepa** es la trietilenetiofosforamida y la **altretamina** o **hexametilmelamina** es un análogo estructural de TEM que posee tres grupos de metilamina asociados a un anillo triazínico.

2.5. Alquilantes atípicos

Son productos que carecen de grupos cloroetilo, pero pueden formar enlaces covalentes con macromoléculas biológicas a través de grupos alquilo, imonio, sulfonio y formadores de epóxidos. Entre ellos destacan la **procarbazina** y la **dacarbazina,** que son inertes por sí mismas, pero que en el organismo se transforman, por reacciones muy complejas, en elementos intermedios reactivos con capacidad alquilante.

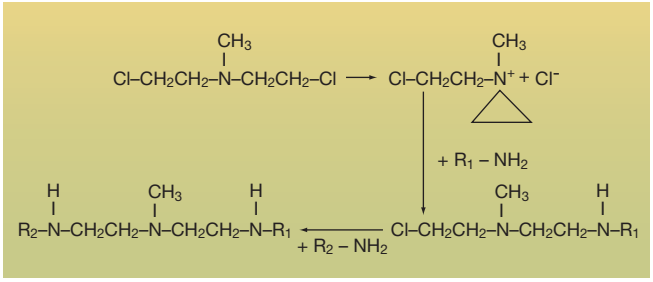


Figura 59-11. Ejemplo de activación de un agente alquilante (mecloretamina), con formación de un reactivo intermedio, y alquilación posterior de dos grupos amino.

3. Mecanismos generales

3.1. Mecanismos de acción

La acción de los agentes alquilantes es relativamente cicloinespecífica, ya que pueden reaccionar con las células incluso en fase G_0, pero los polinucleótidos de las células son más susceptibles a la alquilación cuando sus estructuras se encuentran en situación de cambio o de desparejamiento durante el proceso de replicación; por lo tanto, la alquilación será más eficaz al final de la fase G_1 y en la fase S. Incluso si la alquilación ocurre en cualquier fase del ciclo, la expresión de la toxicidad resultante se aprecia cuando las células entran en la fase de síntesis (S), impidiéndoles avanzar a través de la fase premitótica.

Aunque son muchos los componentes celulares que sufren el proceso de alquilación (ADN, ARN, proteínas y membranas), la hipótesis más aceptada responsabiliza a la interacción con el ADN como el mecanismo más importante de la actividad antitumoral. Dentro del ADN, y aunque los grupos fosfato pueden interactuar con los agentes alquilantes, son las bases nitrogenadas las más afectadas. De ellas, la posición más activa en relación, por ejemplo, con la mecloretamina o el metilmetanosulfonato, es el nitrógeno 7 (N^7) de la guanina. Su alquilación produce importantes cambios en las propiedades químicas de la guanina. La carga positiva generada en el anillo imidazólico lo hace más lábil, favoreciendo la forma de tautómero enólico. Como consecuencia, la guanina puede mostrar preferencia por emparejarse con la timina en lugar de hacerlo con su pareja natural, que es la citosina; puede favorecerse la hidrólisis y sufrir el proceso de despurinación, desestabilizando así localmente el ADN y favoreciendo la escisión de la cadena; finalmente, puede abrirse el anillo imidazólico, lo que también ocasiona la despurinación.

Aunque no se conoce bien todavía la causa de la muerte celular, es posible que la interrupción del ciclo celular y la lesión provocada en el ADN desencadenen los mecanismos que conducen a la apoptosis celular iniciada por la fragmentación del material nuclear. De hecho, existen genes, como es el caso del p53, que son sensibles a la lesión del ADN e inician el proceso de apoptosis.

Los agentes alquilantes bifuncionales, como la mecloretamina, presentan la capacidad de reaccionar secuencialmente con los grupos N^7 de dos residuos diferentes de guanina en el ADN, produciendo una alquilación bifuncional que se manifiesta en forma de un puente cruzado, bien dentro de una misma hebra de ADN o entre las dos hebras de la doble hélice. Numerosos datos indican que los agentes alquilantes bifuncionales, con algunas excepciones, son mucho más eficaces como antitumorales que los análogos monofuncionales, por lo que se acepta que la bifuncionalidad tiene mayor poder citotóxico que la monofuncionalidad; ésta, en cambio, parece más responsable de la carcinogenicidad y la mutagenicidad. Sin embargo, si la alquilación monofuncional es abundante y favorece fracturas del ADN en muchos sitios, llega a tener también actividad citotóxica.

Además de la posición N^7 de guanina, algunos agentes alquilantes, como las nitrosoureas, pueden alquilar la posición O^6 de la guanina, originando productos mutágenos; también la N^3 de la adenina y, en menor grado, N^3 de guanina, N^1 y N^7 de adenina, N^3 y O^6 de timina, y N^3 de citosina pueden comportarse como grupos reaccionantes.

Puede haber también alquilación en bases del ARN, en posiciones similares a las descritas para el ADN. La interacción con enzimas y otras proteínas, tanto por reacciones alquilantes como por otras reacciones propias de los diversos compuestos, también pueden contribuir a la acción citotóxica.

3.2. Mecanismos de resistencia

Uno de los mecanismos responsables de la aparición de resistencias a los agentes alquilantes puede ser el incremento en la capacidad celular de reparar el ADN dañado, por ejemplo, retirando los nucleótidos alquilados y sustituyéndolos por nucleótidos normales. Este mecanismo puede explicar también la resistencia cruzada que aparece entre agentes alquilantes de naturaleza distinta. Otros mecanismos propuestos son la disminución de la penetración del fármaco en la célula, el incremento en el contenido intracelular de grupos tiol, capaces de inactivar al compuesto alquilante, o una facilitación de los mecanismos de degradación.

4. Acciones citotóxicas comunes

La toxicidad más frecuente y la que más limita la dosis que se puede administrar es sobre la médula ósea; pero sus características en cuanto a tipo de células más afectadas, iniciación, duración y velocidad de recuperación de la depresión medular, etc., son muy distintas según el agente alquilante que se emplee, como se detallará en cada caso.

Producen también con frecuencia atrofia del tejido reproductor, con oligospermia e incluso aplasia germinal en los varones, y amenorrea en las mujeres. Ambas afectaciones son reversibles (tabla 59-2).

El riesgo de teratogenia es claro, aunque no constante, cuando se administran en el primer trimestre del embarazo e inferior al originado por antimetabolitos del tipo de los

análogos del ácido fólico. No hay riesgo durante el segundo y el tercer trimestres.

En administraciones prolongadas, los agentes alquilantes muestran capacidad carcinógena, tanto más cuanto mayor sea la duración del tratamiento. El cáncer secundario más frecuente es la leucemia aguda, pero pueden surgir otros. La terapia combinada de varios fármacos, o de éstos con radioterapia, puede elevar el riesgo de inducción tumoral (tabla 59-2).

La toxicidad pulmonar en forma de fibrosis pulmonar puede ser causada por diversos alquilantes; los más peligrosos en este sentido son las nitrosoureas, sobre todo en dosis altas, pero pueden producirla también el busulfano, la ciclofosfamida, el melfalán y el clorambucilo. Parece que se debe a la citotoxicidad directa del epitelio pulmonar, en el que se desarrollan alveolitis y fibrosis.

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes, aunque su intensidad y forma de aparición varían mucho según los pacientes. En el caso de la ciclofosfamida aparecen de manera diferida.

Existen otras reacciones adversas menos frecuentes o más específicas de un producto determinado, que se indicarán en cada caso.

5. Ciclofosfamida e ifosfamida

Son agentes alquilantes bifuncionales (fig. 59-12). La ifosfamida es un análogo estructural de la ciclofosfamida, de la que difiere en la localización de uno de los grupos cloroetilo, que pasa a asociarse al nitrógeno del anillo oxazafosforino. Su espectro de actividad antitumoral es algo diferente.

5.1. Propiedades y características farmacocinéticas

Ambas mostazas son profármacos que en el organismo se convierten en productos con actividad citotóxica alquilante mediante el sistema de oxidasas mixtas CYP2B (fig. 59-12). La ciclofosfamida se transforma en 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCF) y aldofosfamida, la cual produce espontáneamente acroleína y deja libre la mostaza fosforamida, que posee alta capacidad alquilante. Además, la aldofosfamida produce, por oxidación enzimática, carboxifosfamida y mostaza nornitrógeno. No está clara la contribución relativa de cada metabolito activo, pero parece que la carboxifosfamida y la mostaza nornitrógeno carecen de actividad alquilante en condiciones fisiológicas. Los principales efectos alquilantes y citotóxicos se deben a la 4-OHCF y a la mostaza fosforamida.

En el caso de la ifosfamida, la separación espacial de los dos grupos cloroetilo se ajusta mejor a la distancia entre las hebras de ADN para producir puentes de cruzamiento; pero este mismo hecho retrasa la activación oxidativa en el anillo de la molécula, que se transforma en 4-hidroxiifosfamida y aldofosfamida por acción de CYP3A4; ésta produce la mostaza isofosforamida y la acroleína. Debido a este retraso, pueden actuar otras vías metabólicas oxidativas

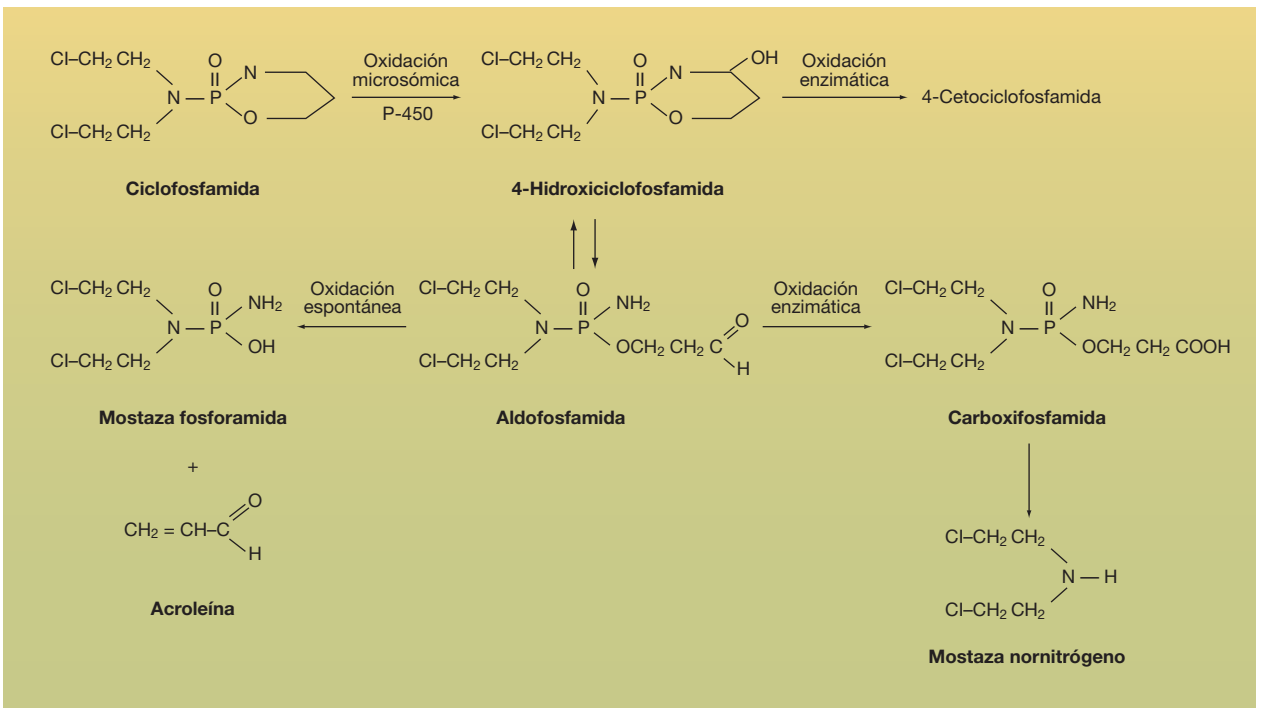


Figura 59-12. Metabolismo y activación de la ciclofosfamida.

que originan metabolitos alquilantes y cloro-acetaldehído con capacidad neurotóxica.

La acroleína acumulada en la vejiga urinaria es la responsable de la producción de cistitis hemorrágica no bacteriana, de gran incidencia sobre todo con la ifosfamida. Se evita mediante la coadministración de compuestos ricos en grupos –SH, entre los que destaca el mercapto-etanosulfonato sódico o **mesna,** que en la actualidad se administra junto con ifosfamida; el mesna se elimina completamente por la orina.

La biodisponibilidad de la ciclofosfamida por vía oral es superior al 75% y la de la ifosfamida es del 100%. Ambas se unen muy poco a proteínas plasmáticas y tienen una semivida de terminación muy variable, de entre 4 y 14 h, pero como su actividad depende de sus diversos metabolitos, reviste mayor importancia la farmacocinética de éstos. Menos del 20% de la ciclofosfamida y la ifosfamida se elimina como tal por el riñón, pero en caso de insuficiencia renal aumenta la semivida de eliminación de ambas, si bien no se aprecia una clara influencia sobre la actividad citotóxica. La ciclofosfamida atraviesa la BHE mejor que la ifosfamida.

Se ha detectado la existencia de polimorfismo genético en la formación de carboxifosfamida; los carboxiladores lentos pueden tener una deficiencia en aldehído oxidasa, producen menos carboxifosfamida y más mostaza fosforamida.

5.2. Reacciones adversas

Ambas producen toxicidad aguda en forma de náuseas y vómitos; la ciclofosfamida puede ocasionar reacciones anafilactoides, borrosidad de visión y confusión; la ifosfamida puede ocasionar nefrotoxicidad (diferente de la cistitis, no controlable con mesna) y acidosis metabólica. Como toxicidad diferida destaca la depresión de médula ósea, pero es más fácilmente reversible que con otros agentes alquilantes y afecta en menor grado las plaquetas; producen cistitis hemorrágicas controlables con mesna, alopecia, disminución de la secreción de hormona antidiurética con retención hídrica e hiponatremia. La ciclofosfamida puede originar infertilidad temporal, teratogenia, infiltrados pulmonares y, en administración crónica, cáncer de vejiga. Con la ifosfamida destaca un cuadro encefalopático en forma de somnolencia, alucinaciones, borrosidad de la visión y coma; es también teratógena.

5.3. Aplicaciones terapéuticas

Como antineoplásica, la ciclofosfamida es particularmente útil por su amplio espectro de acción, la facilidad de administración y el rango amplio de dosis que se puede utilizar. De ahí que su empleo sea extenso, principalmente en combinación con otros fármacos. Es muy útil en la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, en el linfoma de Burkitt y en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. En combinación se emplea en otros muchos tipos de cáncer.

El régimen de administración es muy variado; son dosis pequeñas las dosis de 2-3 mg/kg por vía oral o intravenosa; pueden usarse 4-8 mg/kg por vía intravenosa durante 6 días, seguidos como dosis oral de mantenimiento por 1 a 5 mg/kg/día, o bien 3-5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces por semana, o 10-15 mg/kg por vía intravenosa cada 7-10 días. En ocasiones se prefiere una dosis única y muy alta de 30 mg/kg, o una dosis de 40-50 mg/kg en infusión intravenosa durante 2-5 días.

Como inmunodepresora, véase el capítulo 24.

La ifosfamida se emplea sola o asociada con otros fármacos en diversos tumores sólidos, sarcoma de tejidos blandos, tumores pulmonares, cáncer de ovario y testículo, y cáncer de cuello y de mama.

La dosis suele ser de 5-8 g/m^2 repetida tres o cuatro veces por semana, inyectando cada dosis en infusión intravenosa diluida en 3 L de solución salina o glucosada a lo largo de 24 h, o bien en dosis fraccionadas de 1,2 a 2,5 g/m^2/día durante 3-5 días. Los cursos de quimioterapia se repiten cada 3-4 semanas.

El mesna se administra como bolo intravenoso en una dosis, igual al 20% de la de ifosfamida, a las 0, 4 y 8 h de inyectar cada día la ifosfamida; si el mesna se administra por vía oral, la dosis ha de ser el 40% de la de ifosfamida.

6. Clorambucilo

Se absorbe bien por vía oral, alcanzándose la $C_{máx}$ en 1 h. Produce un metabolito activo alquilante, la mostaza fenilacética, cuyo nivel máximo aparece a las 2-4 h. La $t_{1/2\beta}$ de ambos productos es de 1,5 y 2,5 h, respectivamente.

Su acción mielodepresora es moderada, gradual y reversible. Puede producir atrofia gonadal y es carcinógeno.

Su indicación principal es la leucemia linfocítica crónica y la macroglobulinemia de Waldenström. Puede ser útil en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas.

La **butionina sulfoximina** (BSO) depleciona las células de glutatión por inhibir la enzima γ-glutamilcisteína sintetasa. Debido a que el glutatión es un elemento destoxicante de los agentes alquilantes, la BSO puede sensibilizar las células malignas frente a diversos agentes alquilantes para los que se haya desarrollado resistencia por incremento de la síntesis de glutatión. Se está ensayando en el tratamiento con melfalán y clorambucilo. Se administra por vía intravenosa, 6 dosis de 1.500-3.000 mg/m^2 cada 12 h; el agente alquilante se administra 1 h después de la quinta dosis de BSO. Puede producir náuseas y vómitos.

7. Mecloretamina

Es la primera mostaza nitrogenada en que se descubrió aplicación antineoplásica. Por su gran reactividad química resulta irritante, por lo que se debe administrar siempre por vía intravenosa. Se transforma con gran rapidez en el plasma y en los tejidos. Es fuertemente tóxica; produce náuseas y vómitos, mielodepresión que afecta a los leucocitos y las plaquetas, fenómenos de hipersensibilidad dérmica, alteraciones gonadales, neurotoxicidad con fenómenos de excitación del siste-

ma nervioso central (SNC), fenómenos de irritación vascular y tisular (si hay extravasación, puede ser controlada con tiosulfato sódico). A pesar de su acción irritante, continúa teniendo gran valor en utilización combinada en la enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, meduloblastoma, micosis fungoide y neuroblastoma.

8. Melfalán

Se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 50-80% y un $t_{máx}$ muy variable, que puede llegar a ser de 8 h. En parte se elimina por las heces y en parte por la orina. La semivida es de unas 2 h. La principal reacción adversa es la mielotoxicidad, principalmente plaquetaria. Puede producir infiltrados y fibrosis pulmonar, y puede ser carcinógeno. Las aplicaciones terapéuticas principales son el mieloma, en combinación con otros fármacos, y el cáncer de ovario.

9. Nitrosoureas

9.1. Mecanismo de acción

Se descomponen espontáneamente en productos que son responsables de la acción citotóxica: iones cloroetildiazonio y cloroetilcarbonio, por un lado, e isocianato, por el otro (fig. 59-13); los primeros tienen capacidad de alquilar grupos cloroetilo sobre unidades de citidilato y guanilato del ADN, y el isocianato también puede carbamoilar proteínas enzimáticas relacionadas con la duplicación y reparación del ADN y síntesis del ARN; aunque esta acción no parece esencial para la actividad antitumoral, ya que la estreptozotocina no la posee, en cambio puede ser causa de efectos tóxicos.

9.2. Características farmacocinéticas

Sus características químicas diferenciales se han expuesto en el apartado V, 2.3. Destacan por su liposolubilidad, por lo que se absorben bien por vía oral y atraviesan la BHE. La carmustina, sin embargo, no se administra por vía oral porque se distribuye y metaboliza con gran rapidez. Se metabolizan en abundancia: además de originar los iones activos anteriormente señalados, la carmustina es inactivada por desnitrosación, reacción activada por fármacos inductores como el fenobarbital; la lomustina y la semustina son hidroxiladas en su anillo ciclohexilo, pero el metabolito hidroxilado mantiene actividad. La cinética de la carmustina por vía intravenosa es biexponencial, con una $t_{1/2\alpha}$ de 6 min y una $t_{1/2\beta}$ de 68 min. En el LCR se observan concentraciones que son el 15-30% de las plasmáticas, así como concentraciones elevadas de los metabolitos activos de la lomustina y la semustina. La estreptozotocina se administra por vía parenteral y presenta una semivida de 15 min.

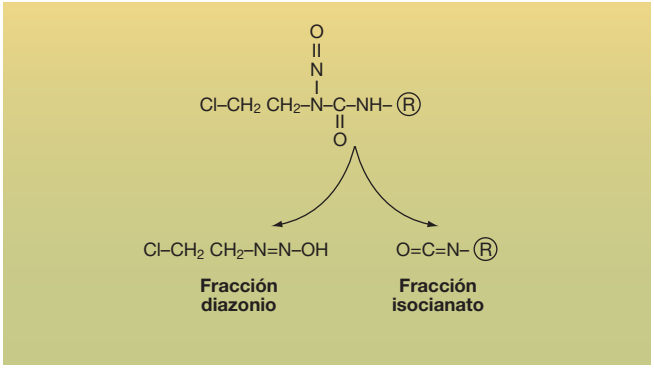


Figura 59-13. Activación de las nitrosoureas.

9.3. Reacciones adversas

Todas las nitrosoureas destacan por la mielotoxicidad de tipo diferido que afecta principalmente a las plaquetas y los leucocitos: aparece a las 3-4 semanas de su administración y puede durar 2-3 semanas; la trombocitopenia puede iniciarse antes y suele ser más intensa que la leucocitopenia. Cuando se administran con intervalos de 6 semanas, puede ocurrir que la recuperación no sea completa antes de dar la dosis siguiente y que sea preciso reducirla.

Producen también con frecuencia náuseas y vómitos. Pueden originar toxicidad renal, fibrosis pulmonar irreversible, lesión hepática reversible, irritación local (en inyección intravenosa) y reacciones neurológicas. La carmustina y la semustina tienen capacidad mutágena y carcinógena.

La estreptozotocina difiere radicalmente por su tropismo tisular. Afecta de manera específica las células β del páncreas y de ahí deriva su utilización clínica. Además, produce con frecuencia lesiones renales, hepáticas, reacciones locales, náuseas y vómitos; en cambio, afecta escasamente a la médula ósea.

9.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en la enfermedad de Hodgkin, en otros linfomas y mielomas, habitualmente en combinación con otros productos o como fármacos alternativos; en las leucemias meníngeas y en tumores cerebrales primarios o metastásicos, por su capacidad de atravesar la BHE y en otros tumores sólidos, como productos de segunda fila.

La carmustina se administra por vía intravenosa a dosis de 100-200 mg/m^2 en infusión de 1-2 h. La dosis habitual de lomustina es de 130 mg/m^2 y la de semustina es de 200 mg/m^2, ambas en dosis única por vía oral. No se deben administrar de nuevo hasta pasadas 6 semanas.

10. Busulfano

Se caracteriza por su acción específica sobre la médula ósea y, dentro de ella, por una relativa selectividad por la serie granulocítica. A dosis altas afecta también a las plaquetas y los leucocitos. Se absorbe bien por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 2-3 h. Se metaboliza extensamente. Se emplea en la leucemia mielocítica crónica, en la fase estable, pero no sirve ni en la mielocítica aguda ni en las fases agudas de la crónica; las dosis varían según la gravedad de la enferme-

dad: 2-8 mg/día hasta que remite. Las reacciones adversas más constantes son las derivadas de la mielodepresión. Pueden aparecer, además, náuseas, vómitos, infiltración y fibrosis pulmonar, alopecia, azospermia y amenorrea, alteraciones cromosómicas y teratogenia.

11. Tiotepa y altretamina

El **tiotepa** actúa como agente alquilante; por su gran lipofilia penetra con rapidez en el SNC. Aunque es activo en diversos tipos de tumores, su uso en la práctica se limita a la aplicación intracavitaria del cáncer superficial de vejiga, en dosis de 30-60 mg, y en ocasiones en el tratamiento de efusiones malignas. Su principal toxicidad es la mielodepresión, incluso cuando se aplica intravesicalmente.

La **altretamina** ejerce una acción citotóxica relacionada con algún producto intermedio obtenido a partir de los grupos metilo. Se absorbe de manera muy variable por vía oral y sufre intensa metabolización microsómica con formación de productos N-desmetilados poco activos. Su semivida es de 5 a 10 h. Provoca con frecuencia náuseas y vómitos, y depresión de médula ósea con leucocitopenia. Produce neurotoxicidad en forma de letargia, depresión, a veces alucinaciones, además de neuropatía periférica (parestesias y pérdida de reflejos propioceptivos); para algunos autores, la neurotoxicidad mejora con piridoxal. Su mayor eficacia se aprecia en el cáncer de ovario, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el cáncer de mama y algunos linfomas. Cuando se utiliza como agente único, la dosis es de 260 mg/m^2/día durante 14-21 días, con descanso de 1 semana, repitiendo varios ciclos. En asociación, las dosis son menores.

12. Alquilantes atípicos

12.1. Procarbazina

Es una metilhidrazida cuya actividad alquilante se debe a su transformación metabólica en productos intermedios con capacidad alquilante y en radicales libres; la transformación se produce en el hígado y requiere el sistema de oxidasas y citocromo P450 (fig. 59-14 *A*). Particular importancia en la

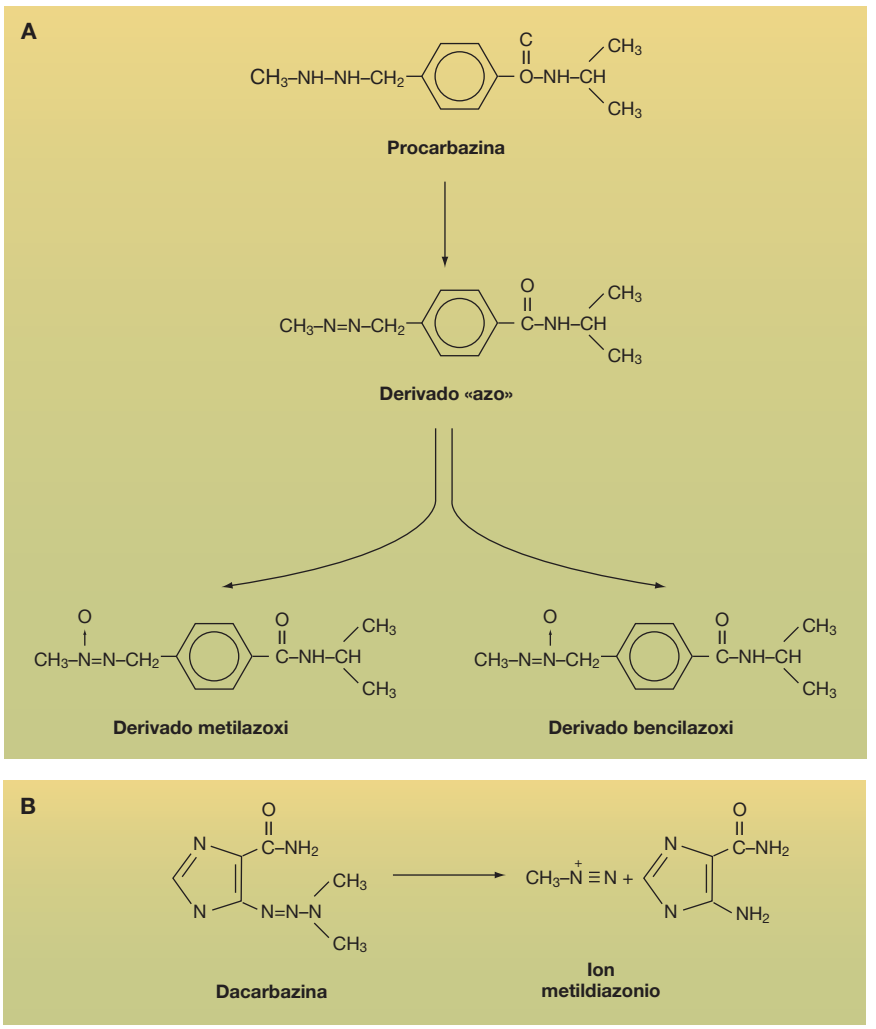


Figura 59-14. Activación de la procarbazina y la dacarbazina.

actividad citotóxica parece que tienen el derivado azo y sus derivados metilazoxi y bencilazoxi. El derivado azo aparece pocos minutos después de la administración de procarbazina. Como consecuencia, los productos alteran el ADN y son los responsables de la actividad citotóxica, mutágena, carcinógena y teratógena. Es frecuente observar translocaciones de cromátidas e inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

Tras su administración intravenosa, la procarbazina desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de 7 min. El derivado azo alcanza la $C_{máx}$ en 10-20 min, seguido de los isómeros metilo y bencilazoxi; tanto el metabolito azo como sus metabolitos aparecen en el cerebro a los 10-30 min. Los fármacos inductores del metabolismo aceleran la transformación de la procarbazina.

Sus principales reacciones adversas agudas son náuseas y vómitos, y depresión del sistema nervioso (confusión y somnolencia) cuando se administra por vía intravenosa. De forma diferida aparecen depresión de la médula ósea, estomatitis y neuropatías periféricas. Produce hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa (v. cap. 7); es también inhibidora de la monoaminooxidasa (MAO), por lo que puede ocasionar reacciones tiramínicas como las descritas en el capítuo 32. Son importantes sus acciones esterilizante, mutágena, carcinógena y teratógena.

En combinación con otros antineoplásicos, es uno de los más activos en la enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, tumores cerebrales y carcinoma pulmonar de células pequeñas. La dosis por vía oral es de 2-4 mg/kg/día durante la primera semana, aumentando a 4 a 6 mg/kg/día hasta conseguir la máxima respuesta o hasta que la toxicidad la hace intolerable. En dosis de mantenimiento es de 1-2 mg/kg/día.

12.2. Dacarbazina

Inicialmente fue sintetizada como producto triazénico que podía interferir en la síntesis de bases púricas, su mecanismo de acción resultó seguir otro camino; en el microsoma hepático y a través de procesos oxidativos, origina productos intermedios que liberan el ion metildiazonio con actividad alquilante de los ácidos nucleicos (fig. 59-14 *B*).

Se absorbe parcialmente por vía oral, pero se suele administrar por vía intravenosa. Origina metabolitos citotóxicos que se eliminan por riñón en el 30-50%. Su semivida plasmática es de 3-5 h. Entre las reacciones adversas destacan náuseas y vómitos, diarrea, reacciones anafilácticas, sensación febril o cuadro seudogripal. De forma diferida se produce depresión de la médula ósea, aunque suele ser de intensidad moderada; en ocasiones aparecen alopecia, toxicidad hepática, neurotoxicidad y alteraciones dermatológicas. Es alto su índice de carcinogenicidad y teratogenicidad.

Se emplea en el tratamiento del melanoma y, en menor grado, en la enfermedad de Hodgkin. La dosis es de 3,5 mg/kg/día por vía intravenosa durante 10 días. A veces se recurre a la vía intraarterial: 250 mg/m^2/día durante 5 días, en melanomas de pelvis o región maxilofacial.

12.3. Temozolamida

Al igual que la dacarbazina, es un triazeno que en el organismo se convierte en el compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida, responsable de su actividad citostática. Realiza la alquilación en el radical O^6 y N^7 de la guanina. Se absorbe con rapidez por vía oral, pasa la BHE y alcanza en el LCR el 30% de la concentración plasmática. Se metaboliza en su mayor parte y su $t_{1/2}$ es de cerca de 2 h. Está indicada en el glioma maligno (glioblastoma, astrocitoma anaplásico). Provoca molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia); trombocitopenia (19%) y neutrocitopenia (17%) fácilmente reversibles; fatiga y cefalea; erupciones cutáneas. La dosis es de 200 mg/m^2 una vez al día, 5 días por ciclos de 28 días.

VI. COMPLEJOS DE PLATINO

El **cisplatino** (*cis*-diaminodicloroplatino) es el primer derivado de la serie que mostró gran eficacia antitumoral. Con el objetivo inicial de reducir su toxicidad, se introdujeron nuevos derivados que, además, pueden tener un espectro y una resistencia diferentes. En el momento actual se utilizan el **carboplatino** (diaminociclobutano dicarboxilato de platino) y el **oxaliplatino** (*trans*-1-diaminociclohexano oxalatoplatino) (fig. 59-15).

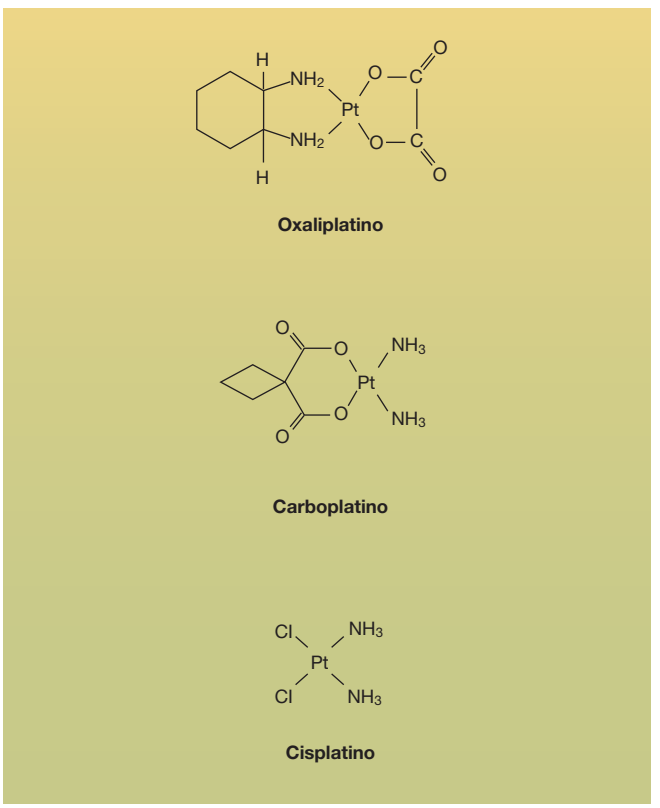


Figura 59-15. Complejos de platino.

1. Mecanismo de acción

Los derivados del platino actúan preferentemente en la fase S del ciclo celular. Para ser activos han de ser previamente transformados. El cisplatino puede sustituir sus dos átomos de Cl^- por moléculas de agua, formándose un derivado «acuo»; el carboplatino y el oxaliplatino son hidrolizados previamente para formar derivados «monoacuo». Posteriormente, los complejos de platino reaccionan con los ácidos nucleicos, especialmente el ADN, y proteínas (grupos tiol). En el ataque nucleofílico, el platino muestra avidez por N^7 de la guanina, formándose enlaces guanina-guanina en la misma hebra de ADN, o de guanina-adenina entre dos hebras distintas. De este modo, se inhibe la replicación y transcripción del ADN, produciéndose roturas y equivocaciones en la codificación. Parece que la formación de puentes platino-adenosina-guanina es la estructura más citotóxica, que desencadena los procesos de apoptosis. Además, poseen actividad mutágena, teratógena y carcinógena, lo que aumenta el riesgo de aparición de leucemias secundarias.

La actividad citotóxica de cada compuesto depende de diversos factores, como son la capacidad de la célula para acumular los productos, los niveles intracelulares de glutatión y otros elementos ricos en SH que son capaces de asociarse al fármaco e inactivarlo. También desempeñan un importante papel los mecanismos intracelulares de reparación de los ADN dañados, entre los que se encuentra la vía NER (reparación de la rotura de nucleótidos) que consta de varias enzimas capaces de restaurar la integridad. Asimismo, intervienen en este proceso reparador las proteínas MMR *(mismatch repair)*, de modo que su mayor o menor actividad contribuye al desarrollo de resistencia al agente de platino, que en ocasiones puede ser cruzada. Una de las peculiaridades del oxaliplatino es que actúa con independencia de la presencia de tales proteínas, por lo que puede ser activo en células resistentes a los otros productos.

2. Cisplatino

2.1. Características farmacocinéticas

El cisplatino se administra por vía intravenosa en solución que debe tener suficiente cloruro sódico para evitar la descomposición del fármaco. Dentro del plasma, la elevada concentración de Cl^- impide en gran parte la «acuización» del producto expuesta en la figura 59-15. Asimismo, el cisplatino se une también a proteínas, mediante enlaces covalentes, lo cual puede significar la pérdida irreversible de la actividad biológica. A las células de los tejidos pasan las formas dicloro, clorohidroxi y dihidroxi señaladas en el apartado 1.

La concentración plasmática disminuye inicialmente con rapidez como consecuencia de su paso a los tejidos y de la excreción renal, con una semivida de 10-40 min. Luego, la concentración plasmática puede aumentar como consecuencia de la creciente unión a proteínas, hasta que vuelve a disminuir lentamente con una larga semivida de 1-5 días, quizá como consecuencia de su intensa fijación a los tejidos. Inicialmente, el platino alcanza elevadas concentraciones en el riñón (20-45%), lo que puede contribuir a la acción nefrotóxica del fármaco; se fija también en piel, hueso y músculo; atraviesa escasamente la BHE. Se elimina principalmente por el riñón en las primeras horas (15-60%), siguiendo después una excreción lenta durante varios días. En pequeña proporción es excretado también por la bilis y la saliva.

2.2. Reacciones adversas

La más llamativa es la acción nefrotóxica, que afecta a los túbulos proximales y distales; la lesión se parece en parte a la que produce el Hg. La toxicidad aparece con dosis de 2 mg/kg o 50-75 mg/m^2, pero se puede evitar mediante abundante hidratación del paciente y diuresis osmótica con manitol. La intensidad de la lesión guarda relación con la dosis; a veces puede ser irreversible. Desde el punto de vista funcional se aprecia una disminución del aclaramiento de creatinina (mayor que el que corresponde al moderado aumento de BUN y creatinina en plasma), y una marcada pérdida de Mg que puede originar un cuadro agudo de hipomagnesemia que exige su reposición.

Las náuseas y los vómitos que produce durante varias horas son de extraordinaria intensidad y exigen la administración abundante de poderosos antieméticos, debiéndose iniciar incluso antes de comenzar la infusión de cisplatino. Aparecen también ototoxicidad, neuropatía periférica, depresión de médula ósea, hemólisis y reacciones anafilácticas.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

El cisplatino es particularmente útil en el carcinoma de testículo y de ovario, en combinación con otros productos. Tiene cierta actividad en otros carcinomas, como el microcítico del pulmón, estómago, coriocarcinoma, vejiga urinaria, mama, corteza suprarrenal, cuello uterino, útero, cabeza y cuello, pulmón, linfoma no hodgkiniano y osteosarcoma.

Si se da solo, se administra a la dosis de 100 mg/m^2; puede hacerse de una vez o repartido en 5 días, repitiéndose los ciclos cada 3 semanas. Si se da en combinación con otros antineoplásicos, la dosis puede reducirse a 20-30 mg/m^2.

3. Carboplatino

El carboplatino es muy útil en el carcinoma de ovario y se utiliza también en el neuroblastoma, leucemias refractarias y cáncer de vejiga, cerebro, mama, testículo, cabeza y cuello, endometrio, cuello y laringe.

Se elimina sin modificar por orina en el 60-70% y su $t_{1/2}$ es de 2,5-6 h; es preciso reducir la dosis en caso de insuficiencia renal, para lo cual se ajusta la dosis en proporción a la reducción del aclaramiento de creatinina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (mg)} = [\text{área bajo la curva (mg/mL/min)}] \times 3\ [\text{GFR (mL/min)}]$$

Presenta menor neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que el cisplatino, pero en cambio parece que tiene mayor mielotoxicidad diferida, que limita la dosis indicada. Se elimina completamente por vía renal. La dosis habitual es de 360 mg/m^2 administrada una vez cada 4 semanas; aunque puede ser útil en pacientes tratados previamente con cisplatino, han aparecido resistencias cruzadas.

4. Oxaliplatino y nuevos derivados

Como ya se ha indicado, su actividad celular difiere de la de sus congéneres y no muestra resistencia cruzada con ellos. Su cinética es triexponencial, con unas breves fases α y β de distribución (0,28 y 16,3 h, respectivamente), y una fase terminal γ que se prolonga (273 h). Es abundantemente metabolizado. Su aplicación fundamental es el cáncer colorrectal, y se administra solo o en asociación con 5-fluorouracilo y leucovorina. También es sensible el cáncer de ovario, de células germinales y el de cuello. La toxicidad difiere de la del cisplatino. Puede producir alteraciones neurológicas periféricas en forma de disestesia laringofaríngea y parestesias, náuseas y vómitos, neutrocitopenia y trombocitopenia.

Nuevos derivados en estudio son el **satraplatino,** activo por vía oral y eficaz en el cáncer de próstata refractario, y el **picoplatino** para el cáncer microcítico de pulmón.

5. Fármacos protectores

El único aceptado hasta la actualidad para uso clínico es la **amifostina,** un compuesto sulfhidrilo orgánico. En el organismo es metabolizada y captada como un metabolito tiol por los tejidos normales y no por los tumorales. Son varios los mecanismos que pueden contribuir a su efecto protector: reducción de la formación de radicales reactivos de oxígeno, inactivación de radicales por interacción directa y donación de protones al ADN lesionado por causa de estos radicales. Protege parcialmente de la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y mielotoxicidad.

Se absorbe en parte por vía oral y se metaboliza por completo en el organismo. Ella misma tiene cierta toxicidad: náuseas y vómitos, somnolencia, sabor metálico e hipotensión que requiere una administración muy lenta, y a veces, reacciones dermatológicas graves. La dosis es 9-10 mg/m^2, 30 min antes de iniciar la medicación con un derivado de platino.

VII. ANTIBIÓTICOS

1. Antraciclinas

1.1 Características químicas

El primer antibiótico de esta serie con actividad citotóxica fue la **daunorubicina,** obtenida de *Streptomyces peucetius;* su derivado 14-hidroxilado, la **doxorubicina** (adriamicina), fue obtenido de una mutante (var *peucetius*) y mostró mayor y más extensa actividad biológica. Posteriormente se han obtenido otros derivados: **epirubicina, idarubicina, pirarubicina, valrubicina, aclarubicina** y **zorubicina.** Están constituidos por un compuesto de estructura tetracíclica, de carácter cromóforo, unido por enlace glucosídico a un aminoazúcar, la *daunosamina* (fig. 59-16). Las pequeñas diferencias estructurales son suficientes para que presenten propiedades y espectro antitumoral diferentes. La desmetoxilación de la idarubicina incrementa fuertemente su lipofilia y su penetrabilidad en las células, siendo 10 veces más citotóxica.

1.2. Mecanismo de acción

Se han descrito múltiples acciones biológicas de las antraciclinas, cuya contribución a las acciones antineoplásica y citotóxica fundamentales puede ser variable. Destaca su capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con intensidad diversa. Esta acción modifica las propiedades del ADN, pero por sí misma no es suficiente para ejercer su acción letal. Una de las acciones que actualmente se considera crítica es la inhibición de la topoisomerasa II (topo II).

Las antraciclinas se fijan al complejo binario ADN-topo II formando un complejo ternario, de gran estabilidad, que facilita la rotura irreversible tanto de cadenas sencillas como de cadenas dobles de ADN (v. apartado IV, 1). De hecho, células en las que una mutación provoca una alteración de la topo II *(at-mdr)* se hacen resistentes a las antraciclinas (y a otros antineoplásicos, originando así una de las formas de resistencia múltiple, como después se comentará); por el contrario, células con aumento de los niveles de topo II se vuelven hipersensibles a estos antibióticos.

Además, las antraciclinas forman radicales libres semiquinónicos por reducción enzimática; estos radicales libres pueden afectar al ADN por procesos de alquilación o pueden provocar la peroxidación de lípidos celulares no saturados, que represente la lesión de la célula. Esta acción, sin embargo, posiblemente contribuya más a la acción cardiotóxica de las antraciclinas que a la acción antineoplásica. Las antraciclinas también pueden alterar la membrana, inhibir la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhibir diversas enzimas relacionadas con el ADN y el ARN: polimerasas, helicasas y enzimas reparadoras.

1.3. Características farmacocinéticas

La doxorubicina se absorbe mal por vía oral y atraviesa mal la BHE; el 70% se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza extensamente, uno de cuyos metabolitos, el doxorubinol, es más cardiotóxico y menos antitumoral que la doxorubicina. Ambos se eliminan por bilis en el 40-50% y por la orina en el 5%. La $t_{1/2}$ es de 26-28 h.

La farmacocinética de la daunorubicina es parecida, originando también un metabolito activo, el daunorubicinol; por la orina se eliminan entre el 15 y el 25% y sus $t_{1/2}$ son de 18-20 y de 25-30 h, respectivamente. La epirubicina se absorbe por vía oral en el 20-30%, se elimina por orina en el 10% y la $t_{1/2}$ es de 30-40 h. La idarubicina y su metabolito activo,

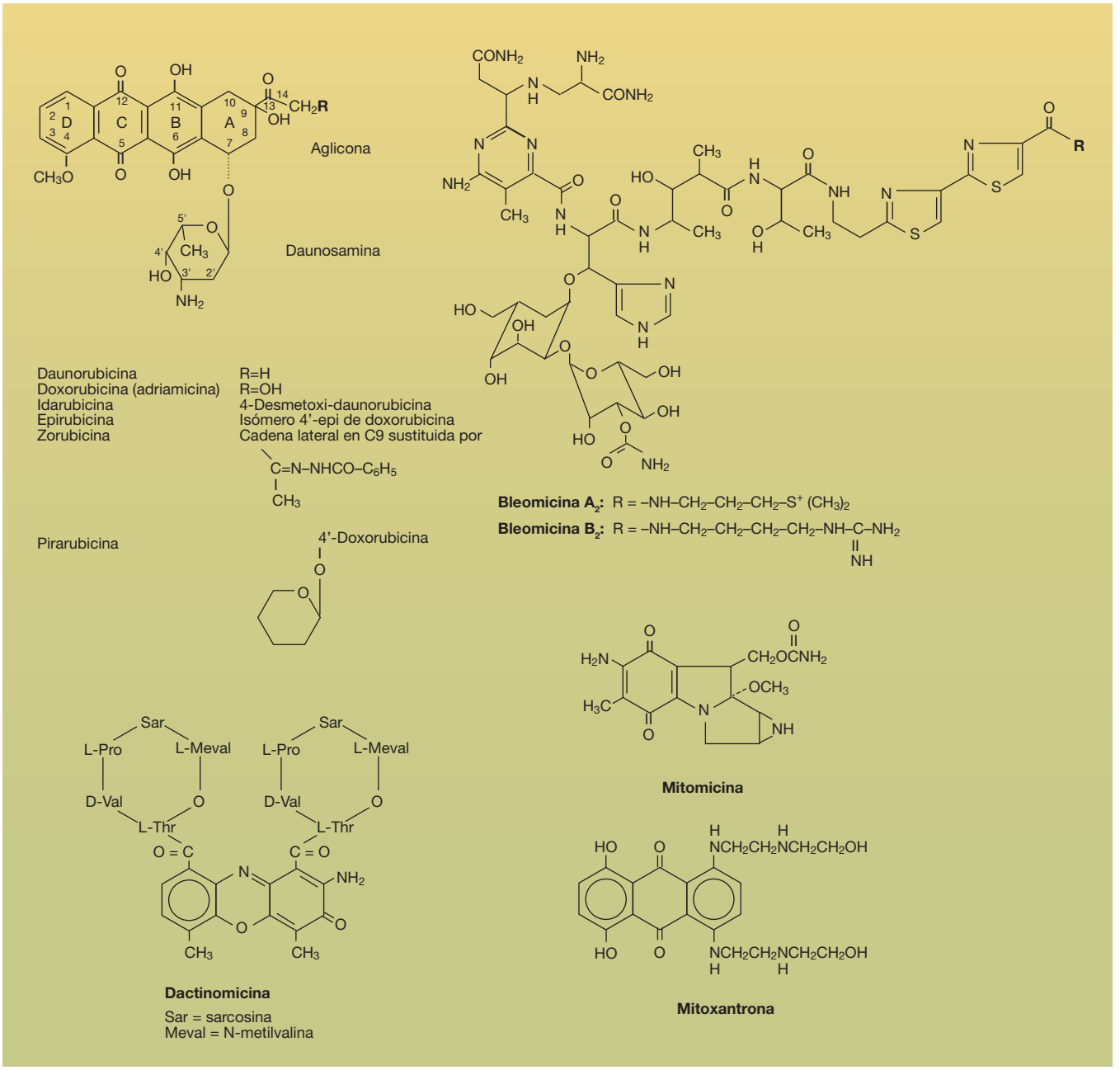


Figura 59-16. Estructura de antibióticos con actividad antineoplásica.

el idarubicinol, atraviesan algo mejor la BHE y sus $t_{1/2}$ son de 13-26 y 38-60 h, respectivamente.

1.4. Reacciones adversas

Su toxicidad es parecida. Inicialmente aparecen náuseas y vómitos, diarrea, signos de irritación local, sobre todo si hay extravasación, estomatitis y alopecia. La mielodepresión alcanza su mayor grado durante la segunda semana, y afecta en mayor proporción a la serie blanca que a la roja o las plaquetas. Existe una sinergia o sensibilidad entre antraciclinas y radiaciones, incrementando la toxicidad en órganos aunque no hayan sido irradiados directamente.

Una toxicidad muy específica afecta el corazón, que se presenta de dos formas: *a)* la aguda producida por una dosis, con alteraciones ECG caracterizadas por cambios de la onda T y del intervalo ST, y presentación de arritmias; pueden llegar a producir también un síndrome de pericarditis-miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca congestiva, y *b)* la crónica, que depende de la acumulación de dosis sucesivas y

que afecta específicamente al miocardio: la lesión miocárdica origina una insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento con digitálico. El riesgo de cardiotoxicidad es similar para todos los compuestos; aumenta cuando la dosis total de doxorubicina y daunorubicina supera los 550 mg/m^2 y es aún mayor si se asocia radioterapia o cuando existe previamente cardiopatía, o en edades extremas (niñez y ancianidad).

El riesgo disminuye si se administran las dosis con un ritmo semanal, en infusión continua o en asociación con **desrazoxano.** Se trata de un producto quelante intracelular que impide que el Fe intervenga en la transferencia de un electrón desde la doxorubicina hasta el oxígeno molecular para generar radicales libres de oxígeno; con ello disminuye la toxicidad cardíaca sin alterar la actividad antitumoral. Se administra a la dosis de 500 mg/m^2 por cada 50 mg/m^2 de doxorubicina, por vía intravenosa 30 min antes del antibiótico. Puede provocar leucocitopenia ligera e hipotensión; su $t_{1/2}$ es de 2-4 h y se elimina por orina sin modificar el 35-50%.

La forma de antraciclinas en *liposomas* intenta focalizar el sitio de acción, restringiendo su penetración en las células cardíacas y preservándola en otros tejidos (médula ósea, hígado, bazo y ciertos tumores).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Las antraciclinas se caracterizan por su amplio espectro; con mucho, es la doxorubicina la más empleada. Su actividad es máxima en leucemias aguda linfocítica y no linfocítica, cáncer de mama, pulmón (células pequeñas), linfomas, mieloma, neuroblastoma, sarcomas de hueso y tejido blando, timoma y tumor de Wilms. Es de segunda fila en el cáncer de ovario y de testículo, y tiene una actividad marginal en cáncer de vejiga, estómago, cabeza y cuello, tiroides, próstata y pulmón (células no pequeñas). La epirubicina no presenta ventajas sobre la doxorubicina a dosis equimielotóxicas. La daunorubicina se reserva para la leucemia aguda.

La doxorubicina se administra a la dosis de 60-75 mg/m^2 en forma de bolo o de infusión a lo largo de 2-4 días, repitiendo cada 3-4 semanas; en la forma de liposomas, 40 mg/m^2 cada 2 semanas;existen también otras pautas. La daunorubicina se administra a la dosis de inducción de 45 mg/m^2/día durante 3 días; la epirubicina, 90-120 mg/m^2 en forma de bolo, repetido cada 3-4 semanas. La idarubicina (leucemia no linfocítica aguda), 12 mg/m^2/día durante 3 días como dosis de inducción.

1.6. Resistencia a las antraciclinas

Son abundantes los casos en los que, en el curso del tratamiento, surgen resistencias de carácter múltiple que afectan también a otros antineoplásicos: dactinomicina, gramicidina D, podofilotoxinas, puromicina, placlitaxel y alcaloides de la *Vinca*. En muchos de ellos se demuestra la inducción de proteína transportadora P170 (PGP, producida por el gen *mdr-1*) en las células resistentes (v. apartado I, 4). Es posible que contribuyan a provocar este tipo de resistencia otras proteínas (P150, P190, MPR o *multidrug resistance protein,* etc.), cuyo papel no se conoce bien todavía. En ocasiones, la resistencia se debe a modificaciones o anomalías en la topo II, en los mecanismos de destoxicación relacionados con el glutatión. Pueden coincidir varios de estos mecanismos.

Se intenta frenar o revertir el desarrollo de resistencia múltiple mediante fármacos que interfieran en algunos de los mecanismos implicados; quizás el más frecuente sea el relacionado con la PGP. Para ello se han ensayado anticuerpos anti-PGP, verapamilo, ciclosporina y un derivado suyo no inmunodepresor (PSC833), tamoxifeno, cefoperazona y trifluoperazina. Los resultados son esperanzadores aunque muy variables, y la **ciclosporina** (v. cap. 24) se considera la más eficaz por el momento; para estos efectos, la dosis es de 10-18 mg/kg/día en infusión intravenosa durante 3 días o más.

2. Bleomicinas

2.1. Características químicas

Forman una familia de glucopéptidos con un peso molecular de 1,5 kD, sintetizados por el hongo *Streptomyces verticillis;* el preparado clínico es una mezcla de bleomicina A_2 y B_2. Aunque el producto nativo de *Streptomyces* contiene Cu^{2+} fijado a la bleomicina en forma de complejo coordinado, las formas activas contienen Fe^{2+} for- mando el complejo mediante unión a una serie de N que se encuentran en una porción de la molécula (fig. 59-16).

2.2. Mecanismo de acción

La acción fundamental es producir roturas en las hebras del ADN de manera específica, y no en otras moléculas como el ARN o las proteínas. Estas roturas se manifiestan en forma de brechas, fragmentaciones y deleciones del material cromosómico.

Para ello, la bleomicina se intercala entre dos hebras de ADN; la porción amino de la molécula, que posee un tripéptido con dos anillos tiazólicos y un grupo dimetilsulfonio, se asocia a las bases guanina separándolas de su pareja la citosina; en un segundo paso, los radicales libres formados por la interacción del complejo Fe^{2+}-bleomicina rompen la hebra de ADN. Este complejo funciona como una oxidasa ferrosa, que cataliza la reducción del oxígeno molecular en radicales superóxido o hidroxilo; en este proceso, el Fe^{2+} se oxida en el Fe^{3+}, que debe ser regenerado posteriormente. Como resultado de la rotura de ADN aparecen fragmentos de ADN, nucleósidos, bases libres.

La susceptibilidad a la bleomicina es máxima cuando las células se encuentran en la fase G_2 o en mitosis, pero pueden también ser sensibles en la fase G_1; de ahí que se prefiera administrar en infusión continua para aprovechar todas las oportunidades de acción celular.

2.3. Características farmacocinéticas

Se administran por vía parenteral; en inyección intravenosa presenta una $t_{1/2\alpha}$ de 24 min y una $t_{1/2\beta}$ de 4 h; en infusión continua, la semivida es de 3-9 h. En 24 h se elimina por riñón el 45-70% en forma no metabolizada, por lo que el aclaramiento depende muy estrictamente de la función renal; cuando el

aclaramiento de creatinina es bajo, la semivida aumenta hasta las 30 h. Administrada por vía intracavitaria (intrapleural e intraperitoneal) el 45% pasa también a la circulación general.

La bleomicina puede ser inactivada en los tejidos por hidrolasas; la piel y el pulmón, sin embargo, carecen de dicha enzima, lo que puede explicar el hecho de que el fármaco presenta mayor toxicidad en estos tejidos.

2.4. Reacciones adversas

Las más frecuentes aparecen en la piel: el 50% de los pacientes que reciben dosis convencionales presentan eritema, induración, hiperqueratosis, pelado de la piel e, incluso, ulceraciones; pueden aparecer hiperpigmentación, alopecia y alteraciones de las uñas.

Menos frecuente, pero más grave, es la toxicidad pulmonar, que se manifiesta en formas de neumonitis intersticial y se convierte en fibrosis intersticial de curso progresivo hasta alcanzar una grave insuficiencia pulmonar.

La lesión se inicia en las arteriolas y las vénulas pulmonares y en el tejido alveolar, apreciándose un fuerte aumento en la síntesis de colágeno pulmonar. Las lesiones son difícilmente reversibles y los intentos de reducir el cuadro inflamatorio con antiinflamatorios no esteroideos o con esteroides no resultan demasiado eficaces. El riesgo se inicia con dosis totales próximas a las 450 U (3-5%) y aumenta progresivamente con la dosis y la edad.

A diferencia de otros antineoplásicos presenta escasa mielotoxicidad; puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, con urticaria, edema y broncoespasmo; en casos de linfomas se ha descrito una reacción aguda y grave con fuerte hiperpirexia, hipotensión e insuficiencia cardiorrespiratoria, causadas quizá por la liberación del pirógeno endógeno.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Es particularmente útil en el carcinoma de testículo, de preferencia asociada a vinblastina o a cisplatino, en la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, y en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, piel, pene, cuello uterino y vulva. Es también útil como agente esclerosante en las efusiones pleurales y epicárdicas, en el sarcoma de Kaposi, sarcomas de tejidos blandos, osteosarcoma, melanoma y otros tumores.

A pesar de una posible mayor eficacia, no es recomendable la administración intravenosa en infusión continua porque aumenta el índice de toxicidad. Se administra por vía intravenosa o intramuscular en inyecciones de 10-20 U/m^2, una o dos veces por semana, sin pasar de las 400 U. Se puede administrar en infusión intraarterial para ciertos carcinomas o de forma tópica; la dosis intrapleural es de 60 U/m^2.

3. Dactinomicina (actinomicina D)

Es un antibiótico producido por una cepa de *Streptomyces* que pertenece a una familia de cromopéptidos formados por un grupo cromóforo común, la *actinocina, y* dos cadenas laterales de pentapéptidos dispuestas cada una en forma circular y variables según la actinomicina considerada (fig. 59-16).

La actinomicina D se fija selectivamente a las moléculas del ADN, preferentemente por asociación del cromóforo fenoxazona con fracciones secuenciales desoxiguanilil-3'5'-desoxicitidina, mientras que los anillos polipeptídicos descansan en el surco menor de la doble hélice del ADN. La consecuencia funcional de este proceso es la inhibición de la síntesis de ARN dirigida por ADN, porque falla la capacidad de prolongar adecuadamente la cadena de ARN y, de forma secundaria, la inhibición de la síntesis de proteínas. Además, la dactinomicina provoca rotura de cadenas de ADN, posiblemente debida a la inhibición de la topoisomerasa II.

No se absorbe bien por vía oral, por lo que hay que administrarla por vía parenteral, en general intravenosa. El nivel plasmático baja inicialmente de forma rápida por la difusión a los tejidos, pero después lo hace lentamente, con una $t_{1/2}$ de unas 36 h. Por este motivo, no hay necesidad de administrarla durante varios días seguidos, sino una vez a la semana con una dosis suficientemente alta. Se metaboliza en escasa cantidad, siendo excretada en forma activa sobre todo por la bilis (50%) y la orina (6-30%).

Es altamente tóxica. Produce anorexia, náuseas y vómitos, irritación tisular, efectos sensibilizantes sobre la acción radioterápica en varios tejidos, alopecia, estomatitis y otras ulceraciones. De forma diferida provoca depresión de médula ósea, sobre todo de las series granulocítica y plaquetaria, que alcanza el máximo entre 7 y 14 días; es altamente inmunodepresora.

La dactinomicina es particularmente útil en el coriocarcinoma, el rabdomiosarcoma y el tumor de Wilms; también se aplica en el sarcoma de Ewing, el carcinoma testicular, el de útero, el sarcoma de Kaposi, el melanoma, el osteosarcoma y la leucemia no linfocítica aguda. La dosis habitual es de 0,25-0,6 mg/m^2/día administrados por vía intravenosa, durante 1-5 días; pueden repetirse cursos cada 3 semanas. Otra forma es 1-2 mg/m^2 cada 3 semanas.

4. Mitoxantrona

Es un producto sintético con estructura antraquinónica (fig. 59-16) y, por lo tanto, relacionado estructuralmente con los antibióticos antraciclínicos. Produce enlentecimiento en la progresión del ciclo celular, proporcional a su concentración y al tiempo de su exposición y, aunque no se la pueda considerar ciclo-específica, su máxima actividad citotóxica se produce en la fase última de la fase S. Actúa fundamentalmente sobre el ADN, provocando roturas de la hebra porque estabiliza el complejo ADN-topoisomerasa II, al igual que las antraciclinas, y porque produce radicales libres. También puede originar agregación de ADN como consecuencia de entrecruzamientos moleculares por fuerzas electrostáticas. Se han desarrollado resistencias por mecanismos múltiples, incluida la mayor capacidad para reparar el ADN. Posee también propiedades inmunodepresoras y antivíricas.

Al igual que las antraciclinas desaparece del plasma con una cinética trifásica de 3-10 min, 0,3-3 h y hasta 12 días. Se une a las proteínas plasmáticas en el 78% y tiene un altísimo volumen de distribución (2.248 L/m^2), porque se fija fuertemente a los tejidos; es excretada sobre todo por la bilis (30%) y en escasa cuantía por la orina (< 10%).

En conjunto es mejor tolerada que las antraciclinas. Su toxicidad aguda consiste en náuseas y vómitos moderados, estomatitis y aparición de pigmento verde azulado en orina y esclerótica. La diferida consiste en depresión de médula ósea, con granulocitopenia, alopecia y cardiotoxicidad.

Como monoterapia intravenosa, la mitoxantrona ha mostrado eficacia en el cáncer de mama, el linfoma no hodgkiniano, la leucemia aguda no linfoblástica y la leucemia mielógena crónica. Puede asociarse en regímenes que clásicamente llevan antraciclinas, mejorando en general la tolerancia. En combinación con la citarabina puede emplearse como tratamiento de inducción en la enfermedad hematológica maligna, en pacientes con mieloma múltiple o leucemia linfoblástica aguda; también se ha probado con ciertos resultados positivos en el cáncer de hígado y de ovario. En aplicación regional se ha administrado en efusiones malignas, por vía intraarterial en carcinoma hepático y mamario, y por vía intraperitoneal en el carcinoma de ovario.

La dosis en tumores sólidos es de 14 mg/m^2, una vez cada 3 semanas; se debe esperar a que se recupere la mielodepresión y ajustar la dosis en proporción a la depresión producida. Como monoterapia de leucemias, 12 mg/m^2/día durante 5 días; en combinación con citarabina, 12 mg/m^2/día durante 3 días. En leucemias pediátricas, 8 mg/m^2/día durante 5 días.

5. Mitomicina C

Está producida por *Streptomyces caespitosus*. Posee un grupo quinónico unido a un grupo indólico y dos grupos laterales muy lábiles, un metoxiformamido y un anillo de aziridina (fig. 59-16). En el organismo es activado, bien por reducción de la quinona o por la transformación en productos reactivos intermedios con capacidad alquilante. En consecuencia, puede actuar a través de los radicales libres formados o a través de su capacidad alquilante sobre moléculas de ADN, donde forma puentes cruzados por asociación a la posición O6 de la guanina.

Se absorbe mal por vía oral. Tras administración intravenosa desaparece del plasma en dos fases, la primera de 2-7 min y la segunda de 30-45 min; se distribuye con gran rapidez a los tejidos pero atraviesa mal la BHE. Es bastante tóxica; produce náuseas y vómitos, diarrea, irritación local si hay extravasación, y mielodepresión que aparece entre 5 y 8 días después de la administración, con trombocitopenia y leucocitopenia. Además, puede producir insuficiencia renal a la dosis de 180 mg; en ocasiones se han descrito infiltrados y fibrosis pulmonares, alopecia y estomatitis.

Su utilidad es escasa, máxime si se tiene en cuenta su toxicidad. Puede darse en ciertos carcinomas como el de pulmón de células no pequeñas, los de páncreas, cuello, colon y recto, y en el melanoma. La dosis es de 2 mg/m^2/día durante 5 días, o de 10-20 mg/m^2 una vez cada 6-8 semanas.

VIII. HORMONAS

1. Consideraciones generales

Determinadas líneas celulares presentes en algunos tejidos hormono-sensibles muestran una específica dependencia hormonal para su crecimiento y desarrollo, como es el caso de la mama, el endometrio y la próstata en relación con las hormonas gonadales. Por el contrario, otras células, como son las del tejido linfoide, son fuertemente inhibidas por los glucocorticoides. Estos hechos constituyen el fundamento de la terapia hormonal de ciertos tumores denominados hormono-dependientes.

Tanto las hormonas gonadales estrógenos, gestágenos y andrógenos, como los esteroides corticales tienen estructura esteroidea y ejercen la mayor parte de su actividad celular previa interacción con receptores específicos situados en el citoplasma (v. caps. 51 y 52). Por consiguiente, una exigencia indispensable para la acción antitumoral de estas hormonas ha de ser la existencia de los correspondientes receptores en el tejido en cuestión, pero aunque la presencia de receptores es indispensable, no es suficiente para asegurar el éxito de la terapia.

2. Hormonas y antihormonas gonadales

En los capítulos 49 y 51 se exponen ampliamente las características de los diversos productos que actualmente tienen aplicación en numerosos tumores hormonodependientes.

Los **agonistas de la GnRH** (**goserelina, buserelina,** etc.) (v. cap. 49) por su capacidad de inhibir la esteroidogénesis y la secreción de hormonas sexuales, se emplean en el cáncer de mama y en el carcinoma de próstata. En este último y para evitar las consecuencias de la estimulación inicial sobre la secreción de LH y testosterona, se asocia un antiandrógeno (ciproterona o flutamida) o un inhibidor de la síntesis de testosterona (ketoconazol), ya que los análogos de la GnRH no inhiben la secreción suprarrenal de andrógenos. En cuanto a dosis, véase el capítulo 49.

La **octreótida,** análoga de la somatostatina, se emplea en el carcinoide y vipomas (v. cap. 49).

Los **estrógenos** (p. ej., **fosfestrol**) se utilizan en el cáncer de próstata, aunque en la actualidad han sido relegados por otros tratamientos.

En el cáncer de mama con existencia de receptores estrogénicos y gestagénicos, los estrógenos han sido útiles, aunque en la actualidad están desplazados por otros citostáticos y los antiestrógenos.

Los **antiestrógenos** se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama. El concepto de antiestrógeno ha sufrido una intensa evolución, como se explica en el capítulo 51, distinguiéndose entre los moduladores del receptor estrogénico y los antagonistas propiamente dichos. Entre los primeros se emplean los trifeniletilenos **tamoxifeno** y **toremifeno,** mientras que el **raloxifeno** posee un carácter más bien preventivo. Como antagonista puro se emplea el **fulvestrant.**

Los **inhibidores de la aromatasa** (v. cap. 51) bloquean la transformación de andrógenos en estrógenos en los tejidos, con lo que complementan la inhibición de la síntesis de éstos producida por otros fármacos; de ahí que se empleen también en el cáncer de mama dependiente de estrógenos cuando se desea asegurar la supresión total de estrógenos.

Se utilizan los de naturaleza esteroidea (tipo I) como son el formestano y exemestano, y los no esteroideos (tipo II) como son el anastrozol, fadrozol y letrozol.

Los gestágenos son particularmente útiles en el cáncer de endometrio que posea receptores gestagénicos (v. cap. 51); también se han empleado en el cáncer de mama (medroxiprogesterona y megestrol).

Los andrógenos se han usado en el cáncer de mama. Más utilidad tienen los antiandrógenos (v. cap. 51) en el carcinoma de próstata, en asociación con agonistas de la GnRH por lo expuesto anteriormente. La flutamida se emplea a la dosis de 250 mg, tres veces al día; la ciproterona, a razón de 100 mg dos o tres veces al día, y la bicalutamida, en dosis de 50 mg/día.

Los inhibidores de la 5α-reductasa (v. cap. 51) complementan la supresión de la formación de 5-hidroxitestosterona en el tejido prostático, por lo que se están ensayando en el cáncer de próstata la finasterida y otros productos.

3. Glucocorticoides e inhibidores de su síntesis

Los glucocorticoides poseen la capacidad de modificar las acciones del tejido linfoide en muchas especies, incluida la humana (v. cap. 52). Esta propiedad se manifiesta de modo particular en la leucemia linfoblástica aguda, en la que provoca una fuerte y frecuente remisión de la enfermedad, pero también puede ser útil en otras leucemias agudas y crónicas, y en los linfomas. El tratamiento de base en todas estas enfermedades es la combinación de múltiples fármacos citotóxicos, entre los que con frecuencia se encuentra la prednisona.

En la leucemia linfoblástica aguda parece que hay una buena correlación entre la concentración de receptores glucocorticoides de las células leucémicas linfoblásticas y la duración de la remisión completa inicial. No se aprecia esta correlación, sin embargo, en las otras formas de leucemia y en los linfomas. La dosificación de prednisona es muy variable según la enfermedad, su estadio, su resistencia y el régimen de combinación de fármacos que se haya elegido. En cuanto a las complicaciones (inmunodepresión, infecciones, supresión de la función suprarrenal, etc.), véase el capítulo 52.

Los inhibidores de la síntesis de cortisol (mitotano) se emplean en el carcinoma inoperable adrenocortical (v. cap. 52, apartado III, 1). La aminoglutetimida inhibe además la aromatasa, por lo que también se ha empleado en el cáncer de mama.

4. Otros inhibidores de tumores hormonales

En prolactinomas se emplean los agonistas dopaminérgicos de acuerdo con las características y pautas indicadas en el capítulo 49 (apartado II, C, 4.1).

En los tumores secretores de hormona de crecimiento, tiene particular utilidad el péptido análogo de la somatostatina, octreótida (v. cap. 49, apartado III, C, 3), la cual es útil en tumores del tejido cromafín y vipomas de diverso contenido.

IX. ANTICUERPOS MONOCLONALES

La presencia de moléculas que sean específicas de células tumorales y que desempeñen un papel crítico en su proliferación y función las convierten en dianas lógicas para su neutralización mediante la aplicación de anticuerpos monoclonales. La diana consigue dirigir el anticuerpo hacia las células problema; sin embargo, la especificidad de esa diana de modo que la acción neutralizante se restrinja sólo a la célula tumoral, es relativa y ello condiciona parte de la toxicidad inherente a estos productos.

Las características y formas de preparación de este tipo de moléculas quedan descritas en el capítulo 24, apartado III, B.

1. Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se fija al receptor 2 (HER2) del factor de crecimiento epidérmico humano. En el 20-30% de los casos de cáncer de mama se observa sobreexpresión de HER2 en las células y estos tumores son los más agresivos.

El receptor HER2 forma parte de una familia de receptores transmembrana (HER1, HER2, HER3 y HER4) que poseen actividad tirosincinasa (salvo HER3), que habitualmente regulan el crecimiento y la supervivencia celular, así como la adherencia, migración, diferenciación y otras respuestas celulares (fig. 59-17). Poseen un dominio extracelular que se fija al ligando, un segmento transmembrana lipídico y el dominio intracelular con actividad tirosincinasa. El ligando endógeno, al unirse al receptor, provoca la homodimerización y heterodimerización de los receptores. A diferencia de los otros miembros de la familia, HER2 puede adoptar una conformación fija semejante a la del estado activado por el ligando. Esta dimerización puede ser inducida también por la sobreexpresión o por una mutación. Una vez activado, la cascada de la vía de señalización promueve la proliferación celular a través de la vía RAS-MARK, y la inhibición de la muerte celular a través de la vía m-TOR de la rapamicina (PI3K-AKT). En algunos casos de cáncer de mama hay claramente amplificación y sobreexpresión de HER2.

El trastuzumab posee dos sitios específicos para la enzima que se unen a la porción extramembrana de HER2 e impide la activación del dominio tirosincinasa (fig. 59-17). El resto del anticuerpo es IgG humana que posee una secuencia Fc conservada. Una vez fijado, el trastuzumab: *a)* impide la dimerización de HER2; *b)* aumenta la destrucción endocitósica del receptor; *c)* inhibe la ruptura del receptor y liberación del factor p95, y *d)* facilita el reclutamiento de células efectoras inmunes Fc-competentes y otros componentes de la citotoxicidad, provocando la muerte celular.

Su indicación exclusiva actualmente es el cáncer de mama que sobreexprese HER2, tanto temprano como me-

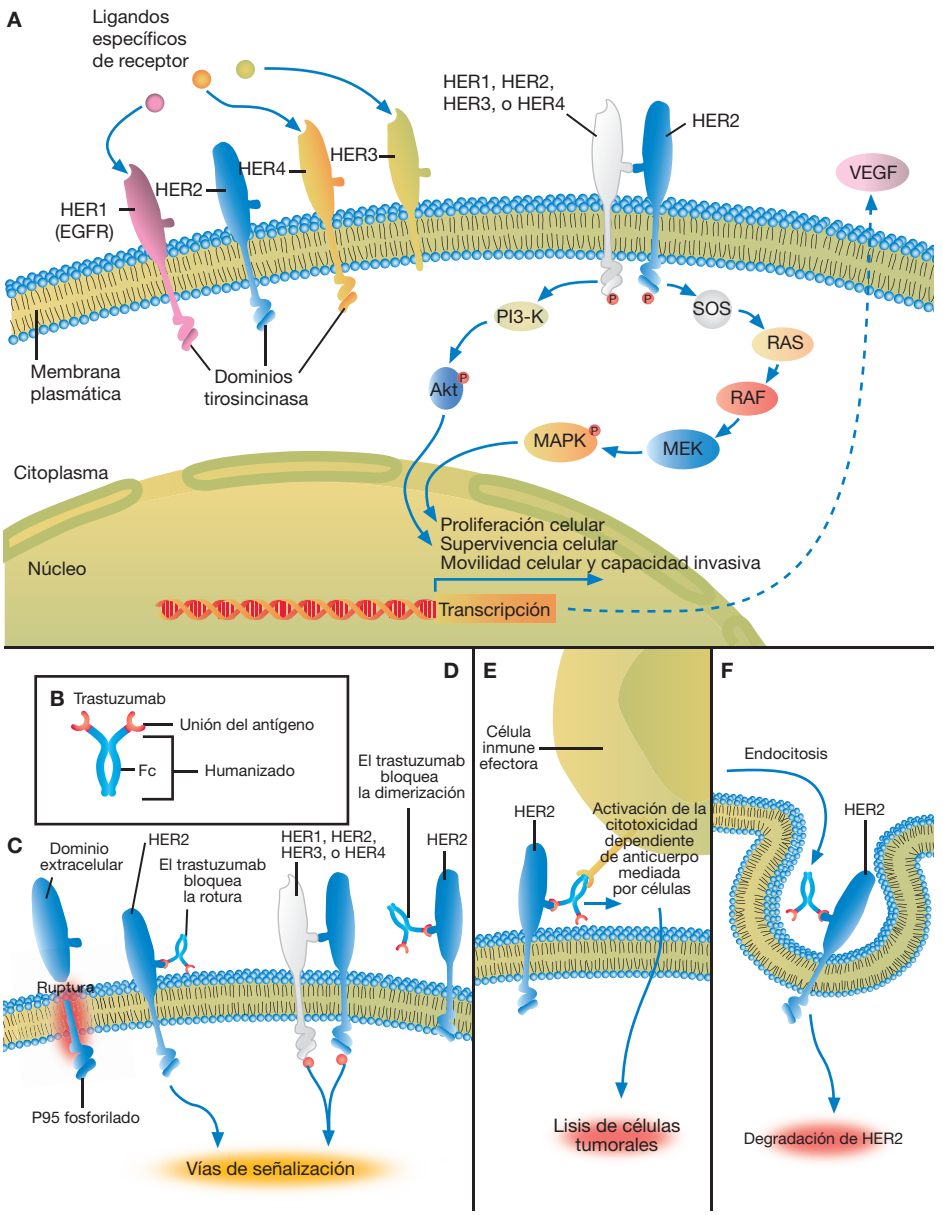


Figura 59-17. *A)* Funciones de los receptores de la familia HER. *B)* Estructura del trastuzumab. *C)* El trastuzumab evita el desprendimiento del dominio extracelular y reduce la presencia de p95. *D)* Evita la homodimerización. *E)* Recluta células efectoras responsables de la citoxicidad, lo que provoca la muerte de células tumorales. *F)* Favorece la regulación a la baja de los receptores por procesos de internalización. (Según Hudis, 2007.)

tastático. Puede emplearse junto con otros agentes quimioterapéuticos.

Se administra por vía intravenosa. Tiene una semivida de eliminación de unos 28 días. Como no atraviesa la BHE, no actúa sobre las metástasis cerebrales.

Cuando se emplea solo, no suele producir las clásicas reacciones adversas (mielodepresión, náuseas y vómitos, alopecia); puede provocar una reacción de hipersensibilidad evitable con antihistamínicos o corticoides. Puede afectar la función cardíaca reduciendo la fracción de eyección, lo que exige un seguimiento, y ciertamente aumenta la cardiotoxicidad de otros antineoplásicos.

2. Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se analiza en el capítulo 22, apartado III, 2). Se une a todas las isoformas del factor e impide que éstas se puedan unir a sus receptores, que

sólo son expresados en la superficie de las células del endotelio vascular y actúan tras activación de la tirosincinasa. El más importante es el VEGF-A. El VEGF-A ha de actuar sobre sus correspondientes receptores: VEGFR, los cuales poseen actividad tirosincinasa y se expresan en la superficie de las células endoteliales. Se conocen dos: VEGFR1 (Flt-1) y VEGFR2 (Flk-1 o KDR). El VEGF-A se une a ambos, si bien el VGFR2 es el principal mediador de las propiedades mitogénica, angiogénica y permeabilizadora vascular. El bevacizumab, al perturbar la unión del VEGF a sus receptores, dificulta su acción fundamental para desarrollar procesos de vascularización y neovascularización necesarios para el crecimiento de los tumores sólidos. La mayor parte de los efectos sobre proliferación y supervivencia de las células endoteliales se deben a la activación de VEGFR-2, incluyendo la expresión de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2 y A1).

Se administra por vía intravenosa; la semivida de eliminación inicial es de 1,4 días y la final es de 20 días. Está indicado en el cáncer de colon o de recto en combinación con 5-FU/ácido folínico, o con 5-FU/ácido folínico/irinotecán. Posee notables reacciones adversas; las más graves aunque infrecuentes son las perforaciones gastrointestinales, la hemorragia y el tromboembolismo arterial. Las más frecuentes son la astenia, diarrea, náuseas y dolor inespecífico; puede producir también hipertensión arterial, alteraciones dérmicas y moderada insuficiencia cardíaca.

3. Cetuximab

Es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El EGFR es miembro de la familia Erb de receptores; su importancia en el cáncer colorrectal estriba en que en el 60-80% de los casos hay una sobreexpresión del gen *EGFR* (fig. 59-18). En forma inactiva es un monómero pero al ser activado por su ligando EGF o por el TGF-α, forma homodímeros y heterodímeros con otro miembro de la familia de receptores Erb, se activa su propia tirosincinasa y se inicia la cascada de señalizaciones intracelulares que regulan la diferenciación, proliferación, migración celular, angiogénesis, invasión o metástasis y apoptosis. El cetuximab presenta una elevada especificidad y afinidad por el EGFR (5-10 veces superior a la del EGF o TGF-α), impide la dimerización y subsiguiente autofosforilación, y promueve la presencia de las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que sobreexpresan EGFR.

Se administra por vía intravenosa; muestra una semivida de eliminación de 70-100 h. Está indicado en el cáncer colorrectal y en el de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, en asociación con irinotecán. Se administra una vez por semana: la primera, 400 mg/m^2/semana; las restantes, 250 mg/m^2/semana. Las reacciones adversas son principalmente de hipersensibilidad; las leves-moderadas son fiebre, escalofríos, náuseas, erupciones exantemáticas y disnea; las más graves consisten en espasmo bronquial, estridor, dificultad para hablar, urticaria e hipotensión.

4. Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no glucosilada localizada en los linfocitos preB y adultos B. Este antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no hodgkinianos de células B. Muestra una eficacia del 50% en pacientes que ya han sido tratados previamente, disminuye el tumor en el 87% de los pacientes y consigue una respuesta del 95% en combinación con quimioterapia.

Se administra por vía intravenosa en un régimen de 375 mg/m^2/semana durante 4 semanas; la $t_{1/2}$ de eliminación aumenta a lo largo de las semanas hasta alcanzar las 190 h a la cuarta semana. Pueden detectarse restos del anticuerpo al cabo de varios meses. Las concentraciones sanguíneas se correlacionan de forma negativa con la carga tumoral.

Las reacciones adversas de tipo general, que se ven sobre todo en la primera infusión, son de carácter leve o moderado, reversibles. Son frecuentes las reacciones generales (fiebre, escalofríos); en menor grado, náuseas, vómitos, urticaria, en ocasiones puede ocasionar alteraciones sanguíneas (neutrocitopenia o trombocitopenia). Carece de cardiotoxicidad. Está indicado en el linfoma folicular estadío III-IV, el linfoma no hodgkiniano difuso de células B CD-20+, y en la artritis reumatoide activa grave que haya mostrado respuesta inadecuada o intolerancia a otros antirreumáticos modificadores de la respuesta (v. cap. 23).

5. Ibritumomab tiuxetan [90Y]

Es otro anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG1 kappa, específico para el antígeno CD20 de las células B. El anticuerpo está marcado con el isótopo itrio-90 [90Y], que es un emisor β puro con un alcance medio de 5 mm aproximadamente; esta propiedad le otorga capacidad para destruir las células diana y las células vecinas. Es necesario realizar un tratamiento previo con rituximab para eliminar las células B circulantes, y de eso modo el ibritumomab tiuxetan liberará su radiación a los linfomas de manera más específica. Puede afectar también a células B normales, pero esta acción es pasajera y se recupera en unos meses.

Se administra por vía intravenosa; tiene una semivida de eliminación de 28 h. Su principal indicación es el linfoma no hodgkiniano de células B CD20+, en recaída o refractario a rituximab. Las principales reacciones adversas son de carácter anafiláctico e hipersensibilidad expresada en los diversos órganos y sistemas, trombocitopenia, neutrocitopenia y aparición de infecciones. Se ha descrito la aparición de segundas neoplasias.

6. Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ que reconoce al antígeno humano CD52, una glucoproteína de

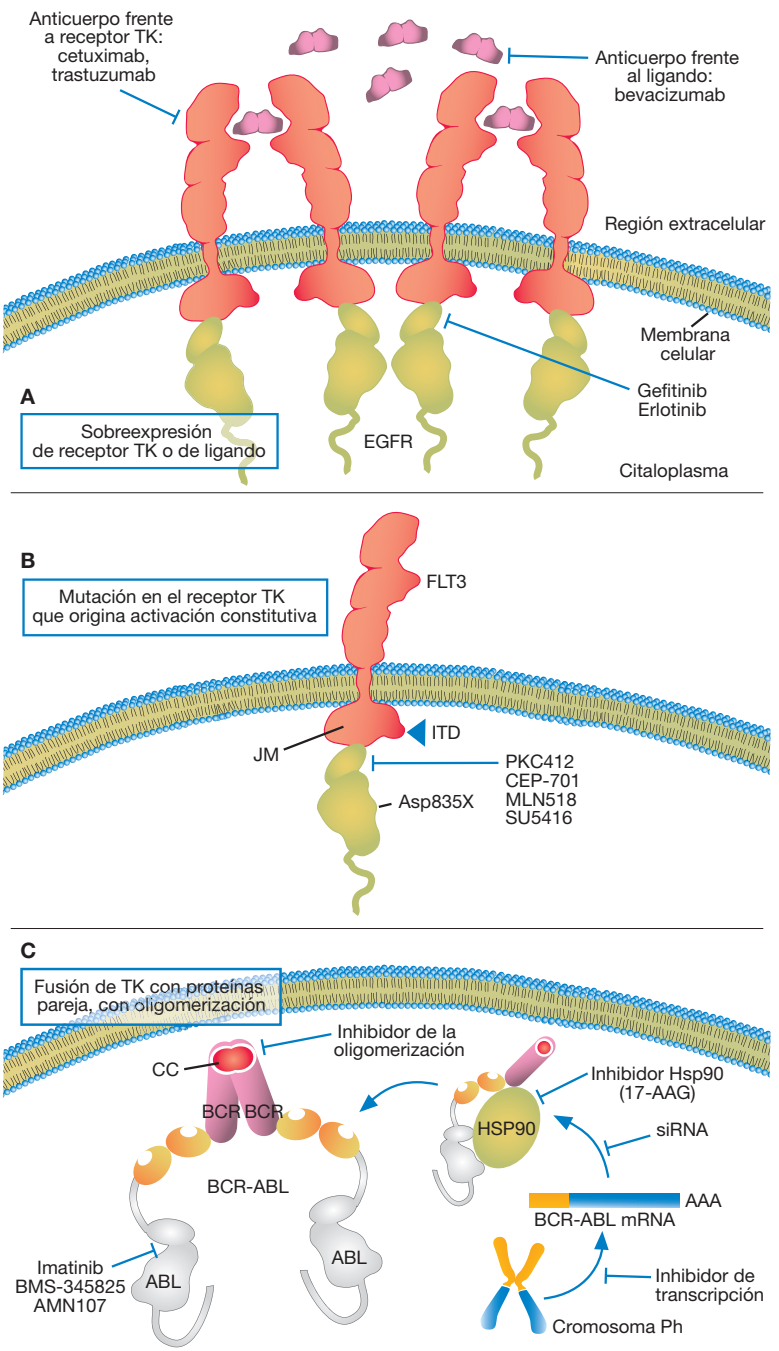


Figura 59-18. Mecanismos de desregulación de tirosincinasas (TK) y selección de dianas terapéuticas. *A)* Sobreexpresión de un receptor TK normal o de su ligando. *B)* Mutación que convierte a un receptor TK constitutivamente activo. *C)* Fusión de un receptor TK y otra molécula no receptora como consecuencia de translocaciones cromosómicas. (Según Krause y Van Etten, 2005.)

membrana que se expresa en más del 95% de todos los linfocitos T y B y monocitos, tanto normales como malignos (v. fig. 24-2) y está en casi el 100% de los casos de leucemia linfocítica crónica. Al unirse de forma selectiva a los receptores, provoca la lisis de las células por un proceso citotóxico mediado por la fijación del complemento y células dependientes de anticuerpo. No actúa sobre células madre hematopoyéticas o progenitoras.

Se administra por vía intravenosa, tres veces por semana. Los niveles pico y valle aumentan durante las primeras semanas. La linfocitosis maligna se comporta como un compartimiento dentro de la sangre

de modo que, a medida que la linfocitosis maligna mejora, este compartimiento se elimina y las concentraciones plasmáticas pico y valle aumentan. Está indicado en la leucemia linfoide crónica. Las reacciones adversas son más frecuentes en la primera semana: fiebre, rigidez, náuseas y vómitos, hipotensión, cansancio, erupción cutánea, urticaria, disnea, cefalea, prurito, diarrea. Son evitables en parte con corticoides. Pueden aparecer infecciones por herpes y neumonía, y otras infecciones oportunistas. Puede aparecer reacción hemorrágica grave e incluso pancitopenia.

X. INHIBIDORES DE CINASAS

Muchas de las vías intracelulares de señalización transmiten información selectiva que se origina extra o intracelularmente y alcanza el núcleo en donde modifican diversos procesos que tienen que ver con con la transcripción de genes, la síntesis de ADN, la proliferación celular, la diferenciación celular y la apoptosis. Elementos críticos de estas vías de señalización son las proteincinasas y las fosfatasas que regulan la actividad de las proteincinasas. El genoma humano codifica cerca de 800 especies de estas enzimas. Las proteincinasas se dividen en tres grupos (v. cap. 3): tirosincinasas que fosforilan residuos de tirosina, serina/treonina-cinasas que fosforilan residuos de serina o de treonina, y mixtas que fosforilan cualquiera de estos tres residuos. Muchas de las tirosincinasas forman parte de receptores de membrana (v. cap. 3) que son activados por un estímulo o ligando externo, mientras que otras se encuentran en el citoplasma celular, fijan el ATP y catalizan la transferencia del γ-fosfato al grupo hidroxilo presente en la tirosina de una determinada proteína citosólica que queda así fosforilada; esta proteína forma parte de una cascada propia de una determinada vía de señalización.

Dado el papel esencial de las proteincinasas en la proliferación y la muerte celular, la pérdida del control o de la regulación (disregulación) de su actividad constituye un importante elemento en la patogenia del cáncer. En efecto, la disregulación de las proteincinasas las convierte en *oncogenes* descontrolados, que muestran una actividad cinásica constitutiva dirigida, capaz de favorecer la proliferación celular.

La inhibición de la actividad de estas proteincinasas consigue controlar el crecimiento celular sin que exista destrucción indiscriminada de la célula. El principal problema, sin embargo, estriba en conseguir que la acción inhibidora de un fármaco se ejerza de modo selectivo sobre una proteincinasa concreta; de lo contrario, y dado el gran número de cinasas existentes y lo extenso de sus funciones, la inhibición farmacológica podría afectar a numerosas e importantes vías de señalización celular en diversos órganos y territorios. Además, es necesario asegurarse de que esa concreta cinasa ejerce un papel clave en la patogenia de un tumor concreto.

En la actualidad, las dianas más estudiadas desde el punto de vista del ataque farmacológico son las tirosincinasas. Desde un punto de vista técnico, es preciso distinguir entre la inhibición directa de la enzima y la inhibición indirecta que se consigue alterando el estado funcional de la proteína dentro de la cual se encuentra la región con actividad cinásica. En el primer caso, la inhibición se consigue con moléculas pequeñas, auténticas inhibidoras de la enzima en sentido estricto. En el segundo, la inhibición se consigue con biomoléculas, habitualmente anticuerpos monoclonales, que actúan neutralizando a los receptores dotados de actividad de proteincinasa, o a sus ligandos endógenos. En la sección anterior se han analizado algunos anticuerpos monoclonales; aquí se describen las moléculas pequeñas directamente inhibidoras de la enzima.

1. Imatinib y dasatinib

El **imatinib** es un derivado pirimidínico (fig. 59-19) con rasgos estructurales que consiguieron restringir su espectro frente a las tirosincinasas e incrementar sus propiedades lipofílicas. Es un potente inhibidor de: *a)* la cinasa cAbl y sus derivados activos; *b)* la cKit, y *c)* la que forma parte del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-β). La cinasa cAbl tiene un alto poder regulador en la proliferación, adhesión y apoptosis celulares. Pero cuando el gen *ABL* se fusiona con el *BCR* por translocación cromosómica balanceada, como ocurre en la leucemia mielógena crónica, el producto de fusión resultante BCR-ABL adquiere una actividad cinásica en el citosol de carácter constitutivo que pierde la capacidad de ser controlada y actúa fosforilando numerosos sustratos de varias vías de señalización y provocando la proliferación celular (fig. 59-18). El imatinib bloquea con relativa selectividad la fijación del ATP y la actividad de BCR-ABL; en consecuencia, controla el crecimiento y desarrollo de la leucemia mielocítica crónica en varias de sus etapas, por lo que se utiliza para controlar esta condición.

La cinasa Kit es expresada en un conjunto de tumores que han sufrido mutagénesis oncogénica de c-Kit, como, por ejemplo, los tumores del estroma gastrointestinal, el pulmonar de células pequeñas, el neuroblastoma y algunas formas de leucemia mielocítica aguda y linfoma no hodgkiniano. La cinasa asociada al PDGFR es expresada en la leucemia mielomonocítica crónica, gliomas, cáncer de próstata y otros tumores sólidos. Puede formar una proteína de fusión EVT6-PDFGR responsable de la aparición de una determinada forma de leucemia monocítica crónica; o bien puede formar una proteína de fusión FIP1L1-PDGFR responsable del síndrome hipereosinofílico.

Han aparecido resistencias adquiridas que se deben a mutaciones en el dominio cinasa de BCR-ABL, o de Kit o de PDGFR.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad que alcanza el 98%. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina y α-glucoproteína ácida) y es parcialmente metabolizado en un derivado N-desmetilado de la piperazina que mantiene su actividad antitumoral. La principal enzima metabolizante es la CYP3A4, por lo que su metabolismo puede

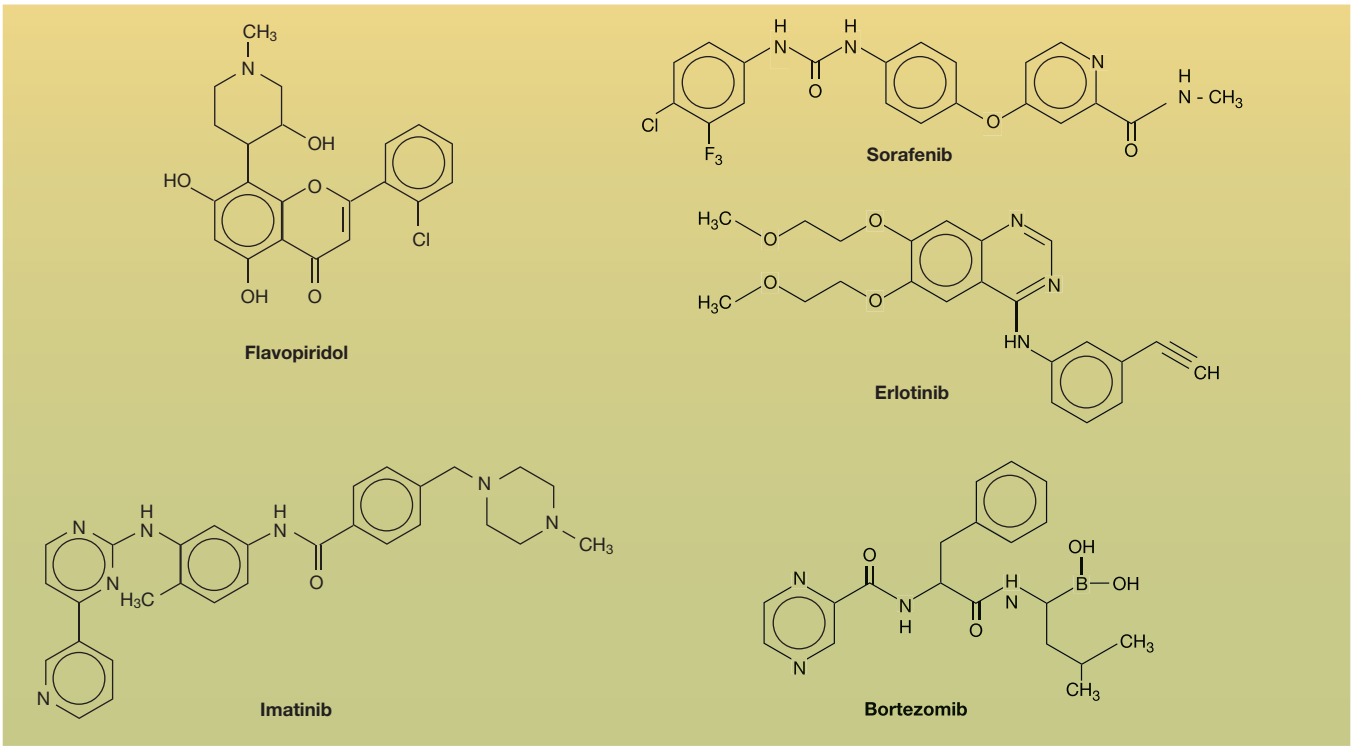


Figura 59-19. Estructura de varios inhibidores de tirosincinasas y de bortezomib.

ser inhibido por la eritromicina y el fluconazol, y activado por la rifampicina; es también metabolizado en menor grado por CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. La eliminación renal es escasa. En conjunto, el 25% de una dosis es eliminado en forma inalterada. La semivida de eliminación es de 18 h.

Las principales reacciones adversas son hematológicas (neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia), digestivas (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia), cefaleas, retención de líquidos (edema periorbital y de extremidades inferiores). En el tratamiento del tumor gástrico se han detectado hemorragias. En ocasiones eleva la bilirrubina y las transaminasas.

Se utiliza en la leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl), tanto en la fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón γ como en la fase acelerada de crisis blástica, a la dosis de 400-600 mg/día. Igualmente, en la leucemia linfoide crónica y Filadelfia positivo, en la enfermedad mieloproliferativa o síndrome mielodisplásico con reordenamiento del gen PDGFR, en el síndrome hipereosinofílico, en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables o metastásicos Kit positivos, a la dosis de 400 mg/kg, y en el dermatofibrosarcoma *protuberans*.

El **dasatinib** es otro inhibidor de tirosincinasas presentes en BCR-ABL, PDGFRβ, c-Kit y otras. Su estructura es diferente de la del imatinib. Al unirse a estas cinasas, inhibe la autofosforilación y la fosforilación de dianas subsiguientes en las vías de señalización. Las principales ventajas de este producto son su amplio espectro sobre diversas formas de BCR-ABL, incluidas las formas mutadas que se han hecho resistentes al imatinib, y su mejor tolerabilidad. Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas en un 96% y tiene una semivida de eliminación de 3-5 h. Es metabolizado por CYP3A4 en metabolitos inactivos; los habituales inhibidores y activadores de esta enzima modifican las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Sus principales reacciones adversas son hematológicas (mielosupresión en sus diversas formas), diarrea, cefalea, edemas periféricos, efusión pleural, pirexia y náuseas. Está indicado en la leucemia mielocítica crónica y la leucemia linfoide crónica Filadelfia positivo que se hayan hecho resitentes al imatinib. La dosis inicial es de 140 mg/día en dos dosis diarias, y se puede incrementar o disminuir en 20 mg/día según necesidad.

2. Erlotinib y gefitinib

El **erlotinib** es un derivado quinazolinamínico (fig. 59-19) y el **gefitinib** es un derivado quinazolínico que inhiben específicamente la tirosincinasa presente en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (fig. 59-18), que forma parte de una familia de tirosincinasas receptoriales, concretamente el EGFR tipo 1 (ErbB1 o HER1). De este modo inhiben el crecimiento tumoral de varias líneas celulares que sobreexpresan dicho receptor, si bien parece necesaria la presencia constante de los fármacos para impedir la recaída. Su principal aplicación es en el cáncer de pulmón no microcítico.

Se abosorben por vía oral con una biodisponibilidad de alrededor del 60%. Son metabolizados principalmente por CYP3A4 y, en el caso del erlotinib, también por CYP1A2 y CYP1A1. Sus metabolitos son mucho menos activos. El itraconazol inhibe el metabolismo e incrementa las concentraciones plasmáticas, mientras que los inductores de CYP3A4 los disminuyen. La semivida de eliminación es de 35-40 h. Las reacciones adversas más frecuentes son la diarrea, erupciones cutáneas, acné, prurito, sequedad de piel, náuseas, vómitos y diarrea. Se han descrito aumentos no sintomáticos de transaminasas. Pueden producir enfermedad pulmonar intersticial.

3. Sorafenib y sunitinib

El **sorafenib** (fig. 59-19) bloquea las Raf cinasas que median la proliferación, diferenciación y transformación de ciertas células tumorales, y bloquea a los receptores del VEGF (VEGFR2, VEGFR3), así como PDGFR-B, Flt3, c-Kit y p38-α, que poseen actividad tirosincinasa y están implicados en la neovascularización. El **sunitinib** inhibe también receptores PDGFR, VEGFR1, VEGRF2 y VEGFR3, c-Kit, Flt3, receptor del factor estimulante de colonias (CSFIR) y receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET).

Ambos productos se absorben por vía oral, son metabolizados principalmente por CYP3A4, y algunos de sus metabolitos (p. ej, la N-óxido piridina del sorafenib o el principal metabolito desetil del sunitinib) son activos. La semivida de eliminación del sorafenib es de 25-50 h, y las del sunitinib y su metabolito desetil son de 40-60 y 80-100 h, respectivamente. Sus principales indicaciones son: para el sorafenib el cáncer de riñón que haya fracasado con interferón α o interleucina 2; para el sunitinib el tumor del estroma gastrointestinal que haya fracasado al imatinib, y el cáncer de riñón que haya fracasado al interferón α o interleucina 2. Las reacciones adversas más comunes del sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y erupciones exantemáticas, hipertensión arterial y alteraciones digestivas. Para el sunitinib: astenia, trastornos gastrointestinales, vitíligo, trastornos del gusto, anorexia, y rara vez embolia pulmonar y trombocitopenia.

XI. OTROS ANTINEOPLÁSICOS

1. Hidroxiurea (hidroxicarbamida)

Es un análogo de la urea que posee la capacidad de inhibir selectivamente, mediante su grupo-NOH, la ribonucleótido reductasa, la enzima que transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. La enzima posee dos unidades B_1 y B_2; la B_2 es la unidad catalítica y es una proteína no hem que contiene Fe; es probable que la hidroxiurea interactúa fuertemente con el Fe, inactivando así su función. En el ciclo celular, la acción letal de la hidroxiurea es máxima durante la fase S, consiguiendo una sincronización de las células en la interfase G_1-S.

Se absorbe bien por vía oral y alcanza buenas concentraciones plasmáticas. Desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de unas 3 h. Penetra bien en el LCR y en el líquido ascítico. Se elimina principalmente por la orina, y se excreta casi en su totalidad en 24 h.

La toxicidad limitante de la hidroxiurea es la leucocitopenia que aparece en los 2-5 primeros días; puede ocasionar también anemia megaloblástica y trombocitopenia, con cierto retraso sobre la caída de leucocitos. Produce otras reacciones: alteraciones gastrointestinales, modificaciones dérmicas de diverso tipo, alopecia, estomatitis, manifestaciones neurológicas (somnolencia, cefalea y vértigo) y, a veces, modificaciones pasajeras de la función renal. Existe una toxicidad sinérgica entre hidroxiurea y radioterapia.

Su mayor eficacia se aprecia en la terapia inicial de la leucemia granulocítica crónica y, en menor grado, en la fase acelerada y en la transformación blástica de diche leucemia. También es útil en la policitemia vera, la trombocitosis esencial y el síndrome hipereosinofílico resistente a los corticoides. La dosis es de 80 mg/kg, en dosis única por vía oral cada 3 días, o de 20-30 mg/kg/día. La administración ha de mantenerse durante 6 semanas para valorar su eficacia; si el resultado es positivo, se debe continuar de modo indefinido.

2. L-asparraginasa

Es una enzima que hidroliza la asparragina en ácido aspártico y amoníaco. La L-asparragina es un aminoácido *no* esencial sintetizado por las células del organismo humano por transaminación del ácido L-aspártico; el grupo amino es aportado por la glutamina, siendo catalizada la reacción por la L-asparragina sintetasa. Esta enzima abunda en las células que, de este modo, sintetizan su propia asparragina, pero algunas células, como las leucémicas linfoblásticas agudas, carecen de asparragina sintetasa, por lo que su suministro de asparragina depende exclusivamente del medio extracelular. En tal caso, la reducción plasmática de L-asparragina provocada por la L-asparraginasa significa la interrupción del aporte del aminoácido a dichas células y su consiguiente incapacidad para sintetizar proteínas. La citotoxicidad del producto es proporcional a la inhibición de la síntesis proteica.

La L-asparraginasa se obtiene normalmente de *Escherichia coli,* aunque también son posibles otras fuentes, como *Erwinia carotavora* y *Serratia marcescens;* tiene unos 140 kD, y está compuesta por cuatro subunidades, cada una de las cuales posee un centro activo.

Se administra por vía parenteral; presenta una semivida plasmática de 14-22 h. En los pacientes que muestran hipersensibilidad al producto, el aclaramiento plasmático es mucho más rápido. Penetra con dificultad en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque muestra actividad antileucémica en ese espacio.

La L-asparraginasa produce frecuentes reacciones de manera inmediata: náuseas y vómitos, escalofríos y fiebre. Algunas reacciones adversas son consecuencia de la inhibición de la síntesis de ciertas proteínas, como la albúmina plasmática, la insulina pancreática, los factores de la coagulación (II, V, VII, VIII, IX y X), lipoproteínas séricas y la antitrombina III. Puede producir cuadros neurológicos en forma de desorientación, convulsiones y coma. Con frecuencia provoca disfunción hepática y elevación del amoníaco en el plasma; puede ocasio-

nar pancreatitis hemorrágica. Son también frecuentes las reacciones de hipersensibilidad: urticaria, broncoespasmo e hipotensión. En cambio, afecta muy poco a la médula ósea, los epitelios y las mucosas. Es particularmente útil en la leucemia linfoblástica aguda resistente a otros tratamientos, pero la duración de su efecto es bastante grave. La dosis es de 200 U/kg/día durante 28 días.

3. Anagrelida

Es una quinazolina que inhibe la formación de plaquetas de manera selectiva y dependiente de la dosis, sin afectar de forma significativa a la producción de otras células sanguíneas. Interfiere el proceso de hiperproliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea, centran su actividad en la fase tardía de maduración posmitótica. Inhibe específicamente el receptor c-mpl de la trombopoetina (v. cap. 46), el principal agente humoral determinante de la maduración de megacariocitos y formación de plaquetas. En concentraciones supraterapéuticas muestra también acción antiagregante plaquetaria.

En ayunas se absorbe bien por vía oral, es metabolizada en su totalidad por CYP1A2. Está indicada en la trombocitemia primaria; la dosis inicial es de 0,5 mg cada 12 h durante la primera semana y después se ajusta en función del recuento de plaquetas. Puede producir dolor de cabeza, palpitaciones, retención de líquidos, náuseas y diarrea; en ocasiones produce anemia, erupciones cutáneas.

4. Agentes diferenciadores

4.1. Tretinoína

La **tretinoína** es el ácido holo-*trans*-retinoico. Los ácidos retinoicos forman parte de los retinoides derivados de la vitamina A (v. cap. 58). El ácido retinoico interactúa con receptores nucleares específicos (RAR, clase II) asociados a genes cuya actividad regulan. La actividad del gen requiere la fijación del complejo «ácido retinoico-RAR» seguida de su dimerización con otro complejo receptor llamado RXR, que es el receptor del ácido 9-*cis*-retinoico. El complejo así formado desplaza a un factor represor de la diferenciación de las células promielocíticas, con lo cual las células avanzan en su proceso de diferenciación celular.

La tretinoína actúa sobre la lesión cromosómica responsable del desarrollo de la *leucemia promielocítica aguda* en un elevado número de pacientes; presentan una traslocación cromosómica, t(15;17), que implica de manera específica al gen α del RAR en el cromosoma 17. En estas células leucémicas, las concentraciones fisiológicas de ácido retinoico no son suficientes para desplazar al represor. La aplicación de tretinoína restablece esta alteración, activa el programa de diferenciación y provoca la remisión de la leucemia. Esta remisión es, sin embargo, temporal.

La tretinoína es un metabolito natural del ácido retinoico (v. cap. 58). Tras su absorción oral se obtienen niveles máximos en 1-4 h; se metaboliza totalmente y tiene una $t_{1/2}$ de 40 min. Sufre la inducción enzimática, por lo que sus niveles descienden de forma progresiva, coincidiendo a menudo con la recaída de la leucemia.

Se emplea en la leucemia promielocítica aguda, 45 mg/m^2/día durante 30 días. Puede producir leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas: piel seca, exfoliación, erupciones, queilitis; cefaleas, ligeros aumentos de transaminasas y el «síndrome del ácido retinoico» (10-25% de los pacientes) que aparece entre los 2 días y las 3 semanas tras iniciar el tratamiento: fiebre, distrés respiratorio, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/pleural e insuficiencia cardíaca; debe ser tratado con corticoides en cuanto aparece la disnea. Es muy teratógena.

La tretinoína se emplea también en el tratamiento del acné (v. cap. 72).

4.2. Bexaroteno

Es otro derivado retinoide que actúa sobre receptores RXR (en lugar de los RAR como es el caso de tretinoína). Inhibe el crecimiento de líneas celulares de origen hematopoyético y escamoso. Induce la apoptosis de linfocitos T cutáneos razón por la que está indicado en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T.

Se absorbe por vía oral, es metabolizado en el hígado por CYP3A4 y posterior glucuronidación. Su semivida terminal es de unas 7 h. La dosis recomendada es de 300 mg/m^2/día. Las reacciones adversas más frecuentes son la hiperlipidemia (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea, leucocitopenia, prurito, astenia y erupciones cutáneas; pero esta frecuencia depende en buena parte de la dosis administrada que ha de ser muy bien controlada.

4.3. Arsénico trióxido

Es un derivado trivalente de arsénico que también induce remisión y consolidación de la leucemia promielocítica en adultos. Provoca la degradación de la proteína de fusión PML/RARa en las células promielocíticas anómalas, a través de la activación de los mecanismos de apoptosis celular. Para ello parece facilitar la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, como es el peróxido de hidrógeno.

El arsénico se almacena principalmente en el hígado, riñón, corazón, pulmón, pelo y uñas. Las formas trivalentes son metiladas y excretadas por el riñón. La semivida de eliminación es de 90 h.

Se administra por vía intravenosa; como inducción se inyecta una dosis fija de de 0,15 mg/kg/día hasta obtener la remisión (máximo, 50 días). Para la consolidación se administra la misma dosis, 5 días cada semana durante 5 semanas.

Las dosis farmacológicas suelen ser bien toleradas, pero puede aparecer hiperglucemia, aumento de enzimas hepáticas, fatiga, disestesias, cefaleas. Puede provocar un cuadro parecido al del síndrome del ácido retinoico. Puede aumentar también el espacio QT del electrocardiograma, con posibilidad de que aparezcan arritmias auriculares y ventriculares.

5. Miltefosina

La miltefosina [hexadecil, 2-(N-trimetilamino) etilfosfato] inhibe diversas enzimas vinculadas a la producción de fosfolípidos y a la transducción de señales a través de membranas; entre ellas destacan la proteincinasa C, la fosfolipasa C y la fosfoinositidasa. Es activa en tumores humanos KB positivos. Su principal indicación es la lesión cutánea del cáncer de mama, con infiltración linfangítica superficial plana. La aplicación tópica diaria puede ir asociada al tratamiento sistémico con otros anticancerosos. Provoca irritación de la piel y mucosas. Si la aplicación se extiende a superficies amplias o ulceradas, se puede absorber en cantidad suficiente como para provocar trastornos gastrointestinales. Se recomienda realizar un estudio oftalmológico cada 6 meses.

6. Bortezomib

El bortezomib es un inhibidor del proteasoma (fig. 59-19). El proteasoma es un complejo enzimático de las células que, a través de su

actividad quimotripsínica, desempeña un papel fundamental en la degradación de las proteínas, en la regulación del ciclo celular y en la expresión de algunos genes. El proteasoma degrada las proteínas ubiquitinadas; de este modo regula su recambio y mantiene la homeostasis en el interior de las células, ya que la proteólisis dirigida influye sobre múltiples cascadas intracelulares de señalización. Habitualmente, el NF-κB se encuentra unido a IκB en el citosol, evitando de ese modo su transferencia al núcleo y su fijación al ADN. En respuesta a diversos factores ambientales, IκB es ubiquitinado y degradado en el proteasoma, con lo que queda liberado el NF-κB para poder actuar en el núcleo. Allí activará la síntesis de diversas moléculas de adhesión celular, activará ciclinas y otros promotores de la proliferación y supervivencia celular.

El bortezemib se fija al núcleo 20S dentro del proteasoma 26S, en donde inhibe reversiblemente la actividad quimotripsínica. En consecuencia, inhibirá la proteólisis selectiva destruyendo la homeostasis proteica, evitará la liberación y progresión de NF-κB y la activación nuclear, evitando o perturbando el crecimiento y proliferación celular, la angiogénesis, la adhesividad celular y la actividad metastatizante.

Se administra por vía intravenosa, y tiene una semivida de eliminación de 5-15 h. Es metabolizado por CYP3A4 y CYP2D6. Su indicación es el mieloma múltiple. Sus reacciones adversas son frecuentes: trombocitopenia, fatiga, neuropatía periférica, neutrocitopenia, anemia, náuseas y vómitos, diarrea, dolores de las piernas, deshidratación. La neuropatía periférica guarda relación con la dosis.

7. Mitotano

Es un fármaco relacionado con los insecticidas DDT y DDD. Lesiona selectivamente las células de la corteza suprarrenal, sean normales o neoplásicas. Se absorbe por vía oral. Se describe en el capítulo 52.

8. Talidomida y lenalidomida

Se estudian en el capítulo 24, apartado II, E por sus acciones inmunomoduladoras. Por la inhibición que producen sobre la señal del TNF-α, poseen eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple.

9. Modificadores de la respuesta biológica

9.1. Definición

Se denomina con este término al conjunto de compuestos que poseen la capacidad de modificar las interacciones entre un tumor y el organismo en que se aloja, de forma que se aprecia cierta ventaja terapéutica. La mayoría de los modificadores actuales actúan mejorando la respuesta del organismo frente al tumor; no obstante, van surgiendo sustancias capaces de interferir directamente en la regulación del crecimiento del tumor o de influir sobre el proceso de diferenciación.

Como se puede apreciar, la base celular primaria de los modificadores de la respuesta biológica difiere, en principio, de la de los compuestos antineoplásicos estudiados antes, ya que éstos suelen afectar directamente la síntesis del material nuclear, mientras que los modificadores actúan a través de una acción citotóxica sobre las células tumorales o a través de una cascada de efectos que conllevan un incremento en las defensas del organismo en que se alojan. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que la muerte celular provocada por un modificador de la respuesta biológica se deba a un mecanismo último similar al del fármaco antineoplásico. En cualquier caso, se trata de que unos y otros actúen de forma sinérgica.

En la base de esta estrategia se encuentra la idea lógica de que, junto a la realidad de la capacidad multiplicadora de una célula, coinciden en el fenómeno tumoral otros hechos que permiten su desarrollo, su implantación local y su distribución metastásica. Es decir, no basta con que la célula posea potencialidad tumoral para que se desencadene el fenómeno carcinógeno; es preciso que el organismo lo permita. En el grado en que un compuesto active o modifique los mecanismos por los que la célula tumoral pierde alguno de sus atributos distintivos (p. ej., acelerando su diferenciación) o los mecanismos por los que el organismo reconoce y reacciona contra dicha célula o dificulta su estabilización o su penetración o su capacidad migratoria, se está comportando como un modificador de la respuesta biológica.

9.2. Interferones

Su naturaleza y sus propiedades se describen en los capítulos 22, 24 y 68. Entre sus múltiples acciones biológicas, además de actividad antivírica, muestran actividad antitumoral, inmunomoduladora y diferenciadora de células. Estas acciones son compartidas por los tres tipos de interferones naturales: α, β y γ, pero se desconoce la especificidad de cada uno en términos cuantitativos. Dada la diversidad de moléculas existentes en cada familia y el creciente número de variaciones conseguidas con la tecnología de ADN recombinante, los perfiles de actividad biológica se hacen aún más diversificados.

Han alcanzado utilidad clínica el interferón α-2a y α-2b, el interferón β-1a y β-1b y el interferón γ-1b.

El mecanismo de la acción es complejo, ya que resulta difícil concretar en qué grado la actividad antitumoral de todos o de algunos de los interferones se debe sobre todo a una acción anticelular directa o a una acción estimuladora de la diferenciación celular. Por una parte, pueden estimular la producción de células NK y la producción de linfocinas aumentando la actividad inmunitaria frente al tumor; asimismo, pueden estimular la expresión de algunos receptores cuya activación repercuta en una acción antitumoral (p. ej., receptores estrogénicos, HLA). Por otra parte, en varios modelos de células normales y de células tumorales muestran una poderosa capacidad para interrumpir su proliferación reduciendo, por ejemplo, la actividad de oncogenes (c-*myc* o c-*fos*), y para acelerar su diferenciación. Además, el interferón actúa sinérgicamente con otros inductores de la diferenciación y supresores del crecimiento, lo que significa que puede servir como agente complementario de otros fármacos antitumorales.

Existen dos clases de **interferón α** recombinante clínicamente utilizables, que difieren en un aminoácido: el α-2a y el α-2b, según el tipo de gen obtenido de leucocitos humanos que se haya introducido en las cepas de *E. coli*. Con el interferón α-2a, las concentraciones máximas se obtienen a las 4 h de la administración intramuscular y a las 7 h de la subcutánea, y su semivida de eliminación es de 4-9 h. Con el interferón α-2b, la concentración máxima se alcanza 6-8 h después de la administración intramuscular o subcutánea, y su semivida de eliminación es de 6-7 h. Ambos se filtran en el glomérulo y sufren proteólisis durante la reabsorción tubular.

El interferón α-2a es recomendado por la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana por su máxima eficacia en el tratamiento de la leucemia de células tricocíticas y, en menor grado, en el sarcoma de Kaposi en el sida; se utiliza también en el melanoma maligno, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, carcinoma de vejiga, carcinoma de células renales y linfoma cutáneo de células T. Aparte, se utiliza también en la hepatitis crónica B, en la no-A no-B/C y en la trombocitemia esencial.

El interferón α-2b es recomendado en el tratamiento de la leucemia de células tricocíticas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi en el sida, *Condylomata acuminata* y en las hepatitis crónicas B y no-A no-B/C, pero su uso se amplía también a las mismas indicaciones del interferón α-2a. En los pacientes con leucemia mielógena crónica, después de 9 meses de tratamiento se aprecia una conversión citogenética con negatividad cromosómica Ph 1 en el 40% de los pacientes.

Se administran por vía subcutánea preferentemente, aunque pueden emplearse otras vías. Las dosis y pautas son muy variadas según las indicaciones para las que se destinen. Sus principales reacciones adversas son los síntomas de carácter gripal que aparecen 1-2 h después de su administración, alcanzan el máximo a las 4-8 h y duran unas 18 h, pero son bien controlables con analgésicos antipiréticos; pueden producir ligera leucocitopenia y trombocitopenia, somnolencia, parestesias, depresión, mareo y aumento de transaminasas hepáticas.

La indicación oficialmente aprobada del **interferón β** es la esclerosis múltiple, pero también puede ser útil en el sarcoma de Kaposi del sida, carcinoma de células renales, melanoma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de pulmón (células pequeñas) y hepatitis aguda no-A no-B. Por vía subcutánea su biodisponibilidad es del 50%, con un $t_{máx}$ entre minutos y horas. La dosificación es muy variable (p. ej., 8 millones de U a días alternos en la esclerosis múltiple; 90 millones de U durante 10 días en tumores). La toxicidad es similar a la del interferón α.

El **interferón γ** se recomienda en infecciones asociadas con la enfermedad granulomatosa crónica, pero también se ha utilizado en el carcinoma de ovario, o, junto con melfalán y TNF administrados por infusión, en el melanoma de una extremidad. Se administra por vía parenteral. Por vía subcutánea, la biodisponibilidad es del 90%, $t_{máx}$ de 4-7 h y $t_{1/2}$ de 6 h por vía subcutánea, 3 h por vía intramuscular y 40 min por vía intravenosa. En el cáncer de ovario la dosis es de 20 millones de U/m^2, dos veces por semana durante 3-4 meses. La toxicidad es similar a la de los demás interferones.

9.3. Interleucina-2 (IL-2)

Es llamada también **aldesleucina** o **proleucina.** La IL-2 es una glucoproteína producida y liberada en el curso del proceso inmunológico por las células T *helper* estimuladas. Es el factor regulador por excelencia de la maduración y replicación de las células T, como se explica ampliamente en el capítulo 24.

La IL-2 recombinante difiere de la natural en dos aminoácidos, pero no existen entre ellas diferencias biológicas ni farmacológicas. No se absorbe por vía oral; por vía intravenosa se distribuye por todo el organismo incluido el LCR. Se metaboliza en el riñón con una $t_{1/2}$ de 30-90 min; se excreta por filtración glomerular y secreción renal.

La FDA aprobó la utilización de la IL-2 en el carcinoma renal metastásico de adultos, pero se está ensayando también en el melanoma maligno, sarcoma de Kaposi en combinación con zidovudina en el sida y en linfomas no hodgkinianos. La dosis recomendada en el carcinoma renal es de 600.000 U/kg cada 8 h para un total de 14 dosis administradas en 5 días. Se repite la administración 9 días después.

La toxicidad es muy intensa, tanto por su frecuencia de aparición como por la variedad de órganos afectados. Dosis altas lesionan el endotelio vascular y provocan abundante y peligrosa extravasación líquida junto con migración celular. Debe suspenderse la medicación si aparece taquicardia ventricular mantenida u otras arritmias mal controladas, dolor torácico con alteraciones electrocardiográficas, tapón pericárdico, disfunción renal grave, necesidad de intubación, coma o psicosis tóxica, convulsiones incontrolables, hemorragias o perforación gastrointestinales. Pero la IL-2 provoca otros numerosos problemas menos graves: trombocitopenia, eosinofilia, linfocitosis, leucocitopenia y muy diversos síntomas y signos que indican toxicidad gastrointestinal, dermatológica, hepática, neurológica o renal.

9.4. Tasonermina

Es el TNF-α-1a el que se comporta como inmunomodulador y citostático. En la práctica antineoplásica se propone su utilización como coadyuvante del melfalán en aplicación regional para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos de las extremidades. Incrementa la actividad citotóxica de monocitos y macrófagos. Se utiliza por vía intraarterial (3-4 mg). Sus reacciones adversas de carácter general pueden confundirse con las del melfalán; provoca fiebre y escalofríos, náuseas y vómitos, arritmias, toxicidad hepática, *shock* y trombocitopenia. Las de carácter local son reacciones cutáneas, pérdida de uñas, trombosis, edema o dolor en la extremidad.

BIBLIOGRAFÍA

Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. Clin Pharmacokinet. 1986;11:223-35.
Beachy SH, Repasky EA. Using extracellular biomarkers therapeutics in cancer patients.for monitoring efficacy of therapeutics in cancer patients: an update. Cancer Immunol Immunother. 2008.
Berthold F, Hero B. Neuroblastoma. Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. Drugs. 2000;59:1261-77.
Booser DJ, Hortobagyi GN. Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. Drugs. 1994;47:223-58.
Bryson HM, Sorkin E. Cladribine. Drugs. 1993;46:872-94.
Budman DR. Vinorelbine: a third generation Vinca alkaloid. Cancer Invest. 1997;15:475-90.
Buick RN. The cellular basis of cancer chemotherapy. En: Remers WE, editor. Antineoplastic agents. Nueva York: John Wiley; 1984.
Chabner BA, Longo DL, editors. Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.

Chabner BA, Roberts TG. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. Nat Rev Cancer. 2005;5:65-72.
Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008;358:502-11.
Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin; a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. Drugs. 2000;60:895-924.
De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Biologic therapy of cancer. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.
Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/Mesna: a review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. Drugs. 1991;42:428-67.
Faulds D, Balfour JA, Chrisp P, Langtry HD. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. Drugs. 1991;41:400-49.
Figgit DP, Wiseman LR. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. Drugs. 2000;59:621-51.
Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ. The cancer chemotherapy handbook. 5.ª ed. St. Louis: Mosby; 1997.
Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. Pharmacol Rev. 1990;42:155-99.
Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity: characterising and avoiding the problem. Drugs. 1991;42:781-95.
George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 1996;14:1364-70.
Gill PS. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. J Clin Oncol. 1995;13:996-1003.
Glisson BS, Ross WE. DNA topoisomerase II: A primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy. Pharmacol Ther. 1987;32:89-106.
Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. Pharmacol Ther. 1985;28:77-102.
Gorlick R, Goker E, Trippett T, et al. Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. N Engl J Med. 1996;335:1041-8.
Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies. Oncologist. 2000;5:376-84.
Hollingshead LM, Faulds D. Idarubicin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in chemotherapy. Drugs. 1991;42:690-719.
Hudis CA. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. N Eng J Med. 2007;357:39-51.
Jordan VC. Estrogen receptor as a target for the prevention of breast cancer. J Lab Clin Med. 1999;133:408-14.
Kastan BM. Molecular determinants of sensitivity to antitumor agents. Biochim Biophys Acta. 1999;1424:R37-R42.
Kelland L. Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues. Expert Opin Investigat Drugs. 2007;16:1009-21.
Kelloff GJ, Hawk ET, Sigman CC, editors. Cancer chemoprevention. Totowa NJ: Humana Press; 2005.
Khosravi Shahi P, Fernandez Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. Cancer Invest. 2008;26:104-8.
Krause DS, Van Etten, RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Eng J Med. 2005;353:172-87.
Kraut L, Fauser AA. Anti-emetics for cancer chemotherapy-induced emesis. Potential of alternative delivery systems. Drugs. 2001;61:1553-62.
Lee CR, Faulds D. Altretamine. Drugs. 1995;49:932-53.
Liliemark J, Petersen C. Pharmacokinetic optimisation of anticancer chemotherapy. Clin Pharmacokinet. 1991;21:213-31.
Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdunger E, et al. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. Eur J Cancer. 2002;38(Supl 5):S19-S27.
Markman M. Intraperitoneal drug delivery of antineoplastics. Drugs. 2001;61:1057-65.
McGavin JK, Spencer CM. Gemtuzumab ozogamicin. Drugs. 2001;61:1317-24.
Moore EC, Hurlbert RB. The inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by hydroxyurea, guanazole and pyrazoloimidazole (IMPY). Pharmacol Ther. 1985;27:167-96.
Njar VCO, Brodie AMH. Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. Drugs. 1999;58:233-55.
Pallavicini MG. Cytosine arabinoside: molecular, pharmacokinetic and cytokinetic considerations. Pharmacol Ther. 1984;25:207-38.
Rivera F, Vega-Villegas ME, López-Brea MF. Cetuximab, its clinical use and future perspectives. Anticancer Drugs. 2008;19:99-113.
Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. Pharmacol Ther. 1991;52:35-84.
Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). N Engl J Med. 1995;332:1004-14.
Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 1994;330:691-7.
Schellens, JHM, Pronk LC, Verweij J. Emerging drug treatments for solid tumours. Drugs. 1996;51:45-72.
Schiper H, Goh CR, Wang TL. Shifting the cancer paradigm: must we kill to cure? J Clin Oncol. 1995;13:801-7.
Sedlacek HH. Kinase inhibitors in cancer therapy. A look ahead. Drugs. 2000;59:435-76.
Senderowicz AM. Cyclin-dependent kinases as targets for cancer therapy. En: Giaccone G, Schilsky R, Sondel P, editors. Cancer chemotherapy and biological response modifiers, Annual 20. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2002.
Sinha BK. Topoisomerase inhibitors. A review of their therapeutic potential in cancer. Drugs. 1995;49:11-9.
Smith MA. Retinoids in cancer therapy. J Clin Oncol. 1992;10:839-64.
Spencer CM, Goa KL. Amifostine. Drugs. 1995;50:1001-31.
Sun W, Haller DG. Recent advances in the treatment of gastric cancer. Drugs. 2001;61:1545-51.
Tobías JS. Current role of chemotherapy in head and neck cancer. Drugs. 1992;43:333-45.
Uziely B. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. J Clin Oncol. 1995;13:1777-85.
Valeriote F, Santelli G. 5-Fluorouracil (Fura). Pharmacol Ther. 1984;24:107-332.
Vesely J. Mode of action and effects of 5-azacytidine and of its derivatives in eukariotic cells. Pharmacol Ther. 1985;28:227-36.
Weis RB, Christian MC. New cisplatin analogues in development. Drugs. 1993;46:360-77.
Zalcberg JR. ZD1694 (Tomudex): a novel thymidylate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 1996;14:716-21.

SECCIÓN XI

Enfermedades infecciosas

60 Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos

61 Antibióticos β-lactámicos

62 Antibióticos aminoglucósidos

63 Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas

64 Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos

65 Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos

66 Farmacología de las infecciones por micobacterias

67 Fármacos antifúngicos

68 Farmacología de las infecciones por virus, no VIH

69 Farmacología de las infecciones por virus, VIH

70 Fármacos antiparasitarios: protozoos y helmintos

60 Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos

A. Mediavilla, J. Flórez y J.M. García-Lobo

1. Estado actual de la farmacología antiinfecciosa

A diferencia de los fármacos estudiados en los capítulos anteriores, los cuales actuaban sobre las células propias del paciente, la farmacología antiinfecciosa se caracteriza por analizar fármacos que han de actuar sobre células distintas de las del paciente, a las que se pretende eliminar en su totalidad. Se trata, pues, de una acción eminentemente etiológica, que busca la eliminación del organismo infectante sin que, en lo posible, se lesionen las células infectadas. Afortunadamente, las diferencias biológicas entre las células de los organismos infectantes y las células animales son a menudo suficientes, lo que permite actuar lesivamente sobre unas sin alterar las otras; ésta es la base de la farmacología antiinfecciosa.

Históricamente, la terapia antiinfecciosa moderna comienza con la síntesis de las sulfamidas (1936), ya que hasta entonces la quimioterapia se basaba en la acción de iones metálicos, tan nocivos para el agente infectante como para el organismo infectado. Con las sulfamidas se inicia un método de ataque específico contra la biología propia de la bacteria (v. cap. 65). Pero es con la aparición del antibiótico penicilina (1941) cuando surge la incontenible explosión de los agentes antiinfecciosos. Desde entonces, la investigación ha seguido dos caminos diferentes: *a)* modificación de moléculas a partir de los núcleos esenciales de los antibióticos originales, y *b)* síntesis de nuevas moléculas, capaces de actuar contra los agentes patógenos, no sólo bacterias, sino también hongos, virus y diversos parásitos. Mediante el primer proceso, la síntesis química introduce numerosas variaciones en las moléculas, las cuales consiguen modificar el espectro antibacteriano del antibiótico original de una manera sustancial; el ejemplo más característico es el de los derivados de las penicilinas y las cefalosporinas (v. cap. 61). Debido a ello, el término *antibiótico,* que originariamente se aplicó al compuesto antiinfeccioso producido por un microorganismo, ha perdido su significado restrictivo. Con el segundo proceso se consigue la producción de moléculas que muestran una eficacia específica, como es el caso de la isoniazida y del etambutol frente a las micobacterias (v. cap 66), diversos derivados imidazólicos frente a hongos (v. cap. 67) o diversos productos antivíricos (v. caps. 68 y 69). En este largo proceso van apareciendo nuevas moléculas que muestran una especial actividad y que originan nuevas familias, como es el caso de las oxazolidinonas (v. cap. 63) o ligeras variaciones en la estructura química de un grupo ya existente, que puede mejorar su eficacia en determinados casos de resistencias. Los nuevos lipoglucopéptidos son un ejemplo de esto (cap. 63).

La actividad de un fármaco antiinfeccioso está definida por su *espectro antibacteriano, antivírico o antifúngico;* es decir, el conjunto de agentes patógenos que resultan afectados por el antibiótico. En condiciones ideales, el fármaco deberá alcanzar en el paciente concentraciones eficaces sin causar toxicidad. En el momento actual, la inmensa mayoría de los antibióticos actúa sobre varios microorganismos, y, a su vez, numerosos microorganismos se ven afectados por varios antibióticos. Esto obliga a tener que efectuar una elección para el mejor beneficio del paciente.

De manera paralela a la de este espectacular progreso en la disponibilidad de nuevos productos, se manifiesta el problema del desarrollo de las *resistencias*. Bajo la presión selectiva de los productos antiinfecciosos se desarrollan gérmenes resistentes sobre los que, con frecuencia creciente, los antibióticos carecen de acción (v. más adelante).

Lógicamente, la aparición de resistencias introduce una distorsión en el espectro original del antibiótico y obliga a tener que valorar la sensibilidad del germen al antibiótico.

2. Actividad antiinfecciosa

Los agentes antimicrobianos se comportan de manera diversa:

a) Como *bactericidas:* producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Pertenecen a este grupo los antibióticos β-lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, polimixinas, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas.

b) Como *bacteriostáticos:* inhiben el crecimiento y la replicación bacterianos aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de las bacterias exige el concurso de las defensas del organismo infectado. Pertenecen a este grupo: tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprima.

El hecho de que un agente sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por lo tanto, de su estructura, pero contribuyen también otros

factores, tanto por parte del antibiótico como por parte del germen: concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen, tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria; por ejemplo, los β-lactámicos sólo son bactericidas en la fase de crecimiento activo de la bacteria, mientras que las polimixinas son bactericidas en cualquier fase. El concepto de bactericida o bacteriostático no es, sin embargo, algo definitivo que caracterice a un determinado antibiótico, puesto que un antibiótico bacteriostático por su mecanismo de acción puede comportarse como bactericida en determinadas condiciones favorables; esto ocurre, por ejemplo, con los macrólidos (v. cap. 64).

Es necesario atender a la denominada *relación entre farmacocinética* y *farmacodinamia,* es decir, a la relación entre actividad antibacteriana y concentración alcanzada por el antibiótico en el lugar de la infección. De acuerdo con esta relación se sugieren dos categorías de agentes antimicrobianos:

a) Antibióticos con acción dependiente de la concentración (p. ej., aminoglucósidos o quinolonas). En ellos la mayor actividad bactericida se obtiene cuando se alcanzan concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) en el lugar de la infección. Se ha demostrado que cuando la concentración del antibiótico aumenta, entre 0,25 y 64 veces por encima de la CMI, el efecto bactericida aumenta en la misma proporción. La relación entre la máxima concentración plasmática que alcance el antibiótico ($C_{máx}$) y la CMI para la bacteria responsable de la infección ($C_{máx}$/CMI) es el parámetro que mejor refleja la potencial respuesta al tratamiento. El efecto bactericida que produce este grupo de antibióticos presenta un bajo grado de saturabilidad, es decir, a mayor concentración, mayor actividad bactericida.

b) Antibióticos con acción dependiente del tiempo (p. ej., β-lactámicos, glucopéptidos). La concentración de los fármacos de este grupo en el lugar de la infección debe superar la CMI durante, al menos, la mitad del intervalo de administración. El efecto bactericida es saturable, es decir, concentraciones muy altas no aumentan la actividad antibacteriana. En este caso es la relación entre el tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CMI (t > CMI) el parámetro más útil para predecir la eficacia del tratamiento.

Como se ha indicado, un mismo antibiótico puede mostrar actividad diferente frente a diversos microorganismos; incluso, la actividad puede ser distinta frente a un mismo microorganismo localizado en áreas geográficas distintas, en relación con el grado de resistencias adquiridas. El concepto de actividad antibacteriana exige una normalización o cuantificación que se consigue mediante los métodos utilizados *in vitro* para comprobar la susceptibilidad del microorganismo en relación con el antibiótico (antibiograma y técnicas de dilución). Con estos métodos se define:

a) La CMI, que es la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación.

b) La *concentración mínima bactericida* (CMB), que es la menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación.

c) El *punto de corte* de sensibilidad, es decir, la concentración de antibiótico por debajo de la cual se considera sensible una determinada especie bacteriana.

Los valores obtenidos *in vivo* indican los grados de vulnerabilidad de las bacterias en dichas condiciones; pero estos valores no se identifican necesariamente con los obtenidos *in vitro,* ya que el tamaño del inóculo, las condiciones de vida, la existencia de sustancias endógenas, etc., hacen cambiar la respuesta del germen al antibiótico. Sin embargo, la CMI y la CMB poseen un alto valor orientativo, clasificándose la sensibilidad de un germen frente a un antibiótico en función de sus respectivas CMI. Lógicamente, es objetivo primario de la terapia conseguir una concentración tisular de antibiótico que supere las CMI, lo que no siempre se puede conseguir por varias causas: *a)* porque puede no ser fácil el acceso del antibiótico al sitio donde está ubicado el foco infeccioso; *b)* porque la CMI para un determinado germen puede ser excesivamente alta, y *c)* porque el índice terapéutico, o relación entre la concentración tóxica para el paciente y la CMI puede ser muy pequeño.

En el último supuesto, y puesto que las CMB para un mismo antibiótico varían según los gérmenes, el índice terapéutico también varía según el tipo de agente causal.

Desde un punto de vista clínico, se considera que una cepa bacteriana es *sensible* a un antibiótico cuando las infecciones causadas por ella y tratadas con las dosis habituales del antibiótico responden de forma satisfactoria. Son *resistentes* las cepas en las que es improbable un buen resultado terapéutico con las dosis máximas. Y son *moderadamente sensibles* las cepas bacterianas que exigen un incremento de la dosis habitual para conseguir su eliminación. El ejemplo de mayor interés terapéutico en la actualidad es *Streptococcus pneumoniae* y su sensibilidad a la penicilina (v. cap. 61).

Junto al factor concentración también es preciso considerar el factor *tiempo,* o duración del contacto del antibiótico con el germen. Para ello, además de la accesibilidad del antibiótico al órgano o tejido en el que se asienta la infección, se deben tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas que establecen las constantes de distribución y, sobre todo, de eliminación, lo que condiciona el ritmo de administración.

Además, es importante tener en cuenta que la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado después de la exposición del microorganismo al antibiótico. Este efecto persistente, denominado **efecto postantibiótico (PAE),** se observó poco tiempo después de la introducción de la penicilina en la actividad terapéutica, al comprobar que estafilococos expuestos a penicilina G durante 20 min y transferidos después a un medio libre de antibiótico, no recuperaban el crecimiento normal hasta pasadas 1-3 h. Este hecho ha sido demostrado posteriormente por numerosos autores para la mayor parte de los antibióticos

con diferentes especies bacterianas, constituyendo la base para la administración de antibióticos de semivida de eliminación corta con intervalos de 12 o 24 h. La persistencia de la acción antibacteriana mantenida tras la exposición al antibiótico y una vez que éste ha desaparecido del medio, parece que es mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

La duración del PAE se ha relacionado, como ocurre con la actividad antibacteriana, con la concentración que un determinado antibiótico alcanza en el lugar de la infección; aminoglucósidos y fluorquinolonas son buenos ejemplos de agentes con marcada actividad bactericida y PAE dependientes de la concentración, pero también el tiempo durante el cual el microorganismo está expuesto a la acción del antibiótico parece que es importante. En la actualidad la mayor parte de los investigadores considera que ambos parámetros, *concentración de antibiótico y tiempo de exposición,* influyen de forma similar en el PAE.

Asimismo, se ha sugerido que cuando se administran asociaciones de antibióticos, el PAE resultante podría ser la suma del producido por cada uno de los antibióticos cuando se administran por separado y que las bacterias previamente tratadas con concentraciones suprainhibitorias de antibióticos, mientras se encuentran en la fase de PAE, son muy sensibles a concentraciones subinhibitorias (sub-MIC) de agentes antibacterianos. Estas concentraciones subinhibitorias, en estas circunstancias, no sólo podrían retrasar el crecimiento bacteriano, sino también ejercer una acción bactericida. Sin embargo, también se ha comprobado en *E. coli* y *K. pneumoniae* una disminución en la actividad bactericida de β-lactámicos, aminoglucósidos o quinolonas mientras dichas bacterias se encontraban en fase de PAE provocada por rifampicina.

La duración del PAE *in vivo* puede ser modificada por varios factores: tamaño del inóculo, pH, tiempo de exposición al antibiótico, concentración de antibiótico alcanzada en el sitio de la infección, medio en el que se encuentra el antibiótico, etc. El mecanismo por el que se produce este efecto no se conoce bien en la actualidad, aunque en el caso de la eritromicina, las tetraciclinas o el cloranfenicol se ha sugerido que podría reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se libere de su unión al ribosoma y difunda al espacio extracelular. En el caso de los β-lactámicos que se unen a proteínas, muchas de las cuales son enzimas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana, el PAE podría reflejar el tiempo requerido por la bacteria para sintetizar nuevas enzimas. En la tabla 60-1 se indican algunos antibióticos y sus correspondientes PAE sobre diferentes especies bacterianas.

3. Mecanismo de acción

A lo largo de los sucesivos capítulos se detallan los mecanismos bioquímicos por los que los antibióticos alteran la biología de los microorganismos. Se pueden resumir en los siguientes:

a) Inhibición de la síntesis de la pared celular, en fases diversas de la síntesis: β-lactámicos, fosfomicina, cicloserina, vancomicina, bacitracina (v. fig. 61-5).

b) Desorganización de la membrana citoplásmica, lo que conduce a la desintegración celular: polimixinas, anfotericina B y nistatina.

c) Inhibición de la síntesis de proteínas, por actuar sobre ribosomas; en la iniciación (subunidad 30 S): tetraciclinas; en la elongación (subunidad 50 S): cloranfenicol, eritromicina y lincosaminas; en ambas, con muerte bacteriana: aminoglucósidos (v. fig. 62-2).

Tabla 60-1. Duración del efecto postantibiótico *in vitro*

Antibiótico	Estafilococos	*S. pneumoniae*	*E. faecalis*	*S. pyogenes*	*P. aeruginosa*	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*E. cloacae*
1. Inhibidores de la síntesis de la pared								
Aztreonam	–	–	–	–	+	–	+	–
Cefalosporinas	+/++	++			+/++	0/+	+/++	+/++
Glucopéptidos	++	–	++	–	–	–	–	–
Imipenem	+++	+++			+++	+++	++/+++	+++
Penicilinas	++/+++	++/+++	+/++	++	–	–	–	–
2. Inhibidores de la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos								
Aminoglucósidos	++/+++	–	–		+++	+++	++	++
Fluorquinolonas	++/+++	–	+/++	–	+++	+++	+++	++/+++
Macrólidos	+++	+++	–	+++	–	–	–	–
Rifampicina	+++	–	–	–	+++	++/+++	++/+++	–
Sulfamidas	++	–	–	–	–/+	–	–/+	–
Tetraciclinas	++	–	++	–	++/+++	–	–	–
Trimetoprima	++	–	–	–	–/+	–	–/+	–

–: < 0,5 h; +: 0,5-1,5 h; ++: 1,5-3,0 h; +++: > 3 h.
Modificado de Zhanel, 1994.

d) Interferencia en la síntesis y/o el metabolismo de los ácidos nucleicos: rifampicina (ARN-polimerasa dependiente de ADN), quinolonas (ADN-girasas), metronidazol y antivíricos.

e) Antimetabolitos que bloquean la síntesis de ácido fólico: sulfamidas, sulfonas, pirimetamina y trimetoprima (v. cap. 65).

4. Resistencia bacteriana

Hay grupos bacterianos que no se ven afectados por un antibiótico, bien porque carecen del sitio de acción del antibiótico bien porque es inaccesible. Esta situación se define diciendo que la bacteria es insensible o presenta *resistencia natural*. Todos los aislamientos de esta bacteria son resistentes a ese antibiótico de forma constante.

Otras especies son susceptibles al antibiótico, pero esto no impide que, por diferentes razones, se aíslen ocasionalmente variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia del antibiótico. En este caso se habla de *resistencia adquirida*.

Los primeros casos de resistencia adquirida se detectaron poco tiempo después de iniciarse el empleo de las sulfamidas y los antibióticos. Su aparición es una consecuencia de la capacidad de las bacterias, como todos los seres vivos, de evolucionar y adaptarse al medio en que habitan. Desde la aparición de las primeras cepas resistentes, la introducción de nuevos antibióticos se corresponde con la aparición de bacterias capaces de resistir a ese antibiótico. La aparición de cepas resistentes puede ocurrir localmente en una determinada especie y en una situación geográfica. Sin embargo, la capacidad bacteriana para compartir su información genética acaba diseminando la resistencia a otros géneros y la movilidad actual de la población se encarga de diseminar por el planeta las cepas resistentes.

En la actualidad, la incidencia de cepas resistentes en algunas especies bacterianas es tan alta que frecuentemente conlleva graves problemas de tratamiento. Los datos sobre resistencias, variables en los diferentes países pero alarmantes en todo el mundo, son motivo de preocupación para las autoridades sanitarias, puesto que, aunque este problema es especialmente grave en el medio hospitalario, las bacterias resistentes son ubicuas y se encuentran tanto en portadores sanos como en bacterias ambientales que pueden constituir reservorios de bacterias resistentes.

Hay pocas dudas de que la principal causa de este problema haya sido el abuso de los antibióticos en la práctica médica y en otros sectores, como por ejemplo la ganadería, donde los antibióticos se han usado de forma masiva como aditivo en los piensos. Datos publicados recientemente indican que más de un 50% de los antibióticos usados en medicina y más del 80% de los usados en veterinaria, son al menos cuestionables.

4.1. Origen de la resistencia

Una mutación que confiere resistencia implica necesariamente un cambio genético en la bacteria. Se denomina *gen de resistencia* a aquel que posee la nueva capacidad de conferir resistencia a un antibiótico a la bacteria que lo posee.

Existen básicamente dos mecanismos para explicar la aparición de un gen de resistencia a un antibiótico:

a) Un gen de resistencia puede aparecer por *mutación* de un gen bacteriano que posee una actividad diferente. Por ejemplo, un gen que codifica para una acetilasa puede producir por mutación una proteína con especificidad alterada que es capaz de acetilar el cloranfenicol. La bacteria que posee ese gen mutado será resistente al cloranfenicol. El gen pasará a ser un gen de resistencia a cloranfenicol y su producto una cloranfenicol acetiltransferasa.

b) Otro posible origen de los genes de resistencia a antibióticos son las propias *bacterias productoras de antibióticos*. No se debe olvidar que antibióticos como la estreptomicina son producidos por bacterias del género *Streptomyces* y que estas bacterias son bacterias del suelo, naturalmente resistentes a los antibióticos que ellas mismas producen. Los estreptomicetos coexisten en el suelo con otras especies a las que han podido transferir sus genes de resistencia, lo que les ha permitido sobrevivir en presencia de antibióticos naturales, de ahí que los genes de resistencia puedan diseminarse a cualquier otra bacteria.

La *mutación* y la *movilidad de la información genética* en bacterias son mecanismos clave en la *aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos*.

Las mutaciones son cambios en la secuencia de nucleótidos que ocurren naturalmente por fallos de las polimerasas o por efecto de agentes como mutágenos químicos o la luz ultravioleta a la que las bacterias están frecuentemente expuestas. Un cambio en el ácido desoxirribonucleico (ADN) puede producir una alteración en la secuencia de aminoácidos de una proteína que, como se ha explicado, puede modificar la actividad de esa proteína. Las mutaciones pueden ocurrir en regiones no codificantes sino reguladoras, como los promotores, que promueven y regulan la transcripción de los genes. Estas mutaciones pueden producir la síntesis de una cantidad inusualmente alta o baja de una enzima, lo que también puede resultar en un fenotipo de resistencia.

Se acepta habitualmente que las mutaciones ocurren al azar sin estar favorecidas por la existencia de un antibiótico. El papel del antibiótico es seleccionar las mutaciones al constituir una fuerza selectiva que sólo favorece a los mutantes resistentes al antibiótico. Por lo tanto, en sentido estricto, el uso de los antibióticos no ha determinado la aparición de mutantes resistentes, sino que los ha seleccionado y ha producido su éxito evolutivo.

En algunos casos, una sola mutación es suficiente para la aparición del fenotipo resistente de alto nivel, como es el caso de la resistencia ribosómica a la estreptomicina; en otros casos, la aparición del fenotipo resistente requiere la aparición de mutaciones sucesivas, como ocurre con la resistencia a las nuevas penicilinas, por acumulación de mutaciones en un gen de resistencia inicial o en una serie de genes

diferentes. Un mecanismo habitual es que los genes de resistencia más primitivos sirvan de sustrato para la aparición por mutación de nuevos genes que confieren resistencia a nuevos antibióticos desarrollados a partir del antibiótico original. Esto es particularmente notable en el caso de las β-lactamasas (v. cap. 61).

En ocasiones puede observarse un tipo de resistencia fenotípica, ligada o no a cambios genéticos. Esto da lugar, por ejemplo, a un tipo de bacterias llamadas persistentes. La característica principal de estas variantes resistentes es que son transitorias. Cuando una bacteria persistente se recupera y crece en ausencia de antibióticos recupera su susceptibilidad. Se trata de cambios fenotípicos adaptativos, aunque puedan existir genes que intervienen en este proceso.

4.2. Movilidad de los genes de resistencia

Tenemos que suponer que los genes de resistencia a antibióticos originalmente se encuentran localizados en el cromosoma bacteriano. Esto continúa siendo cierto para determinados genes de resistencia, como es el caso de la resistencia a ácido nalidíxico o a rifampicina, y para todos los antibióticos en especies como *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, una característica habitual de muchos genes de resistencia es su localización en elementos extracromosómicos autónomos que se denominan *plásmidos,* y específicamente plásmidos R. Los plásmidos tienen habitualmente la capacidad de transferirse de una bacteria a otra por el proceso de la **conjugación bacteriana.** La conjugación es posible entre bacterias de diferentes géneros e incluso de diferente carácter Gram (conjugación inter-Gram). Los plásmidos son un mecanismo general de transferencia genética cuya existencia se demostró en bacterias de la era preantibiótica, que los albergaban tan frecuentemente como las bacterias actuales. Por lo tanto, los plásmidos han servido simplemente de vehículo para la diseminación de los genes de resistencia. Pero la capacidad de conjugación no es exclusiva de los plásmidos; existe una familia de elementos genéticos en los cromosomas bacterianos, como son las islas de patogenidad, los trasposones conjugativos, etc., que son capaces de transmitirse por conjugación y colaborar con los plásmidos en la diseminación de los genes de resistencia a antibióticos.

Una cuestión importante es determinar cómo los genes de resistencia han «desembarcado» en plásmidos desde su posición cromosómica original. El principal mecanismo para este proceso lo han proporcionado los *trasposones* o elementos trasponibles. Un trasposón es un elemento genético presente en la mayoría de las bacterias (si no en todas), capaz de moverse de una posición a otra del cromosoma o de un cromosoma a un plásmido dentro de una misma bacteria. Los trasposones inicialmente no poseen genes de resistencia, pero no es difícil explicar la incorporación de uno o varios genes de resistencia en un trasposón. En las bacterias actuales encontramos trasposones que contienen uno o varios genes de resistencia, en innumerables combinaciones, tanto en plásmidos como en el cromosoma.

Otro tipo de elemento genético que se asocia frecuentemente a los genes de resistencia son los *integrones*. Se denomina integrón a un elemento genético especializado en la asociación de genes de resistencia en una especie de operón que optimiza su expresión y, por tanto, la de la resistencia a antibióticos. Los integrones de resistencia en enterobacterias pueden contener hasta 8-10 genes de resistencia organizados en un solo integrón.

4.3. Mecanismos generales de resistencia a antibióticos

El número de genes de resistencia a antibióticos identificados hasta la fecha es inmenso, pero los mecanismos mediante los cuales producen resistencia se pueden agrupar en unos pocos mecanismos generales:

a) Bloqueo del transporte del antibiótico. Se consigue resistencia a la fosfomicina por pérdida del sistema de transporte del glicerol-fosfato, que es el que usa la fosfomicina para alcanzar el interior de la bacteria.

b) Modificación enzimática del antibiótico. Es el mecanismo responsable de resistencias bacterianas más frecuente. El cloranfenicol, por ejemplo, se inactiva por acetilación catalizada por una cloranfenicol acetiltransferasa; las β-lactamasas producen la apertura, por hidrólisis, del anillo β-lactámico originando resistencias en diferentes especies bacterianas que pueden afectar a uno o varios β-lactámicos.

c) Expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo. La tetraciclina se expulsa de forma activa del interior de las bacterias resistentes.

d) Modificación del blanco o sitio de acción del antibiótico. La metilación del ARN23S en una posición específica confiere resistencia a los macrólidos que no pueden fijarse al ribosoma y producir su efecto inhibitorio. Entre los β-lactámicos, la modificación de las proteínas fijadoras de proteínas (PBP) es causa de resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*.

e) Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibitorio (bypass). La resistencia a trimetoprima se consigue produciendo una dihidrofolato reductasa nueva que deja sin efecto la inhibición de la dihidrofolato reductasa normal de la bacteria.

Puede ocurrir que un mismo gen confiera resistencia a varios antibióticos del mismo grupo (un gen *bla* produce una β-lactamasa que inactiva varios antibióticos β-lactámicos) o a varios antibióticos diferentes (genes *mar* que producen resistencia a varios antibióticos por alteración del transporte). En estos casos hablamos de resistencias cruzadas. No hay que confundir esta situación con otra en que se observa resistencia a varios antibióticos por acumulación de varios genes de resistencia diferentes. En estos casos hablamos de resistencia múltiple o multirresistencia. Tampoco es extraño que en una misma bacteria concurran simultáneamente dos mecanismos diferentes de resistencia al mismo antibiótico produciendo CMI muy elevadas. La resistencia a fosfomicina se consigue por bloqueo del transporte o por inactivación del antibiótico. En ambos casos, la CMI de las cepas resistentes es del orden de 0,1 mg/mL. Cuando en una bacteria concurren

los dos mecanismos de resistencia a fosfomicina, la CMI puede ser mayor de 5 mg/mL.

4.4. Soluciones al problema de la resistencia

Como se esbozó al principio del tema, la resistencia en gérmenes que producen infecciones graves constituye un problema sanitario muy grave. No es extraño aislar cepas que son resistentes a todos los antibióticos generalmente en uso. Durante las últimas décadas se desarrollaron nuevos antibióticos, en general derivados de los primitivos, con actividad antibacteriana ampliada. A ello las bacterias han respondido generando nuevas versiones de los genes de resistencia. Si se tiene en cuenta que el problema de la resistencia es el resultado de la capacidad innata de las bacterias de adaptarse al medio, esto no debería extrañarnos y además permite predecir que, por muy ingeniosos que seamos diseñando nuevos antibióticos, existen pocas posibilidades de evitar la aparición de gérmenes resistentes.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia sugirió el diseño de fármacos que inhibiesen esos mecanismos (p. ej., inhibidores de enzimas inactivantes de antibióticos). Las bacterias evolucionaron produciendo nuevas enzimas inactivantes que no eran inactivadas por los inhibidores. Se continúan investigando nuevas alternativas a los antibióticos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, pero es más que probable que las bacterias acaben ganando también esta batalla. Por lo tanto, es más razonable actuar sobre el otro lado del problema, es decir, reducir la presión selectiva tan brutal que nosotros introducimos con el uso masivo de los antibióticos. Se ha de evitar el uso inapropiado y masivo de los antibióticos, procurando tener el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia y de sus bases microbiológicas y genéticas; esto debe tenerse muy en cuenta a la hora de determinar el uso de los antibióticos más apropiados en cada caso.

5. Selección del antibiótico

El aumento progresivo en el número de antibióticos disponibles implica con frecuencia mayor dificultad en su empleo, ya que exige conocer con detalle sus diversos aspectos: actividad antibacteriana, características farmacocinéticas, toxicidad, etc. No es de extrañar, por lo tanto, que en ocasiones se utilicen incorrectamente y que, como consecuencia, disminuya su eficacia terapéutica, se favorezca la aparición de resistencias bacterianas, aumente en los pacientes la incidencia de reacciones adversas, sobre todo las sobreinfecciones, y se incremente el coste de los tratamientos, al utilizar, de forma muchas veces innecesaria y al amparo de una intensa promoción, los antibióticos más recientes.

5.1. Identificación etiológica

Antes de iniciar el tratamiento con antibióticos es necesario *asegurar la etiología de la fiebre,* ya que ésta no es necesariamente signo de infección y, aunque ésta exista, puede ser de etiología no tratable con antibióticos específicos (p. ej., infecciones víricas). Una vez confirmada, se debe investigar el microorganismo responsable por los datos clínicos y, siempre que sea posible, por estudios bacteriológicos. En las infecciones graves, una vez establecido el diagnóstico de aproximación, mientras se esperan los resultados microbiológicos, se iniciará el tratamiento empírico con el antibiótico más eficaz y menos tóxico, valorando la posibilidad de utilizar una asociación de antibióticos cuando se considere necesario (v. apartado 7). Ante los resultados del estudio bacteriológico se valorará la posibilidad de cambiar el tratamiento, teniendo en cuenta que dicho cambio *sólo debe realizarse cuando la evolución clínica del paciente no sea favorable.*

Una vez identificado el germen y dado que puede ser sensible a varios antibióticos, se tendrá en cuenta su grado de sensibilidad mediante los métodos de valoración antes señalados. Se dará preferencia, en principio, a un antibiótico bactericida sobre otro bacteriostático, se preferirán antibióticos de espectro reducido, siempre que sea posible, y se tendrán en cuenta su toxicidad y el precio del preparado.

Es importante señalar que en muchos casos es imposible identificar el microorganismo responsable de la infección antes de iniciar el tratamiento, por lo que la elección del antibiótico deberá basarse en datos estadísticos que recogen los gérmenes que, con mayor probabilidad, producen infecciones en determinados grupos de población (niños, ancianos, etc.) y en órganos o aparatos concretos.

Junto a estos criterios generales, es necesario analizar todo un conjunto de factores que dependerá del paciente infectado.

5.2. Sitio de la infección

Es el factor más importante que debe tenerse en cuenta, ya que condiciona no sólo el fármaco indicado sino también la dosis y la vía de administración. Se trata, en principio, de conseguir que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección alcance como mínimo la CMI adecuada para el germen infectante. La concentración que alcanza un fármaco en un tejido determinado depende de varios factores (v. caps. 4 y 5); de todos ellos, los más importantes son la irrigación del tejido, la capacidad de difusión del fármaco en función de su liposolubilidad y su grado de ionización y la inactivación debida a la presencia de pus o fibrina. La mala irrigación de ciertos tejidos infectados es la causa de los fracasos terapéuticos en ciertas endocarditis que cursan con vegetaciones, en las infecciones óseas y en las de tejidos desvitalizados. La mala penetración de la barrera hematoencefálica (BHE) impide la utilización de muchos antibióticos que podrían ser eficaces si sólo se atendiera a la CMI. La mayoría atraviesa con dificultad la BHE; ello sucede con los β-lactámicos, los aminoglucósidos, la eritromicina, la vancomicina y la anfotericina B (v. caps. correspondientes); cuando existe meningitis, la permeabilidad aumenta y se pueden alcanzar concentraciones terapéuticas con algunos de ellos (penicilina G y cefalosporinas de tercera generación), mientras

que con otros es necesario recurrir a la administración intratecal o intraventricular (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina). Atraviesan bien la BHE el cloranfenicol, las sulfamidas, la isoniazida, la rifampicina y el cotrimoxazol. La penetración de la BHE es más fácil en el recién nacido.

Sin embargo, en ocasiones, como ocurre en las infecciones urinarias, la concentración de ciertos antibióticos en el lugar de la infección puede ser muy superior a la alcanzada en el plasma y en los tejidos, por lo que pueden ser suficientes dosis mucho más bajas que las requeridas para el tratamiento de infecciones, por la misma bacteria, pero en otra localización (aparato respiratorio, tejido óseo, etc.).

Administración de antibióticos por vía inhalatoria. La necesidad de alcanzar una concentración bactericida en el sitio de la infección y la existencia de bacterias muy resistentes a una amplia gama de antibióticos, ha hecho necesaria la administración de antibióticos por vía inhalatoria en el tratamiento de las infecciones respiratorias, recurriendo a antibióticos que tienen toxicidad elevada cuando se administran por vía parenteral. Con este método se alcanzan concentraciones suficientes en el sitio de la infección, evitando al menos parcialmente los efectos adversos asociados a concentraciones plasmáticas y titulares elevadas. El tratamiento de la neumonía nosocomial por bacterias multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanii*) constituyen en la actualidad el mejor ejemplo de esta nueva forma de tratamiento. Se dispone de datos suficientes que demuestran la buena respuesta obtenida tras la administración de aminoglucósidos y colistina en forma de aerosoles o por vía endotraqueal (v. cap. 62). Aunque las dosis necesarias no están totalmente establecidas, se han obtenido resultados favorables con dosis de 40-120 mg/ 8-12 h de gentamicina o tobramicina y de 1-6 mU diarias (divididas en tres o cuatro dosis) de colistina (1 mg = 10.000 U). En general, el tratamiento por vía inhalatoria se acompaña de tratamiento sistémico con diferentes antibacterianos.

5.3. Edad

La edad influye de varias maneras: modificando las características farmacocinéticas del producto o variando la sensibilidad del paciente frente a determinadas acciones tóxicas del antibiótico.

La función renal varía con la edad (v. cap. 4): está disminuida en el prematuro y el recién nacido, se normaliza entre los 2 y los 12 meses, y vuelve a disminuir a medida que el organismo envejece (v. cap. 8); es preciso recordar que el aclaramiento de creatinina puede estar reducido en el anciano aun cuando el nitrógeno ureico o la creatinina sérica sean normales, de ahí que en el anciano se deban vigilar los efectos adversos que son dependientes de la concentración, como las alteraciones neurológicas que producen concentraciones altas de β-lactámicos, la neutropenia de las penicilinas o la ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Es preciso tener en cuenta la escasa capacidad metabólica del recién nacido para inactivar el cloranfenicol, por lo que, si se administra a las dosis infantiles habituales, puede desencadenar el síndrome del niño gris (v. caps. 8 y 64). También en el recién nacido las sulfamidas pueden competir con la bilirrubina en su fijación a la albúmina, desplazarla y provocar hiperbilirrubinemia capaz de ocasionar ictericia nuclear (v. caps. 8 y 65). Las tetraciclinas, debido a su avidez por el tejido óseo y dentario en formación, pueden perturbar el desarrollo y el crecimiento de estas estructuras de modo irreversible; por ello se deben evitar durante el embarazo, ya que pasan la placenta, y durante la infancia (v. caps. 8 y 64).

La capacidad metabólica del hígado puede estar disminuida en el anciano, aun cuando no se objetive lesión alguna; se sabe, por ejemplo, que la hepatotoxicidad de la isoniazida aumenta con la edad.

Finalmente, la edad puede contribuir a que haya variaciones en la secreción ácida del estómago, condicionando así la absorción de los antibióticos que pueden ser inactivados en un pH ácido. Se sabe que la acidez gástrica es menor en los niños menores de 3 años y que la frecuencia de aclorhidria se eleva a partir de los 40 años; por lo tanto, y puesto que la penicilina G es inactivada por la acidez, la absorción de este antibiótico y de otros β-lactámicos por vía oral puede estar aumentada en los niños pequeños y en una proporción elevada de ancianos.

5.4. Embarazo y lactancia

Puesto que todos los antimicrobianos atraviesan la barrera placentaria en grado diverso, se debe tener en cuenta su posible acción sobre el feto. En la tabla 60-2 se resumen los principales efectos observados; en ella se puede apreciar también el alto grado de incertidumbre que existe en muchas ocasiones, ya que los efectos observados en animales no son transferibles de modo lineal a la especie humana (v. cap. 8).

Las penicilinas (con excepción de la ticarcilina), las cefalosporinas y la eritromicina no son teratógenas y pueden usarse en el embarazo. El metronidazol y la ticarcilina son teratógenos en animales, por lo que es mejor evitarlos; no se conoce la potencialidad teratógena de la rifampicina y la trimetoprima. Ya se ha indicado la acción tóxica de las tetraciclinas sobre los dientes y huesos del feto; a ello se suma la hepatotoxicidad que pueden provocar en embarazadas, sobre todo si existe insuficiencia renal previa. Teóricamente, los aminoglucósidos pueden llegar a lesionar la función auditiva del feto, pero este efecto sólo se ha comprobado en el caso de la estreptomicina administrada a madres con tuberculosis en las que el tratamiento es prolongado. En esta última patología, sin embargo, hay datos suficientes que indican que todos los fármacos de primera línea (rifampicina, etambutol, isoniazida y pirazinamida) presentan un alto índice de seguridad, aunque no se ha asociado el tratamiento con la aparición de malformaciones fetales (v. cap. 66).

Aunque todos los antimicrobianos pasan a la leche, la mayoría se encuentra en concentraciones inferiores a las del plasma materno. Puesto que el pH de la leche es más ácido que el del plasma, se concentrarán más los fármacos que se

Tabla 60-2. Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo[a]

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo[b]
Antibacterianos		
Ácido nalidíxico	Desconocida. En animales inmaduros produce artropatía. En recién nacidos, aumento de presión intracraneal	C
Aminoglucósidos	Dosis altas pueden producir ototoxicidad	D
Azitromicina	Ninguna conocida	B
Aztreonam	Ninguna conocida	B
Cefalosporinas	Ninguna conocida	B
Claritromicina	Toxicidad en animales	C
Clindamicina	No se conoce	B
Cloranfenicol	Desconocida. En el niño, «síndrome gris»	C
Cotrimoxazol	Véase trimetoprima y sulfamidas	
Dapsona	No se conoce; carcinógena en ratas y ratones; reacciones hemolíticas en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	C
Eritromicina	No se conoce	B
Espectinomicina	No se conoce	B
Fosfomicina	Ninguna conocida	B
Fluorquinolonas	Artropatía en animales	C
Imipenem-cilastatina	Tóxico en algunos animales embarazados	C
Meropenem	Ninguna conocida	B
Metenamina	No se conoce	C
Metronidazol	Ninguna conocida	B
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica en recién nacidos con déficit de G-6-PD	B
Norfloxacino	Artropatía en animales inmaduros	C
Penicilinas	Ninguna conocida	B
Penicilina + inhibidores β-lactamasas	Ninguna conocida	B
Sulfamidas	Hemólisis en recién nacidos con deficiencia de G-6-PD; aumento de riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos; teratogenia en algunos animales	C
Tetraciclinas	Decoloración y displasia dentaria, inhibición de crecimiento óseo en fetos. Toxicidad hepática y uremia en uso intravenoso (IV) a embarazadas con mala función renal o por sobredosificación	D
Timetoprima y cotrimoxazol	Teratógeno en ratas; antagonista de folatos	C
Vancomicina	Ninguna conocida	B
Antimicobacterias		
Capreomicina	No se conoce ninguna	C
Cicloserina	No se conoce	C
Dapsona	Toxicidad en animales	C
Estreptomicina	Posible lesión ototóxica en el feto	D
Etambutol	No se conoce ninguna	B
Etionamida	Teratógena en animales	C
Isoniazida	Embriocida en algunos animales	C
Pirazinamida	Se desconoce	C
Rifabutina	Ninguna conocida	B
Rifampicina	Ninguna conocida	B
Antifúngicos sistémicos		
Anfotericina B	No se conoce ninguna	B
Flucitosina	Teratógena en ratas	C
Fluconazol	Toxicidad en animales	C
Griseofulvina	Embriotóxica y teratógena en animales; carcinógena en roedores	C
Itraconazol	Toxicidad en animales	C
Ketoconazol	Teratógeno y embriotóxico en ratas	C
Miconazol	No se conoce ninguna	C
Nistatina	No se conoce	C
Terbinafina	Ninguna descrita	B
Antivíricos sistémicos		
Abacavir	Toxicidad en animales	C
Aciclovir	Ninguna conocida	B

Continúa

Tabla 60-2. Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo[a] *(cont.)*

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo[b]
Amantadina	Teratógena y embriotóxica en ratas	C
Amprenavir	Toxicidad en animales	C
Cidofovir	Efectos carcinogénicos y embriotóxicos en ratas	C
Delavirdina	Toxicidad en animales	C
Didanosina	Ninguna conocida	B
Efavirenz	Toxicidad en animales	C
Estavudina	Toxicidad en animales	C
Foscarnet	Toxicidad en animales	C
Ganciclovir	Toxicidad en animales	C
Indinavir	Toxicidad en animales	C
Interferones	Aumento del número de abortos	C
Lamivudina	Toxicidad en animales	C
Nelfinavir	Ninguna descrita	B
Nevirapina	Toxicidad en animales	C
Oseltamivir	Muy pocos datos	C
Ribavirina	Mutágena, teratógena, embrioletal en casi todas las especies y, posiblemente, carcinógena en animales	X
Ritonavir	Retraso en desarrollo, menor peso. No descrita teratogenicidad	B
Saquinavir	Ninguna conocida	B
Vidarabina	Teratógena en animales	C
Zalcitabina	Toxicidad en animales	C
Zanamivir	Ninguna descrita	B
Zidovudina	Toxicidad en animales	C
Antiparasitarios		
Albendazol	Toxicidad en animales	C
Cloroquina	Ninguna conocida a dosis recomendadas para profilaxis de malaria. A dosis altas: efectos embriotóxicos y teratógenos en animales	C
Emetina	No está establecida, pero se sabe que es cardiotóxica	C
Furazolidona	No se conoce ninguna. Hemólisis en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	C
Hidroxicloroquina	No se conoce ninguna a dosis recomendadas para profilaxis de malaria. Dosis altas: teratógeno en ratas	C
Lindano	Se absorbe por la piel. Toxicidad potencial en el sistema nervioso central (SNC) del feto	B
Mebendazol	Teratógeno y embriotóxico en ratas	C
Mefloquina	Ninguna conocida a dosis bajas (profilácticas). A dosis altas embriotoxicidad y teratogenicidad en animales	C
Metronidazol	No se conoce ninguna. Carcinógeno en ratas y ratones	B
Niclosamida	No se absorbe; se desconoce toxicidad en el feto	B
Paromomicina	Se absorbe mal, se desconoce toxicidad en el feto	B
Pentamidina	No está definida su seguridad	C
Permetrina	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Piperazina	Ninguna conocida	B
Pirantel	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Piretrinas y butóxido de piperonilo	Se absorben mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Pirimetamina	Teratógena en animales	C
Pirimetamina + sulfadoxina	Teratógena en animales; aumenta el riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos	C
Praziquantel	No se conoce ninguna	B
Primaquina	Hemólisis en déficit de G-6-PD	C
Quinacrina	No está definida su seguridad	C
Quinina	Dosis altas provocan aborto; hipoplasia del nervio acústico y sordera en el feto; se han descrito alteraciones visuales, anomalías de extremidades y viscerales	X
Suramina	Teratógena en ratones	C
Tiabendazol	No se conoce ninguna	B
Yodoquinol	No se conoce	B

[a] De Briggs, 2002 y Gilbert et al., 2006.

[b] Clasificación de la *Food and Drug Administration* (FDA): A: no riesgo. B: estudios en animales no han demostrado riesgo, pero no hay datos en mujeres o descrita toxicidad en animales pero estudios en mujeres embarazadas no los confirman (fármaco probablemente inocuo). C: toxicidad demostrada en animales, pero sin datos en mujeres embarazadas o sin datos tanto en animales como en mujeres (usar sólo si el potencial beneficio supera al potencial riesgo). D: existen datos en embarazadas que demuestran el riesgo de toxicidad para el feto. (Su uso puede aceptarse asumiendo el riesgo del tratamiento. Por ejemplo, si el tratamiento es imprescindible y no existe mejor alternativa terapéutica.) X: el riesgo del tratamiento es superior al potencial beneficio (contraindicados).

ionicen como bases, lo que ocurre con la eritromicina, el metronidazol, el cotrimoxazol, la lincomicina y la isoniazida. Pero, aunque su concentración sea baja, se debe evitar la presencia en la leche de sulfamidas y ácido nalidíxico por el riesgo de producir hemólisis en lactantes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) (v. cap. 7), de cloranfenicol en las primeras semanas del lactante y de metronidazol por el peligro de toxicidad neurológica. Las tetraciclinas presentes en la leche materna se absorben con dificultad, pues suelen estar queladas.

5.5. Función renal

El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de los antibióticos depende del grado en que éstos son excretados en forma activa por el riñón, sea por filtración, por secreción o por ambos mecanismos. El hecho de no tener en cuenta la reserva funcional renal del paciente ha sido y es origen de numerosas complicaciones asociadas a elevadas concentraciones de antibióticos; con ello no se pretende desaconsejar la utilización de un antibiótico si está indicado realmente, cuando basta con adaptar la dosis al grado de insuficiencia renal. Esto se consigue mediante la reducción de cada dosis o la prolongación del intervalo interdosis, la reducción de la dosis total diaria o una combinación de ambos, siendo este último procedimiento el más utilizado.

Puesto que la eliminación renal difiere según los antibióticos, conviene distribuirlo en función del grado de excreción.

Existen diversos nomogramas para calcular la dosis según el grado de insuficiencia renal (v. cap. 9), la mayoría de los cuales se basa en el cálculo del aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de creatinina plasmática sin considerar que ésta puede estar disminuida por déficit de producción, como ocurre en las situaciones en que existe una redución significativa de masa muscular (p. ej., pacientes caquécticos o ancianos). En las tablas 60-3 y 60-4 se exponen, a título orientativo, las dosis recomendadas para los diversos grupos de antibióticos en la insuficiencia renal grave y en situaciones que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. En cualquier caso, y especialmente para los antibióticos con toxicidad dependiente de la dosis, el ajuste de ésta debe hacerse de forma individualizada mediante la *monitorización de las concentraciones plasmáticas*, siempre que sea posible.

5.6. Función hepática

En caso de insuficiencia hepática se debe reducir la dosis de los antibióticos que se eliminan por metabolización en el hígado; tal es el caso del cloranfenicol, los macrólidos y las lincosaminas. La semivida de la rifampicina y de la isoniazida está prolongada también en los pacientes con cirrosis. Asimismo, la concentración biliar de los antibióticos que se eliminan por esta vía puede disminuir en los pacientes con enfermedad hepática o con obstrucción biliar, como es el caso de la ampicilina y la nafcilina.

Debe considerarse también la posibilidad de tener que administrar antibióticos potencialmente hepatotóxicos en pacientes con insuficiencia hepática. No existen normas definidas porque se carece de datos seguros, pero parece aconsejable prescindir en lo posible de estos fármacos, tanto más cuanto más activo sea el proceso hepático. Esto es particularmente necesario con la isoniazida, la rifampicina, las tetraciclinas, la pirazinamida, la griseofulvina, la etionamida y el ketoconazol. En las tablas 60-5 a 60-7 se exponen los datos farmacocinéticos y la dosificación de los antibióticos en la enfermedad hepática.

5.7. Peculiaridades idiosincrásicas

La existencia de peculiaridades genéticas o metabólicas influye sobre el comportamiento terapéutico o tóxico del antibiótico (v. cap. 8). Tal ocurre, por ejemplo, con los pacientes que tienen un déficit de G-6-PD, en los que pueden ocasionar hemólisis las sulfamidas, la nitrofurantoína, la furazolidona, las sulfonas, el cloranfenicol y la clorocina. En los acetiladores lentos, la isoniazida muestra mayor tendencia a producir neurotoxicidad. Por causas no bien conocidas, la administración intramuscular de antibióticos en los pacientes diabéticos presenta menor biodisponibilidad.

5.8. Obesidad

El progresivo aumento de pacientes con peso elevado en los países desarrollados y la mala respuesta terapéutica a diferentes antibióticos, ha hecho necesario valorar las causas de esta ineficacia y su relación con los potenciales cambios farmacocinéticos que se producen en este grupo de población, muy especialmente en los casos de obesidad mórbida. En diferentes estudios se ha demostrado la dificultad para ajustar las dosis necesarias, analizando si esto debe hacerse de acuerdo con el peso corporal total, el peso ideal o el peso corporal ajustado. Los resultados son hasta este momento poco concluyentes por la dificultad para reunir un número suficiente de pacientes con características similares. Sin embargo, se sabe que, en el caso de los antibióticos que como los aminoglucósidos y β-lactámicos se eliminan sin modificar por la orina, tanto el volumen de distribución como el aclaramiento están aumentados y, en consecuencia, la dosis necesaria para alcanzar la concentración adecuada, tanto en el pico ($C_{máx}$) como en el valle ($C_{mín}$), son significativamente mayores. En estos pacientes, está especialmente indicada la monitorización para el ajuste individual de la dosis.

5.9. Otros factores

Además, hay que tener en cuenta algunos factores locales que pueden impedir la adecuada respuesta al tratamiento: *a)* la existencia de pus o tejido necrótico representa una dificultad para que el antibiótico alcance la concentración suficiente en el sitio de la infección, siendo necesaria, en la mayor parte de los casos, la limpieza quirúrgica de la zona; *b)* la

Tabla 60-3. Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal

Antibiótico	$t_{1/2}$ Plasmática (h)		Dosis		Intervalo entre dosis (h)
	Normal	IR[a]	Inicial	Siguientes	
1. Reducción importante de la dosis requerida					
Amantadina	15-20	> 168	200 mg	100-200 mg	7 días
Amikacina	2	44-86	7,5 mg/kg	0,75 mg/kg	12-24
Estreptomicina	2-3	100-110	0,5 g (IM)	0,25 g	36
Flucitosina	3-6	70	28,5 mg/kg	15 mg/kg	24
Gentamicina	2	48-72	1,7 mg/kg	0,17 mg/kg	8-12
Kanamicina	3	30-80	7,5 mg/kg	0,75 mg/kg	12
Netilmicina	2,5	33	2,0 mg/kg	0,2 mg/kg	8-12
Tobramicina	2-3	56-72	2,0 mg/kg	0,17 mg/kg	8-12
Vancomicina	6	240	15 mg/kg	1,5 mg/kg	24
2. Reducción moderada de la dosis requerida					
Aciclovir	2-2,5	20	6,2 mg/kg	6,2 mg/kg	24
Azlocilina	1,0	5	45 mg/kg	45 mg/kg	12
Aztreonam	1,7-2,0	6-8,7	30 mg/kg	7,5 mg/kg	6
Carbenicilina	0,5-1,0	12,5	75 mg/kg	28 mg/kg	8
Cefalexina	1,0	5-30	15 mg/kg	2 mg/kg	12
Cefalotina	0,5	3-18	30 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Cefapirina	0,9	2,4	15 mg/kg	15 mg/kg	12
Cefazolina	1,9	32	15 mg/kg	4 mg/kg	12
Cefmenoxima	0,8	7,6	15 mg/kg	10 mg/kg	24
Cefmetazol	0,8	15	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Cefoxitina	0,7-1,0	22	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Cefradina	0,7	8-15	15 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Cefsulodina	1,9	13	30 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Ceftazidima	1,8	16-25	30 mg/kg	7,5 mg/kg	24
Ceftizoxima	1,7	25-36	30 mg/kg	7,5 mg/kg	24
Cefuroxima	1,4-1,8	20	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Fluconazol	30,0	—	200-400 mg	50-100 mg	24
Ganciclovir	2,7	29	5 mg/kg	1,25 mg/kg	24
Imipenem	0,8-1,0	3,5	15 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Moxalactam	2,2	19	25 mg/kg	7,5 mg/kg	12
Norfloxacino	4,0	8	400 mg	400 mg	24
Ofloxacino	8,0	35	400 mg	200 mg	48
Penicilina G	0,5	7-10	30.000 U/kg	10.000 U/kg	8
Teicoplanina	45,0	61	6 mg/kg	2 mg/kg	24
Ticarcilina	1-1,5	13	45 mg/kg	28 mg/kg	12
Trimetoprima (TMP)	11,0	25	2 comprimidos	1 comprimido	
Sulfametoxazol (SMX)	9,0	27	(400 mg de SMX y 80 mg de TMP)		12
3. Reducción escasa o nula de la dosis requerida					
Amoxicilina	1,0	16	30 mg/kg	15 mg/kg	12
Ampicilina	0,5-1,0	8-20	30 mg/kg	15 mg/kg	12
Anfotericina B	10-18	40	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	1-2 días
Cefixima	3,1	—	400 mg	200 mg	24
Cefoperazona	1,6-2,4	2,2	30 mg/kg	20 mg/kg	12
Cefotaxima	1,5	2,7	30 mg/kg	30 mg/kg	12
Ceftriaxona	8,0	12-15	15 mg/kg	15 mg/kg	24
Ciprofloxacino	3-5	5-10	750 mg	750 mg	24
Clindamicina	2,4	6,0	8,5 mg/kg	4,0 mg/kg	6
Cloranfenicol	2-3	3-4	10 mg/kg	10 mg/kg	6
Cloxacilina	0,5	0,8	15 mg/kg	15 mg/kg	4-6
Doxiciclina	18,5	20,9	200 mg/kg	100 mg	24
Eritromicina	1,4	5,6	7 mg/kg	7 mg/kg	6
Etambutol	4,0	8,0	15 mg/kg	5 mg/kg	24
Etionamida	2-4	7,0	0,5-1,0 g	0,5-1,0 g	24
Isoniazida	1,5	1,3-10,7	5 mg/kg	5 mg/kg	24
Ketoconazol	8,0	7,0	200 mg	200-400 mg	24

Continúa

Tabla 60-3. Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal *(cont.)*

Antibiótico	$t_{1/2}$ Plasmática (h)		Dosis		Intervalo entre dosis (h)
	Normal	IR[a]	Inicial	Siguientes	
Meticilina	0,5	4,0	30 mg/kg	30 mg/kg	4
Metronidazol	6-14	8-15	7,5 mg/kg	7,5 mg/kg	6
Mezlocilina	1,1	1,6	50 mg/kg	25 mg/kg	6
Oxacilina	0,5	2,0	15 mg/kg	15 mg/kg	4
Pefloxacino	7-10	12,0	400 mg	400 mg	12
Piperacilina	1,3-1,5	1,2-3,1	50 mg/kg	50 mg/kg	12
Rifampicina	2-3	2-5	600 mg/día	600 mg/día	24
Zidovudina	1,0	1,6	200 mg	200 mg	4
4. Antibióticos contraindicados					
Ácido nalidíxico	1,5	21			
Bacitracina	1,5	?			
Metenamina	3-6	?			
Nitrofurantoína	0,3	1,0			
Tetraciclina	8,5	57-108			

[a] Insuficiencia renal grave (Cl_{Cr} < 5,0 mL/min).

existencia de procesos obstructivos (litiasis renal o biliar) que favorecen la estasis y el crecimiento bacteriano, dificultando la llegada del antibiótico al sitio de la infección; *c)* la presencia de cuerpos extraños (material de sutura, prótesis, catéteres y sondas) que contribuyen a mantener la infección, quizá porque alteran localmente los mecanismos de defensa, y *d)* por último, hay que tener en cuenta que la presencia de microorganismos anaerobios puede reducir la actividad de algunos antibióticos (p. ej., aminoglucósidos).

6. Monitorización

De lo expuesto se desprende la conveniencia de controlar las concentraciones plasmáticas de los antibióticos que presenten mayor dificultad en su utilización. En el caso de los antibióticos, como para los restantes grupos terapéuticos, el objetivo de la monitorización es «lograr la mayor eficacia terapéutica con la menor toxicidad», cuando ambos están relacionados con la concentración de fármaco alcanzado; sin embargo, mientras que para los restantes fármacos la correcta dosificación debe basarse exclusivamente en las características del paciente, que condicionan el comportamiento cinético del fármaco en el organismo, en el caso de los antibióticos, además, hay que tener en cuenta el tipo de microorganismo responsable, su sensibilidad a los antibióticos y la localización de la infección.

La monitorización de los antibióticos, como ocurre con otros grupos terapéuticos, es necesaria: *a)* para antibióticos de índice terapéutico pequeño (aminoglucósidos y vancomicina); *b)* en pacientes en los que, a pesar de una dosificación aparentemente adecuada, la respuesta al tratamiento no es favorable; *c)* cuando existen variables por parte del paciente que puedan incidir sobre el nivel en equilibrio estacionario, incrementándose el riesgo de toxicidad (p. ej., insuficiencia renal, recién nacidos y ancianos), y *d)* en tratamientos muy prolongados con antibióticos de toxicidad potencial elevada

Es importante tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas de antibióticos deben medirse en dos muestras de sangre: la primera (concentración mínima o *valle*) debe extraerse al final del intervalo de administración, inmediatamente antes de la administración de la dosis siguiente; la segunda muestra ($C_{máx}$ o *pico*) a los 30 min de la administración de una dosis intravenosa en el caso de los aminoglucósidos y a los 60 min de la administración intravenosa de una dosis de glucopéptidos. La primera determinación debe realizarse una vez que el fármaco ha alcanzado la fase de equilibrio estacionario, lo que en el caso de los antibióticos ocurre muy rápidamente (aproximadamente a las 24 h de haber iniciado el tratamiento). El intervalo terapéutico es difícil de precisar, puesto que la concentración de antibiótico necesaria dependerá del germen responsable, de la CMI para un determinado antibiótico y de la localización de la infección; es fácil comprender que la concentración plasmática necesaria para el tratamiento de una infección urinaria con aminoglucósidos puede ser mucho más baja que si lo que se pretende tratar es una infección localizada en un tejido al que este grupo de antibióticos accede con dificultad (p. ej., una endocarditis o una osteomielitis). La concentración tóxica está, sin embargo, bastante bien establecida (para la gentamicina, por ejemplo, en el mínimo, nunca debe superar los 2 mg/L en el caso de la administración de varias dosis al día y ser inferior a 1 mg/L en la administración de una única dosis diaria (v. cap. 62), pero el fracaso terapéutico, en el caso de las infecciones, no siempre puede atribuirse a concentraciones plasmáticas insuficientes, sino a otros factores, como el desarrollo de resistencias, alteraciones en el órgano afectado que impidan la penetración del antibiótico, etcétera.

Tabla 60-4. Dosis de antibióticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (CAPD)

Antibiótico	Hemodiálisis (posdiálisis)	Diálisis peritoneal
Aciclovir	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Amikacina	5-7 mg/kg	15-20 mg/L/día
Amoxicilina	1 dosis normal	250 mg/12 h
Anfotericina B	No necesita	1 dosis para GFR < 10
Aztreonam	0,5 g	1 dosis para GFR < 10
Cefazolina	0,5-1,0 g	0,5 g/12 h
Cefepima	1 g	—
Cefotaxima y ceftizoxima	1 g	1 g/día
Cefoxitina	1 g	1 g/día
Ceftazidima	1 g	0,5-1 g/día
Ciprofloxacino	250 mg/12 h	250 mg/8 h
Claritromicina	1 dosis normal	No necesita
Clindamicina	No necesita	No necesita
Didanosina	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Eritromicina	No necesita	No necesita
Ertapenem	150 mg (si 6 h antes de diálisis)	—
Etambutol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Etionamida	No necesita	No necesita
Famciclovir	No hay datos	No hay datos
Flucitosina	1 dosis normal	0,5-1,0 g/24 h
Fluconazol	200 mg	1 dosis para GFR < 10
Foscarnet	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Ganciclovir		
Inducción: 5 mg/kg/12 h (IV)	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Mantenimiento: 5 mg/kg/24 h (IV)	0,6 mg/kg	—
Gatifloxacino	200 mg/24 h	200 mg/24 h
Gentamicina	1-2 mg/kg	3-4 mg/L/día
Imipenem	250 mg (repetir/12 h)	1 dosis para GFR < 10
Levofloxacino	500 mg (1 dosis)	Igual que en hemod.
Linezolid	600 mg/12 h	—
Meropenem	500 mg	500 mg/24 h
Metronidazol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Mezlocilina	No necesita	No necesita
Netilmicina	2 mg/kg	3-4 mg/L/día
Ofloxacino	100 mg/12 h	GFR < 10
Penicilina G	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Pirazinamida	Si diálisis 3/semana: 40 mg/kg 24 h antes de diálisis	—
Piperacilina	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Teicoplanina	1 dosis normal para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Ticarcilina	3 g si GFR < 10	3 g/12 h
Trimetoprima	1 dosis normal	1 dosis/24 h
Valaciclovir	1 dosis para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Vancomicina	1 g/semana	1 g/semana
Zidovudina	100 mg	1 dosis para GFR < 10

GFR: tasa de filtrado glomerular; IV: vía intravenosa. (De Sanford, 2002.)

Tabla 60-5. Variaciones farmacocinéticas de algunos antibióticos en la enfermedad hepática

Antibiótico	Cl_R	Cl_{NR}	V_d	$t_{1/2}$
Aztreonam	±	±	↑	↑
Cefoperazona	↓	↓	↑	↑↑
Cefotaxima	↓	↓	↑	↑↑
Ceftriaxona	–	↑	↑	↑
Eritromicina	↓	↓	↑	↑
Metronidazol	↓			↑↑
Mezlocilina	↓			↑
Ofloxacino	↓			↑
Pefloxacino	↓			↑↑
Vancomicina	↓	↓	↓	↑↑↑

Cl_R: aclaramiento renal; Cl_{NR}: aclaramiento extrarrenal; V_d: volumen de distribución; $t_{1/2}$: semivida de eliminación.

Tabla 60-6. Antibióticos con concentración biliar igual o mayor a la plasmática

1. **Antibacterianos**
   - Ampicilina
   - Mezlocilina
   - Piperacilina
   - Cefoxitina
   - Cefmetazol
   - Ceftriaxona
   - Cefoperazona
   - Ciprofloxacino
   - Clindamicina
   - Eritromicina
   - Metronidazol
   - Rifampicina
   - Tetraciclinas
2. **Antifúngicos**
   - Anfotericina B

Tabla 60-7. Antibióticos cuya dosis debe modificarse en disfunción hepática grave

1. **Antimicrobianos**
   - Cefoperazona
   - Eritromicina
   - Clindamicina
   - Rifampicina
   - Cloranfenicol
   - Isoniazida
   - Metronidazol
   - Pirazinamida
2. **Antifúngicos**
   - Intraconazol
   - Ketoconazol
3. **Antivíricos**
   - Didanosina
4. **Antiparasitarios**
   - Praziquantel

7. Asociaciones de antibióticos

Al igual que ocurre con otros fármacos, es preferible por principio utilizar un único antibiótico para el tratamiento de una infección. Las ventajas de este principio son claras: se evitan riesgos tóxicos innecesarios, se reduce el coste, dis-

minuye la posible aparición de resistencias aunque, en casos de resistencia por un solo escalón, puede ocurrir exactamente lo contrario (p. ej., tratamiento de la tuberculosis).

Cuando se analiza la acción de dos antibióticos sobre un cultivo bacteriano puro *in vitro,* aparecen las siguientes respuestas:

a) *Sinergia:* la acción combinada de los antibióticos es mayor que la suma de ambas cuando se administran por separado.
b) *Adición:* la acción combinada es igual a la suma de las acciones independientes.
c) *Antagonismo:* la acción combinada es inferior a la del producto más eficaz cuando se emplea solo.
d) *Indiferencia:* la acción combinada no es más potente que la del producto más eficaz cuando se emplea solo.

Está justificada la asociación de antibióticos en las siguientes situaciones:

a) *Para impedir la aparición de resistencias a antibióticos*. Se ha demostrado claramente su utilidad en el tratamiento de micobacterias, tanto la tuberculosa como la leprosa y otras atípicas (v. cap. 66). Es posible que evite también la resistencia a rifampicina en infecciones estafilocócicas.
b) *Como terapia inicial.* En pacientes inmunodeprimidos o en infecciones graves cuya etiología aún no está determinada y se desea cubrir el espectro de la manera más amplia posible.
c) *En infecciones mixtas*. Se dan sobre todo en infecciones peritoneales, pélvicas, en abscesos cerebrales, en infecciones de inmunodeprimidos y algunas otras.
d) *Para reducir la toxicidad.* En el caso de que la dosis completa de un antibiótico produzca un efecto tóxico, cabría reducir el riesgo mediante una disminución de la dosis, completando el efecto con otro antibiótico. En la práctica, este caso es raro; se demostró claramente en la asociación de tres sulfamidas (sulfamerazina, sulfapiridina y sulfametazina), cuya suma ejercía una acción antimicrobiana aditiva, pero reducía el riesgo de precipitación urinaria. En la actualidad está en estudio la utilización de la asociación de rifampicina y anfotericina B en el tratamiento de micosis sistémicas; con la asociación se requieren dosis menores del antifúngico que, como se sabe, produce una elevada nefrotoxicidad.
e) *Producción de sinergias*. Existen combinaciones sinérgicas, bien demostradas en la clínica, aunque en menor cantidad que las que se observan *in vitro*. Son de destacar las siguientes:

α) Infecciones por enterococos. Las penicilinas facilitan la penetración de aminoglucósidos en las bacterias.
β) Infecciones por *Streptococcus viridans,* en las que hay una buena sinergia entre penicilina G y estreptomicina o gentamicina, aunque en muchas de estas infecciones basta la penicilina G sola.
γ) Infecciones por *Staphylococcus aureus*. La asociación de la rifampicina con vancomicina aumenta la acción bactericida, evitando el desarrollo de resistencias a la rifampicina sola. También es sinérgica la asociación de cloxacilina o vancomicina a los aminoglucósidos.
δ) Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Los aminoglucósidos muestran sinergia con la carbenicilina, la ticarcilina y las ureidopenicilinas; probablemente, el mecanismo es similar al descrito para enterococos.
ε) Infecciones graves por *Klebsiella*. Puede apreciarse sinergia entre las cefalosporinas y los aminoglucósidos.

La sinergia de ciertas combinaciones ha podido diseñarse previamente a partir del análisis de los mecanismos de acción. Es lo que ocurre con la combinación de inhibidores de la dihidrofólico reductasa y las sulfamidas; la trimetoprima con sulfametoxazol (o con sulfadiazina o con sulfamoxol) se emplea en diversas infecciones bacterianas (v. cap. 65) y la pirimetamina con sulfadoxina en la malaria (v. cap. 70). Otra sinergia de interés es la combinación de inhibidores de β-lactamasas con antibióticos β-lactámicos, como es el caso del ácido clavulánico con amoxicilina y del sulbactam con la ampicilina (v. cap. 61).

La anfotericina B, al desestructurar la membrana de ciertos hongos, puede facilitar la penetración de la flucitosina; de este modo, con dosis menores de anfotericina B (y, por lo tanto, menos tóxicas) se puede incrementar la eficacia antifúngica, sobre todo en ciertas micosis graves o, más recientemente, la asociación de caspofungina que altera la pared fúngica y facilita la acción de derivados imidazólicos (p. ej., voriconazol) por favorecer su acceso a los sitios de acción intracelular, pudiendo de esta manera aumentar la eficacia en tratamientos resistentes a otros antifúngicos como ocurre en el caso de la aspergilosis invasiva (v. cap. 67).

Antagonismos. En estudios *in vitro,* y basándose en el mecanismo de acción de los diferentes antibióticos, se han observado numerosos antagonismos, especialmente entre los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana, como los β-lactámicos, y los antibióticos bacteriostáticos (p. ej., tetraciclinas). *In vivo,* el antagonismo no siempre se manifiesta como una falta de respuesta clínica, de manera tan clara. Por ejemplo, ha sido tradicionalmente aceptada la asociación de ampicilina y cloranfenicol en el tratamiento de las meningitis por *Haemophilus influenzae,* así como en los abscesos cerebrales. Aunque en muchos casos la asociación ha resultado eficaz, en otros casos la respuesta clínica ha sido favorable al suprimir uno de los dos antibióticos, en general la ampicilina, puesto que el cloranfenicol sólo es activo sobre *Haemophilus* y sobre los diferentes gérmenes que con mayor frecuencia se encuentran en los abscesos cerebrales.

En otros casos pueden obtenerse resultados parecidos, por lo que en general debe evitarse la asociación bacteriostático-bactericida, sobre todo para los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana.

Por último, no hay que olvidar la posible inactivación de antibióticos si se mezclan en el líquido de infusión con otros

antibióticos u otros fármacos, por lo que, como norma general, hay que administrarlos por separado. Esta inactivación puede ocurrir *in vivo* cuando dos antibióticos, cuya inactivación *in vitro* ha sido demostrada, se encuentran juntos en el plasma durante un tiempo prolongado; es el caso de los aminoglucósidos y las penicilinas en pacientes con insuficiencia renal.

Los mecanismos generales por los que los antibióticos pueden interactuar con otros fármacos, que son comunes con los restantes grupos terapéuticos, se analizan en el capítulo 10.

Además, en cada uno de los capítulos de esta sección se indican los de mayor interés clínico (v. caps. siguientes).

8. Profilaxis con antibióticos

Una de las principales causas del consumo exagerado de antibióticos, en todo el mundo, es su utilización con fines profilácticos. Por consiguiente, si el uso excesivo resulta peligroso por los problemas de creación de resistencias y de toxicidad a que se ha hecho referencia anteriormente, resulta coherente analizar si la profilaxis es real y útil o si resulta inútil y, por lo tanto, peligrosa en términos de salud pública.

Se aplica la profilaxis en las siguientes situaciones:

a) Para evitar la adquisición de microorganismos exógenos que no forman parte, en condiciones normales, de la flora humana habitual y a los que el individuo sano ha estado expuesto con seguridad; por ejemplo, *Plasmodium* y *Neisseria meningitidis*.

b) Para evitar el acceso a zonas estériles del organismo de gérmenes de otras zonas (p. ej., infecciones urinarias por bacterias habituales de la vagina o del intestino).

c) Para evitar o disminuir la gravedad de procesos agudos en pacientes crónicos; por ejemplo, agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

d) Para disminuir la aparición de infecciones en pacientes de alto riesgo; por ejemplo, inmunodeprimidos.

e) Para impedir recaídas en infecciones graves que el paciente ha tenido previamente; por ejemplo, endocarditis bacterianas.

f) Para prevenir la aparición de infecciones como consecuencia de intervenciones quirúrgicas.

Esta relación no significa que la profilaxis esté justificada en cualquiera de las circunstancias que se aproximen a las señaladas. En la práctica, la profilaxis con antibióticos se debe limitar a casos muy específicos en los que se pretende prevenir la infección por un germen conocido y se utiliza un antibiótico de actividad contrastada. Las formas de utilización se describirán al exponer las aplicaciones de los correspondientes antibióticos; en la tabla 60-8 se presenta un resumen de las situaciones clínicas de carácter médico en las que se realiza profilaxis. A pesar de ser práctica corriente, no se debe emplear profilaxis antibiótica en las enfermedades crónicas del aparato respiratorio, con el pretendido fin de evitar los procesos infecciosos

Tabla 60-8. Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Meningitis	*Neisseria meningitidis*	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	10 mg/kg/12 h (4 dosis)
		Alternativas		
		Minociclina	200 mg (primera dosis) y 100 mg/12 h (3 días)	4 mg/kg (primera dosis) y 2 mg/kg/12 h (3 días)
		Ciprofloxacino	750 mg (dosis única)	No recomendado
		Ceftriaxona	250 mg IM (dosis única)	< 12 años: 125 mg (dosis única)
	Haemophilus influenzae de tipo B	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	20 mg/kg/24 h (4 días)
Oftalmía del recién nacido	Gonococo *Chlamydia trachomatis*	Eritromicina (0,5 %) o tetraciclina (1 %) o nitrato de plata (1%)		1-2 gotas
Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida	300 mg/24 h	10 mg/kg/día (dosis máxima: 300 mg/día)
Celulitis recurrente	*Streptococcus* grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	
Bacteriuria durante el embarazo	*Escherichia coli*	Amoxicilina	500 mg/24 h (10 días)	
Contacto sexual sospechoso de infección	Gonococo *Chlamydia trachomatis*	Doxiciclina ±	100 mg/12 h (7 días)	
		Ceftriaxona	125 mg	
		Alternativa		
		Ceftriaxona[a]	250 mg/24 h (7 días)	
	Treponema pallidum	Penicilina G benzatina[a]	2.400.000 U (dosis única)	

Continúa

Tabla 60-8. Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos *(cont.)*

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Fiebre reumática	*Streptococcus* grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	< 25 kg, 600.000 U > 25 kg, 1.200.000 U (cada 4 semanas)
		Alérgicos a la penicilina: eritromicina	30 mg/kg/día	250 mg/12 h
Cólera	*Vibrio cholerae*	Tetraciclina	250 mg/6 h (5 días)	< 10 años, 500 mg/día > 10 años, 1 g/día (5 días)
Diarrea de los viajeros	*Escherichia coli* *Campylobacter* *Shigella* *Salmonella*	Cotrimoxazol o doxiciclina	160 mg TMP y 800 mg SMX/día 100 mg/día	10 mg TMP y 50 mg SMX/día No recomendada
		Alternativas		
		Ciprofloxacino	500 mg/día	No recomendada
		Norfloxacino	400 mg/día	No recomendada
Endocarditis bacteriana				
Manipulaciones dentarias y de las vías respiratorias superiores				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g, 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, h después
En alérgicos a penicilinas		Eritromicina 6 h después[b]	1 g, 2 h antes y 1,5 g, 6 h después[b]	20 mg/kg, 2 h antes y 10 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes con alto riesgo)		Ampicilina + gentamicina	2 g IM o IV, 30 min antes de la intervención 1,5 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención	50 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención 2 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención
En alérgicos a las penicilinas		Vancomicina	1 g IV (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención	20 mg/kg IV (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención
Intervenciones gastrointestinales y genitourinarias				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes de alto riesgo)		Ampicilina + gentamicina	2 g IM o IV, 30 min antes de la intervención 1,5 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención	50 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención 2 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención
En alérgicos a penicilinas		Vancomicina + gentamicina	1 g IV (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención 1,5 mg/kg IM o IV, 30 60 min antes de la intervención	20 mg/kg IV (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención 2 mg/kg IM o IV, 30 min antes de la intervención

IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa; SMX, sulfametoxazol; TMP: trimetroprima.
[a] Algunos autores recomiendan la asociación de doxiciclina y ceftriaxona, tanto en la profilaxis de la gonococia como en la de la sífilis.
[b] Algunos autores consideran que una sola dosis es suficiente.

agudos. No sólo no se evitan éstos, sino que aparecen infecciones por gérmenes resistentes. Lo que se debe hacer es tratar precozmente en cuanto aparezcan signos iniciales de infección.

La *profilaxis quirúrgica* presenta un problema mayor, puesto que es una práctica extraordinariamente extendida la administración de antibióticos antes de una intervención y durante el postoperatorio, a veces durante varios días. La razón fundamental de este abuso es la falta de confianza del cirujano en las medidas higiénicas rigurosas (asepsia ambiental, corporal e instrumental y sistemas de esterilización).

La profilaxis quirúrgica ha de hacerse teniendo en cuenta las siguientes normas (tabla 60-9):

Tabla 60-9. Profilaxis con antiinfecciosos en procesos quirúrgicos

Tipo de intervención	Gérmenes probables	Fármacos recomendados	Dosis
1. Limpia			
Cardíaca	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Enterobacteriaceae* *Corynebacterium*	Cefazolina o vancomicina[a]	2 g 1 g
Vascular			
Cirugía arterial, prótesis o incisión inguinal	*S. aureus* *S. epidermidis* *Enterobacteriaceae*	Cefazolina o vancomicina[a]	1 g 1 g
Amputación por isquemia	*S. aureus* *S. epidermidis* *Enterobacteriaceae* *Clostridium*	Cefazolina o cefoxitina	2 g
Ortopédica			
Prótesis total de cadera	*S. aureus* *S. epidermidis*	Cefazolina o vancomicina[a]	2 g 1 g
Neurocirugía[b]	*S. aureus* *S. epidermidis* E. gramnegativas	Cefazolina o vancomicina con o sin gentamicina	2 g 1 g 1,5 mg/kg
Oftalmológica	*S. aureus* *S. epidermidis* *Streptococcus* E. gramnegativas *Pseudomonas*	Gentamicina o tobramicina o asociación gramicidina, neomicina y polimixina B	Múltiples gotas (vía tópica) durante 2-24 h
2. Limpia-contaminada			
Cabeza y cuello (entrada en cavidad orofaríngea)	*S. aureus* Coliformes Anaerobios orales	Cefazolina	2 g
Gastroduodenal	Bacilos gramnegativos Cocos grampositivos	Sólo en pacientes de alto riesgo: cefazolina	2 g
Vías biliares	*Enterobacteriaceae* *Enterococcus faecalis* *Clostridium*	Sólo en pacientes de alto riesgo: cefazolina	2 g
Cirugía electiva de colon[c,d]	*Enterobacteriaceae* Anaerobios	*a)* Vía oral (suficiente en cirugía programada): Neomicina + eritromicina base *b)* Vía parenteral: Cefoxitina o cefmetazol	 1 g 2 g 2 g
Cirugía de colon urgente o en presencia de obstrucción	*Enterobacteriaceae* Anaerobios	Cefoxitina[e] o cefmetazol En alérgicos a penicilina: Clindamicina + gentamicina Cefoxitina o cefmetazol En alérgicos a la penicilina: Metronidazol Cefazolina o cefoxitina o cefmetazol	2 g 2 g 600 mg 1,5 mg/kg 2 g 2 g 500 mg 1 g (3 dosis) 2 g (3 dosis) 2 g (3 dosis)
Apendicectomía	*Enterobacteriaceae* Anaerobios		
Histerectomía vaginal o abdominal	*Enterobacteriaceae* Anaerobios *E. faecalis*		
Cesáreas	*S. epidermidis* Igual que en histerectomía	Sólo en pacientes de alto riesgo: Cefazolina	 1 g (después de pinzar el cordón)
Aborto	Igual que en histerectomía	Primer trimestre (en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica): Penicilina G o doxiciclina Segundo trimestre: cefazolina	 1 millón U IV 300 mg oral 1 g IV

Continúa

Tabla 60-9. Profilaxis con antiinfecciosos en procesos quirúrgicos *(cont.)*

Tipo de intervención	Gérmenes probables	Fármacos recomendados	Dosis
3. Sucia			
Rotura visceral	*Enterobacteriaceae* Anaerobios *E. faecalis*	Cefoxitina, con o sin gentamicina o clindamicina + gentamicina	1 g/6 h 1,5 mg/kg/8 h 600 mg/6 h 1,5 mg/kg/8 h
Herida traumática	*S. aureus* *Streptococcus* del grupo A *Clostridium*	Cefazolina	2 g/8 h

IV: vía intravenosa.
[a] Sólo en hospitales con porcentaje significativo de *S. aureus* y *S. epidermidis,* resistente a meticilina, o en pacientes alérgicos a la penicilina. Su administración IV debe hacerse en infusión de 60 min, teniendo en cuenta que la $C_{máx}$ se alcanza 1 hora después de terminar la infusión.
[b] Aunque la mayor parte de los autores consideran injustificada la profilaxis, otros la recomiendan. La decisión debe tomarse en cada hospital, previo estudio del índice de infección y los patógenos responsables.
[c] Además es imprescindible la limpieza mecánica del intestino.
[d] Administrar a las 13, 14 y 23 horas del día previo a la intervención.
[e] Una dosis al comienzo de la intervención y tres más en el postoperatorio inmediato.

a) Si hay un riesgo importante de contaminación o infección postoperatoria. En cirugía limpia y salvo las excepciones que figuran en la tabla 63-9 no está justificada la profilaxis.

b) Se elegirá el antibiótico teniendo en cuenta los gérmenes que con mayor probabilidad se encuentren en el lugar de la intervención.

c) Es fundamental que en el momento de la intervención existan concentraciones tisulares eficaces del antibiótico elegido.

d) Puesto que el objetivo de la profilaxis es proteger durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, la administración de antibióticos debe limitarse al período más breve posible y más inmediato al comienzo de la intervención. Si la intervención es muy larga, se recomienda una segunda dosis a las 4 h de la primera. En cirugía sucia, el tratamiento con antibiótico seguirá 5 a 10 días en el postoperatorio.

e) No deben utilizarse profilácticamente los antibióticos más potentes y, por lo tanto, más eficaces en el tratamiento de una infección. (Esto se refiere sobre todo a aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación.)

f) Es importante que cada hospital tenga protocolos propios de profilaxis; así se disminuye el gasto, se evitan resistencias y se incrementa la eficacia.

9. Elección de antibiótico

En la tabla 60-10 se expone un listado de aplicaciones de antibióticos en las principales infecciones bacterianas. Se señala el antibiótico de elección y las múltiples alternativas posibles, pero es evidente que la selección definitiva deberá hacerse teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada ambiente, que son las que marcan la selectividad y la resistencia desarrolladas para cada germen.

10. Nuevas estrategias antiinfecciosas

Se puede afirmar que en los últimos años no se han introducido antibióticos realmente nuevos en la práctica médica, ya que casi todas las novedades han consistido en introducir variaciones en moléculas antiguas. Pero el problema de la resistencia es acuciante y esto obliga a pensar en utilizar nuevas estrategias en la terapia antiinfecciosa basadas en los conocimientos disponibles sobre la biología de los microorganismos patógenos.

a) Búsqueda de nuevos antimicrobianos. El desarrollo de nuevos antibióticos se está llevando a cabo de forma activa utilizando tecnología de alto rendimiento, como la *química combinatoria* que hace posible la producción de muchas moléculas de síntesis nuevas, cuya actividad antimicrobiana se prueba por técnicas automatizadas. De la misma forma se están haciendo de nuevo búsquedas de compuestos naturales producidos por diferentes organismos con nuevas actividades antibacterianas.

b) Importancia de la genómica microbiana. Como alternativa a la búsqueda de nuevos antimicrobianos, se ha planteado también la búsqueda de nuevas dianas (moléculas o procesos microbianos) susceptibles de ser inhibidas y, por tanto, usadas con fines antimicrobianos. La genómica proporciona una información fundamental en esta estrategia. En la actualidad están ya disponibles las secuencias de los genomas completos de las bacterias patógenas más importantes. Esta información se debe utilizar para identificar nuevos *genes esenciales,* entendiendo por gen esencial aquel cuya función es imprescindible para la vida del microorganismo. Se han desarrollado diferentes estrategias para la identificación de estos genes en bacterias secuenciadas. Una vez identificados estructuralmente sus productos, se puede llevar a cabo el diseño dirigido de inhibidores específicos.

c) Inhibición de factores de virulencia. En muchos casos, el carácter patógeno de un microorganismo depende del funcionamiento de uno o unos pocos factores de virulencia. Si esas bacterias pierden el factor de virulencia o es inactivado, su potencial patógeno se pierde y los sistemas de defensa del hospedador sano son capaces de controlar la infección de forma eficaz. Conocemos moléculas que inhiben factores de virulencia específicos y que serían eficaces para controlar las infecciones producidas por los microorganismos que los poseen. Esta estrategia es muy novedosa y presenta la ventaja de que no persigue la eliminación de los agentes infecciosos, como en el caso de los antibióticos, sino que busca desarmar al patógeno y hacerlo vulnerable al sistema inmunológico del huésped. Al menos en teoría, esta estrategia no debería generar resistencias terapéuticas como ocurre con los antibióticos.

Tabla 60-10. Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a]

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Cocos grampositivos		
Staphylococcus aureus		
Sensibles a meticilina	Penicilina resistente a penicilinasa	Cefalosporina de primera generación, vancomicina, carbapenemes, clindamicina, dalbavancina, daptomicina, diritromicina, fluorquinolonas, macrólidos, quinupristina-dalfopristina, linezolid, vancomicina, teicoplanina
Resistentes a meticilina	Vancomicina con o sin rifampicina	Teicoplanina, cotrimoxazol, quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina, dalbavancina
S. epidermidis	Vancomicina con o sin rifampicina	Teicoplanina, rifampicina + cotrimoxazol o fluorquinolonas, dalbavencina, daptomicina
Streptococcus pyogenes (grupo A, B, C y G)	Penicilina G o V con o sin aminoglucósidos	Otros β-lactámicos, eritromicina, claritromicina, azitromicina, diritromicina, telitromicina
Enterococcus faecalis	Ampicilina +gentamicina	Vancomicina + gentamicina, linezolid, daptomicina, tigeciclina (activa *in vitro*)
En infecciones del tracto urinario	Nitrofurantoína, fosfomicina	
Enterococcus faecium	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina
Estreptococos anaerobios *(Peptostreptoccus)*	Penicilina G	Clindamicina, eritromicina, vancomicina, doxiciclina
Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina	Penicilina G o V	Amoxicilina, eritromicina, cefalosporina de primera generación
Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina	Vancomicina ± rifampicina, gatifloxacino, levofloxacino,moxifloxacino	Cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenemes, quinupristina-dalfopristina, linezolid, telitromicina
Cocos gramnegativos		
Moraxella catarrhalis	Amoxicilina + ácido clavulánico	Cotrimoxazol, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, , eritromicina, azitromicina y claritromicina diritromicina, telitromicina, doxiciclina
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima	Espectinomicina, cotrimoxazol, fluorquinolonas
Neisseria meningitidis	Penicilina G, ceftriaxona o cefotaxima	Ceftizoxima, cotrimoxazol, sulfamidas, cloranfenicol
Bacilos grampositivos		
Bacillus anthracis	Doxiciclina o ciprofloxacino	Eritromicina y penicilina G, meropenem, vancomicina, claritromicina
Clostridium perfringens	Penicilina G	Cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, penicilinas anti-*Pseudomonas*, carbapenemes
Clostridium tetani	Penicilina G, metronidazol	Doxiciclina, carbapenemes
Clostridium difficile	Vancomicina (vía oral))	Metronidazol, bacitracina (vía oral)
Corynebacterium diphtheriae	Eritromicina	Penicilina G, clindamicina
Corynebacterium jeikeium	Vancomicina	Penicilina G + aminoglucósido
Listeria monocytogenes	Ampicilina con o sin gentamicina	Cotrimoxazol, tetraciclina y eritromicina
Enterobacilos gramnegativos		
Bacteroides fragilis	Metronidazol, clindamicina	Cefoxitina, carbapenemes, piperacilina-tazobactam, ticarcilina + ácido clavulánico, ampicilina + sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico
Campylobacter jejuni	Eritromicina, fluorquinolonas	Doxiciclina , azitromicina, claritromicina, clindamicina,
Campylobacter fetus	Imipenem	Aminoglucósidos, ampicilina, cloranfenicol, eritromicina
Enterobacter	Carbapenemes	Aminoglucósidos, ureidopenicilinas, ticarcilina, cotrimoxazol, fluorquinolonas
Escherichia coli	Ampicilina, amoxicilina, fluorquinolonas aminoglucósidos	Cefalosporinas, penicilinas anti-*Pseudomonas*, cotrimoxazol, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, ampicilina + sulbactam, y aztreonam
Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca	Cefalosporinas de tercera generación, fluorquinolonas	Aminoglucósidos, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, cotrimoxazol, imipenem, penicilinas, tetraciclinas, temocilina, aztreonam
Proteus mirabilis	Ampicilina, Cotrimoxazol	Cefalosporinas, penicilinas anti-*Pseudomonas*, imipenem, cloranfenicol
Proteus indol-positivo	Cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona	Aminoglucósidos, penicilinas, anti-*Pseudomonas*, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, cotrimoxazol, ampicilina-sulbactam, tetraciclinas, fluorquinolonas, aztreonam y ceftazidima

Continúa

Tabla 60-10. Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a] *(cont.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Providencia stuartii	Amicacina, cefalosporinas de tercera generación, fluorquinolonas	Ticarcilina + ácido clavulánico, aminoglucósidos, penicilinas anti-*Pseudomonas*
Salmonella typhi	Fluorquinolonas, ceftriaxona	Ampicilina, amoxicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol
Serratia marcescens	Cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, ceftazidima, penicilinas anti-*Pseudomonas*, fluorquinolonas y aztreonam
Shigella	Fluorquinolonas	Cotrimoxazol, azitromicina, ampicilina
Yersinia enterocolitica	Cotrimoxazol, fluorquinolonas	Cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos
Otros bacilos gramnegativos		
Acinetobacter	Imipenem, meropenem, fluorquinolonas + amicacina o ceftazidima	Ampicilina-sulbactam, sulbactam, colistina
Aeromonas hydrophila	Fluorquinolonas	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 3.ª o 4.ª generación, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclina
Bordetella pertussis	Eritromicina	Cotrimoxazol
Brucella	Doxiciclina + aminoglucósidos	Doxiciclina + rifampicina, cotrimoxazol, fluorquinolonas+ rifampicina, minociclina + rifampicina
Eikenella corrodens	Ampicilina o penicilina G	Eritromicina, tetraciclina, imipenem, amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam
Francisella tularensis	Estreptomicina o gentamicina	Doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino
Gardnerella vaginalis	Metronidazol	Clindamicina
Haemophilus ducreyi	Ceftriaxona, eritromicina o azitromicina	Cotrimoxazol, fluorquinolona y amoxicilina-ácido clavulánico
Haemophilus influenzae		
Meningitis y otras infecciones graves	Cefotaxima y ceftriaxona	Cefuroxima, fluorquinolonas, cotrimoxazol
Otras infecciones	Amoxicilina ± ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda o tercera generación, cotrimoxazol	Azitromicina, claritromicina, telitromicina
Legionella spp.	Eritromicina con o sin rifampicina, fluorquinolonas, azitromicina	Cotrimoxazol, doxiciclina
Pasteurella multocida	Penicilina G, ampicilina, amoxicilina	Doxiciclina, ceftriaxona, amoxicilina + ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam
Pseudomonas aeruginosa	Penicilinas anti-*Pseudomonas* ceftazidima o cefoperazona, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, aztreonam	Aminoglucósidos asociados a cualquiera de los señalados, en infecciones graves.
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia	Cotrimoxazol, meropenem	Ciprofloxacino, minociclina
Stenotrophomonas maltophilia (Xantomonas)	Cotrimoxazol	Ticarcilina-ácido clavulánico, minociclina, doxiciclina, ceftazidima
Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei	Ceftazidima, imipenem	Cotrimoxazol, doxiciclina
Vibrio cholerae	Doxiciclina, tetraciclina y fluorquinolonas	Cloranfenicol, cotrimoxazol
Yersinia enterocolitica	Cotrimoxazol, fluorquinolonas	Cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos
Bacilos ácido-resistentes		
Mycobacterium tuberculosis y otras micobacterias	Véase capítulo 66	
Actinomicetos		
Actinomyces israelii	Penicilina G o ampicilina	Doxiciclina, ceftriaxona
Nocardia	Cotrimoxazol	Minociclina, amikacina + imipenem, ceftriaxona
Clamidias		
Chlamydia pneumoniae	Doxiciclina	Eritromicina,claritromicina,azitromicina,fluorquinolonas
Chlamydia trachomatis	Doxiciclina, azitromicina	Eritromicina, ofloxacino, levofloxacino
Micoplasmas		
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicina yclaritromicina	Doxiciclina y azitromicina, fluorquinolonas
Ureaplasma urealyticum	Eritromicina	Tetraciclina
Rickettsias	Doxiciclina	Cloranfenicol, fluorquinolonas

Continúa

Tabla 60-10. Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a] *(cont.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Espiroquetas		
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina, ceftriaxona y cefotaxima	Penicilina G o V, azitromicina, claritromicina
Borrelia recurrentis	Doxiciclina	Penicilina G, eritromicina
Leptospira	Penicilina G	Tetraciclinas
Treponema pallidum	Penicilina G	Tetraciclinas y eritromicina
Virus		
Veánse capítulos 68 y 69		

[a] Modificado a partir de Mandell, 2000 y Sanford, 2002.

Aunque no se han introducido aún en la práctica, cabe citar algunos ejemplos:

α) Inhibidores de sistemas de secreción bacterianos. La patogenicidad de muchas bacterias depende de su capacidad de alterar los procesos celulares normales mediante la inyección directa en las células de proteínas bacterianas que alteran la normal transmisión de señales celulares. Las bacterias segregan esas proteínas efectoras por sistemas de secreción que pueden ser de tipo III *(Salmonella, Yersinia)* o de tipo IV *(Helicobacter, Brucella).* La inactivación de esos sistemas produce una reducción casi completa de la capacidad patógena. Ya se conocen inhibidores capaces de bloquear ambos sistemas y su potencial terapéutico está siendo investigado.

β) Inhibidores de toxinas. La letalidad del carbunco depende de la capacidad de *Bacillus anthracis* de producir una toxina a la que se denomina «factor letal». Esta toxina es segregada por la bacteria y debe liberarse en el citoplasma de las células. Una vez en él, la toxina, que tiene actividad proteásica, degrada de forma específica una cinasa que es esencial. Se han desarrollado moléculas que impiden la entrada del factor letal al citoplasma de las células así como inhibidores específicos de su actividad proteásica. Estas moléculas pueden ser eficaces en el tratamiento de las formas más graves de carbunco. De manera similar se han desarrollado compuestos que bloquean la producción de toxina colérica en *Vibrio cholerae*, que pueden ser eficaces en el tratamiento del cólera.

δ) El resurgir de la fagoterapia. Los bacteriófagos son virus que destruyen bacterias. A raíz de su descubrimiento a principios del siglo XX hubo un primer intento, que debe considerarse pionero en la lucha antiinfecciosa, de usar los bacteriófagos como arma terapéutica. Sin embargo, la fagoterapia no alcanzó éxito y no se llevó a la práctica salvo en algunos países como la antigua Unión Soviética, donde tuvo un uso limitado. Los avances en el conocimiento de la biología de los bacteriófagos y las posibilidades que confiere la manipulación genética hacen posible que se considere a los fagos como terapia, al menos en casos limitados.

BIBLIOGRAFÍA

Textos de carácter general

AMA Drug evaluations. Annual; 1991.
Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 36.ª ed. USA; 2006.
Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG. Bacterial resistance to antimicrobials. Nueva York: Marcel Dekker; 2002.
Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2005.
Meyers BR. Antimicrobial prescribing. Princeton: Antimicrobial Prescribing; 1983.
Peterson PK, Verhoef J. The Antimicrobial Agents, Annual 1. Amsterdam: Elsevier; 1986.
Pratt WB, Fekety R. The antimicrobial drugs. Oxford: Oxford University Press; 1986.

Artículos de carácter general

Ampel NM. In vitro activity of aztreonam in combination with four other antibiotics against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 1984;13:398-9.
Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2001;14:165-72.
Barclay L and Murata P. Guidelines for drug dosing in chronic kidney disease. Am Fam Physician. 2007;75:1487-96.
Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2000;38:415-26.
Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick JM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. Br J Clin Pharmacol. 1999;47:23-30.
Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet. 1997;32:210-58.
Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. Safety considerations. Drug Safety. 2001;24:553-65.
Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craug WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. Rev Infect Dis. 1981;3:28-37.
Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetic of anti-infective agents in paediatric patients. Clin Pharmacokinet. 1994;26:374-95.
Butts JD. Intracellular concentrations of antibacterial agents and related clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1994;27:63-84.
Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. Rev Infect Dis. 1985;7:287-313.
Conte JE. Antibiotic prophylaxis: non abdominal surgery. En: Remington JJ, Swartz MN, editors. Current clinical topics in infections diseases, vol. 10. Oxford: Blackwell; 1989.
Craig WA. The postantibiotic effect. Clin Microbiol Newsletter. 1991;13:121-4.
Dawling SH, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: An update. Clin Pharmacokinet. 1989;17:236-63.

DeRyke CA, Young Lee S, Kuti JL and Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilisung pharmacodynamic principles. Impact on the development of resistance. Drugs. 2006;66:1-14.
Editorial. Actividad antimicrobiana, niveles séricos y eficacia clínica de los antibióticos. Rev Esp Microbiol Clin. 1987;2:5-9.
Ellis-Pegler RB. Antimicrobial drug therapy in general practice. Drugs. 1981;21:309-14.
Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenes-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumanii ventilator-associated pneumoniae (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis. 2003;36:1111-8.
Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. Clin Pharmacokinet. 1993;25:450-82.
Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet. 1990;19:1-10.
Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med. 1996;335:1445-54.
Gudmundsson S, Vogelman B, Craig WA. Decreased bactericidal activity during the period of the postantibiotic effect. J Antimicrob Chemother. 1994;34:921-30.
Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL, Conte JE. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. A critical analysis of the literature. Arch Surg. 1983;118:943-55.
Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1998;35:49-64.
Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 1995;28:143-60.
Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med. 1991;324:601-12.
Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis in surgery. N Engl J Med. 1986;315:1129-38.
Li RC, Zhu M, Schentag J. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Clin Pharmacokinet. 1999;37:1-16.
Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus time concentrations. Int J Antimicrob Agents. 2002;19:285-90.
Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1985;27:105-8.
Medical Letter. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. 1987;29:61-3.
Medical Letter. Handbook of antimicrobial therapy. Nueva York; 1990.
Nau R, Sörgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet. 1998;35:223-46.
Nicolau DP. Predicting antibacterial response from pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles. Infection. 2001;29(Supl 2):11-5.
Paap CHM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. Clin Pharmacokinet. 1990;19:280-318.
Pai MP and Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Pharmacotherapy. 2007;27:1081-91.
Parker RF, Luse S. The action of penicillin on Staphylococcus: further observations on the effect of a short exposure. J Bacteriol. 1948;56: 75-81.
Payne, D. J., Gwynn, M. N., Holmes, D. J. & Pompliano, D. LDrugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:29-40.
Ricci S, del Favero A, Longo VG. Central nervous system side-effects of antiinfectious drugs. Drugs Today. 1986;22:283-300.
Rockowitz J, Tunkel AR. Bacterial meningitis. Practical guidelines for management. Drugs. 1995;50:838-53.
Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician. Drugs. 1996;52:390-405.
Sarkar P and Gould IM. Antimicrobial agents are societal drugs. How should this influence prescribing? Drugs. 2006;66:893-901.
Sefton AM. Mechanisms of antimicrobial resistance: their clinical relevance in the new millennium. Drugs. 2002;62:557-66.
Shanson DC. Prophylaxis and treatment of infective endocarditis: current recommendations. Drugs. 1983;25:433-9.
Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. Enf Infecc Microbiol Clin. 2002;20: 407-12.
Summers WC. Bacteriophage therapy. Annu Rev Microbiol. 2001;55: 437-51.
Viedma MA, Barrio JL, Gurgui M. Quimioprofilaxis de las enfermedades infecciosas. Inf Ter Segur Soc. 1988;12:85-9.
Waldor, M. K. Disarming pathogens — a new approach for antibiotic development. N Engl J Med. 2006;354:296-7.
Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature. 2000;406:775-81.
Wenk M, Vozeh S, Follath F. Serum level monitoring of antibacterial drugs: A review. Clin Pharmacokinet. 1984;9:475-92.
Wise R. The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy. Clin Pharmacokinet. 1986;11:470-82.
Wood GCh and Swanson JM. Aerosolised antibaterial for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. Drug. 2007;67: 903-14.
Wright GD: The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. Nat Rev Micro. 2007;5:175-86.
Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contribution to postantibiotic effects. Focus on aminoglycosides. Clin Pharmacokinet. 1994;27:377-92.

61 Antibióticos β-lactámicos

A. Mediavilla y J.M. García-Lobo

1. Importancia actual del grupo en la terapia antimicrobiana

Bajo esta denominación se agrupa un número continuamente creciente de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium* producía una sustancia, posteriormente denominada **penicilina** por él mismo, capaz de inhibir el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. La familia de las cefalosporinas se inició en 1948 cuando Botzu obtuvo, a partir del hongo *Cephalosporium acremonium*, material activo frente a *S. aureus*. En la actualidad, **penicilinas** y **cefalosporinas** forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La importancia de los β-lactámicos en la terapia antiinfecciosa, sin duda alguna los antibióticos más usados en clínica, se debe a los siguientes factores: *a)* su potente acción antibacteriana, de carácter bactericida; *b)* el amplio espectro alcanzado por muchos derivados; *c)* la existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática causada por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia; *d)* la presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral, buena difusión tisular y aumento muy notable de la semivida logrado con algunos derivados, y *e)* la producción de escasos efectos adversos.

2. Clasificación y características químicas

El nombre que agrupa a penicilinas y cefalosporinas se debe a la existencia de un anillo β-lactámico en la molécula de todos los derivados (figs. 61-1 y 61-2). La estructura básica de las penicilinas consiste en este anillo β-lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, el **ácido 6-aminopenicilánico;** a él se asocia una cadena lateral cuya extraordinaria variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas.

En las cefalosporinas, el anillo β-lactámico está asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el **ácido 7-aminocefalosporánico,** biológicamente activo; a diferencia de las penicilinas, son dos las cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o características farmacocinéticas (v. más adelante).

2.1. Penicilinas

De las varias penicilinas producidas de modo natural, la **bencilpenicilina** o **penicilina G** es la única que se usa clínicamente (fig. 61-1). A ella se asociaron la procaína y la benzatina para prolongar su presencia en el organismo, obteniéndose las respectivas suspensiones **penicilina G procaína** y **penicilina G benzatina,** que sólo se pueden administrar por vía intramuscular.

Las primeras modificaciones de la propia molécula de penicilina G originaron las *fenoxialquilpenicilinas* (tabla 61-1 y fig. 61-1): **penicilina V, feneticilina** y **propicilina,** cuya única diferencia con la penicilina G consiste en que mejora la absorción oral por aumentar la resistencia a la hidrólisis ácida en el estómago. La introducción de un grupo dimetoxifenil o etoxinaftil dio lugar a la **meticilina** y la **nafcilina,** resistentes a la inactivación enzimática por las β-lactamasas de *S. aureus*. El mismo objetivo se logró con la incorporación del núcleo isoxazolil, que originó el grupo de las *isoxazolilpenicilinas:* **oxacilina, cloxacilina,** etc.; pequeños cambios en el núcleo ocasionan algunas diferencias farmacocinéticas.

La existencia de un grupo amino en la cadena lateral de la bencilpenicilina es la característica de las *aminopenicilinas:* **ampicilina, amoxicilina,** etc.; con él se consiguió ampliar el espectro de las penicilinas hacia algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*). Mediante adición de diversos radicales a las aminopenicilinas se han obtenido compuestos con importantes ventajas farmacocinéticas, como una mejor absorción oral, mayor semivida, etcétera.

Las modificaciones en la molécula que dieron lugar al grupo de las *carboxipenicilinas,* como la **carbenicilina,** y de las *ureidopenicilinas,* como la **azlocilina,** consiguieron una ampliación aún mayor del espectro, ya que incluye la actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Las *amidinopenicilinas,* cuyo primer representante es la **amidinocilina** o **mecilinam,** son derivados del ácido 6-aminopenicilánico con afinidad exclusiva por la PBP-2 de enterobacterias (v. apartado 3); su derivado pivaloiléster, **pivmecilinam,** puede administrarse por vía oral. La presencia de un grupo metoxi en el anillo β-lactámico de la ticarcilina dio lugar a la **temocilina,** compuesto muy resistente a la inactivación enzimática por β-lactamasas de muchas bacterias gramnegativas, especialmente enterobacterias.

2.2. Cefalosporinas

De *Cephalosporium* se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, de las cuales la C es la base de las nuevas cefalospori-

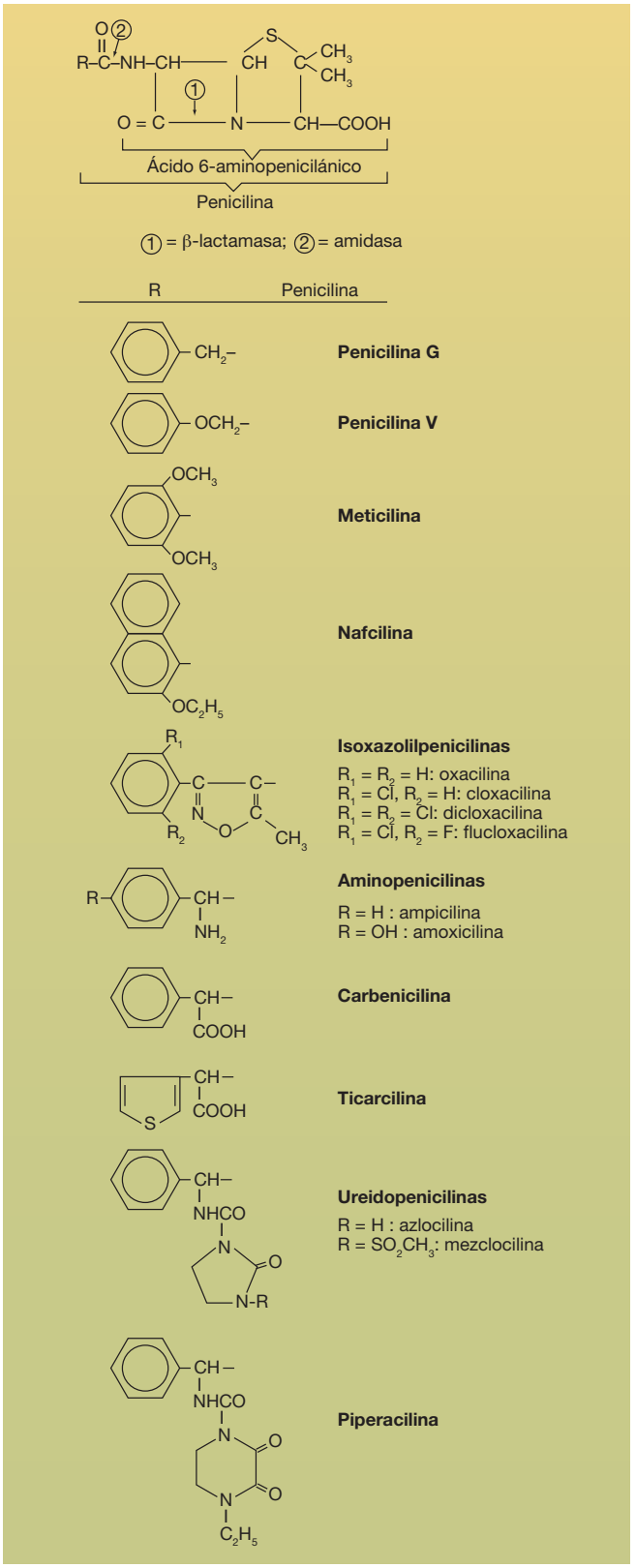


Figura 61-1. Estructura general de las penicilinas con el núcleo del ácido 6-aminopenicilánico.

nas. A partir de ella se obtiene el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), que ha sido modificado con diferentes cadenas laterales, dando lugar a cuatro generaciones bien diferenciadas de cefalosporinas (tabla 61-1 y fig. 61-2). Las variaciones introducidas en C7 del 7-ACA modifican su actividad antibacteriana, la sustitución en posición 3 del anillo dihidrotiazínico origina modificaciones de carácter farmacocinético, y la presencia del grupo metiltiotetrazol en posición 3 del anillo dihidrotiazolidínico está relacionada con efectos adversos concretos: alteraciones de la coagulación e intolerancia al alcohol. Las moléculas con un grupo metoxi en posición 7 del 7-ACA constituyen el grupo de las *cefamicinas,* no reconocido como independiente por la mayoría de los autores.

2.3. Otros β-lactámicos

Moléculas obtenidas más recientemente son los monobactámicos y carbapenemes (fig. 61-3). Los primeros se caracterizan por la presencia de un anillo β-lactámico monocíclico, al cual se unen diferentes radicales que confieren al aztreonam una elevada resistencia a la inactivación por β-lactamasas de bacterias gramnegativas (enterobacterias, *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas aerobias). En los carbapenemes (imipenem, meropenem, etc.) el azufre endocíclico es sustituido por un grupo metileno, quedando el átomo de azufre en posición adyacente al anillo bicíclico (tabla 61-1).

2.4. Inhibidores de β-lactamasas

Conservan en su estructura el anillo β-lactámico (fig. 61-3). En el ácido clavulánico, el anillo tiazolidínico de las penicilinas es sustituido por un anillo oxazolidínico; el sulbactam es la 6-desaminopenicilinasulfona y el tazobactam es la sulfona del ácido penicilánico. Estos compuestos carecen de actividad antibacteriana propia, pero al inhibir competitivamente las β-lactamasas de diferentes especies bacterianas, potencian la actividad de penicilinas y cefalosporinas.

3. Mecanismo de acción

La acción de los β-lactámicos se desarrolla mediante la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano o mureína que es un polímero esencial en la pared de casi todas las bacterias (las clamidias carecen de peptidoglucano y son, por lo tanto, naturalmente resistentes a los β-lactámicos).

Antes de entrar en detalles sobre el modo de acción de este grupo de antibióticos, conviene recordar los aspectos básicos de la biología y la síntesis de la mureína.

3.1. Estructura de la mureína

La mureína es la principal estructura bacteriana con consistencia mecánica suficiente para conferir a las bacterias su forma y propor-

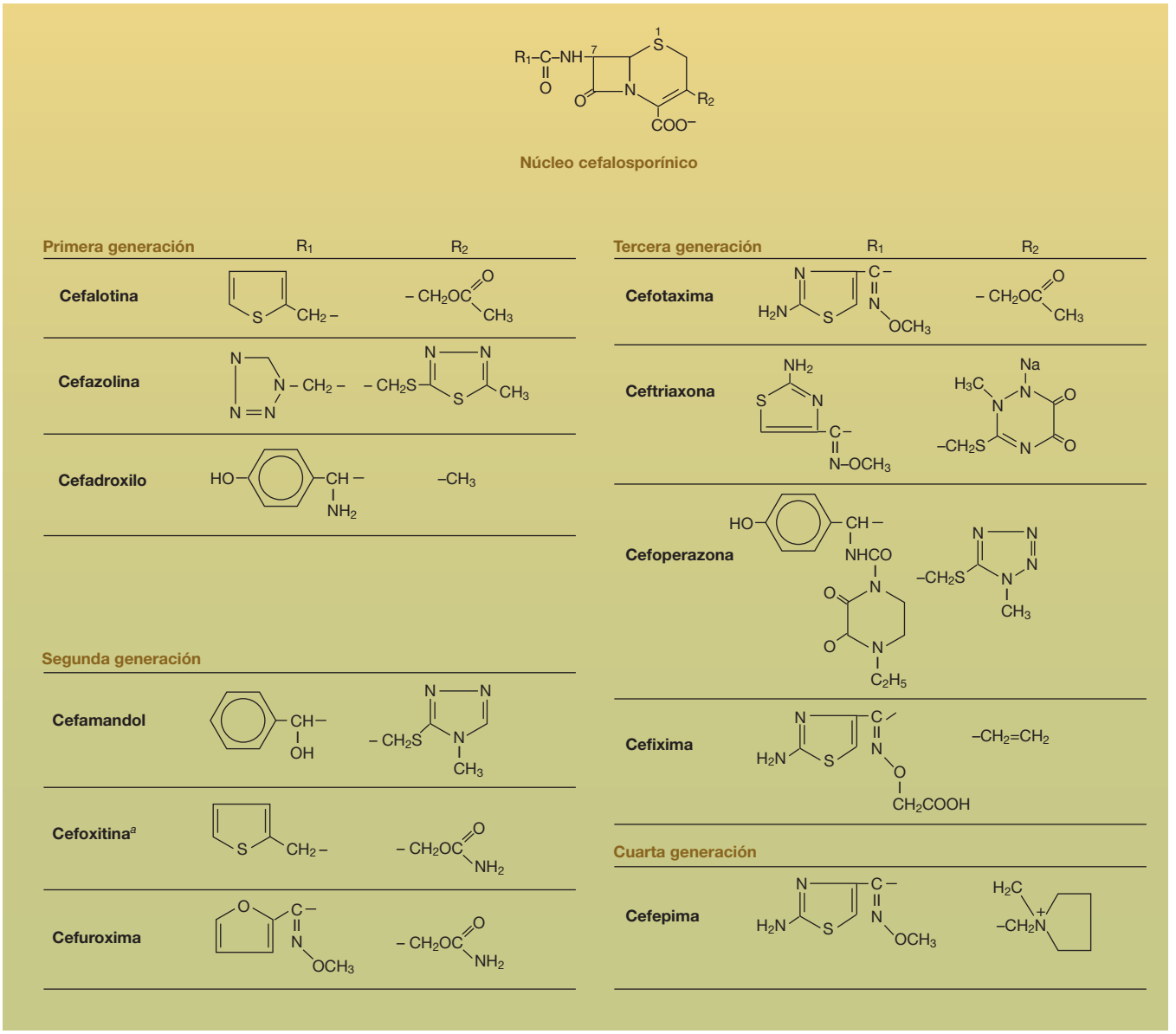


Figura 61-2. Estructura general de las cefalosporinas con el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. [a] Poseen además un radical $-OCH_3$ en posición 7.

cionar resistencia a la lisis osmótica. La acumulación de moléculas dentro de una bacteria produce una presión que se estima próxima a las 2 atm (similar a la de un neumático de un coche). La mureína es un polímero de naturaleza glucopeptídica cuya estructura está bastante conservada en todas las bacterias, aunque haya cambios en la composición química y la naturaleza de los monómeros constituyentes. La descripción que se hace a continuación corresponde a la mureína de *E. coli*, pero los detalles en los que se incide son comunes a todas las bacterias.

Las unidades estructurales de la mureína son dos azúcares: la N-acetilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM). El grupo ácido del NAM está esterificado por el pentapéptido L-ala-D-glu-DAP (ácido diaminopimélico)-D-ala-D-ala. Aunque la composición del pentapéptido varía de unas especies a otras, hay tres características importantes que se conservan en todas las especies: *a)* en la tercera posición hay siempre un aminoácido con un grupo amino lateral, que será necesario para el entrecruzamiento de las cadenas lineales de mureína; *b)* aparecen D-aminoácidos que no son frecuentes en los seres vivos, y *c)* las dos últimas unidades de D-ala se añaden como un dímero D-ala-D-ala y el resto D-ala, en quinta posición, no aparece en la mureína madura por ser eliminado por la acción de transpeptidasas o carboxipeptidasas.

Las unidades de NAG y NAM se encuentran unidas por enlaces glucosídicos de tipo β-1,4 formando polímeros lineales. La mureína madura es una malla bi o tridimensional que se forma, a partir de los polímeros lineales, por los enlaces peptídicos cruzados entre los pentapéptidos que lleva el NAM.

Existen diferencias notables entre la estructura de la pared bacteriana en organismos grampositivos y gramnegativos. La más notable

Tabla 61-1. Clasificación de antibióticos β-lactámicos

A. Penicilinas
1. *Naturales*
   - Penicilina G (bencil) (sódica, potásica)
   - Penicilina G procaína
   - Penicilina G benzatina
2. *Resistentes al ácido*
   - Penicilina V
   - Feneticilina
   - Propicilina
3. *Resistentes a β-lactamasas (antiestafilocócicas)*
   - Meticilina
   - Nafcilina
   - Isoxazolilopenicilinas
     - Cloxacilina
     - Dicloxacilina
     - Flucloxacilina
     - Oxacilina
4. *Aminopenicilinas* (amplio espectro)
   - Ampicilina
     - Bacampicilina
     - Metampicilina
     - Pivampicilina
     - Talampicilina
   - Amoxicilina
   - Hetacilina
   - Epicilina
   - Ciclacilina
5. *De amplio espectro* (*anti*-Pseudomonas)
   - Carbenicilina
     - Carfecilina
     - Carindacilina
   - Ticarcilina
   - Ureidopenicilinas
     - Azlocilina
     - Mezlocilina
   - Apalcilina
   - Piperacilina
6. *Amidinopenicilinas*
   - Mecilinam
   - Pivmecilinam
7. *Resistentes a β-lactamasas (gramnegativas)*
   - Temocilina

B. Cefalosporinas
1. *Primera generación*
   - Cefalotina
   - Cefazolina
   - Cefapirina
   - Cefalexina
   - Cefadroxilo
   - Cefradina
2. *Segunda generación*
   - Cefuroxima
   - Cefamandol
   - Cefoxitina[a]
   - Cefmetazol[a]
   - Cefaclor
   - Cefonicida
   - Cefprozilo
3. *Tercera generación*
   - Cefminox
   - Cefotaxima
   - Ceftizoxima
   - Ceftazidima
   - Cefoperazona
   - Ceftriaxona
   - Cefotetán[a]
   - Cefixima
   - Cefpodoxima
   - Ceftibuteno
4. *Cuarta generación*
   - Cefepima
   - Cefpiroma

C. Monobactámicos
- Aztreonam
- Carumonam

D. Carbapenemes
- Imipenem
- Ertapenem
- Biapenem
- Faropenem
- Meropenem

E. Inhibidores de β-lactamasas
- Ácido clavulánico
- Sulbactam
- Tazobactam

[a] Estructura de cefamicina.

es la presencia en los gramnegativos de una segunda membrana, la membrana externa, creándose un espacio entre ambas, el espacio periplásmico, en el que se encuentra la mureína. La mureína en las bacterias gramnegativas se ve al microscopio electrónico como una capa fina, posiblemente constituida por una única molécula bidimensional, que conserva la forma de la bacteria, y a la que normalmente se denomina «sáculo de mureína». En las grampositivas no existe la membrana externa y la mureína aparece como una capa más gruesa, lo que posiblemente indica mayor incidencia de malla tridimensional en ella (fig. 61-4).

3.2. Biosíntesis de la mureína

La biosíntesis de la mureína ocurre en varias etapas con diferente localización intracelular (fig. 61-5):

Fase 1. Ocurre en el citoplasma. Consiste en la síntesis de las unidades estructurales que se utilizan de forma activada unidas a un nucleótido de uridina, UDP-NAG y UDP-NAM. El UDP-NAM se obtiene a partir del UDP-NAG en una reacción que es inhibida de forma específica por la fosfomicina. Los cinco aminoácidos del pentapéptido se añaden al UDP-NAM de forma secuencial, uno a uno, excepto los dos últimos restos de D-ala que se añaden como un dipéptido. Estas reacciones se llevan a cabo por sintetasas específicas que son independientes del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y ribosomas. Además, intervienen racemasas que son enzimas que producen la forma D de los aminoácidos a partir de las formas L habituales, y la D-ala-D-ala-sintetasa que produce el dipéptido D-ala-D-ala. Las reacciones en las que interviene la D-ala son inhibidas por sus análogos estructurales con amplio espectro de actividad antibacteriana, como la cicloserina.

Fase 2. El UDP-NAM pentapéptido se transfiere a un lípido, que se encuentra anclado en la cara interna de la membrana, llamado bac-

toprenol, y en esta posición se adiciona la mitad NAG obteniéndose una unidad estructural de la mureína que consiste en NAG-NAM-pentapéptido unido a la membrana por medio del bactoprenol. En esta fase se produce la adición de los puentes peptídicos que algunas bacterias, como *S. aureus,* utilizan para la formación de los enlaces cruzados. El bactoprenol difunde a la cara externa de la membrana, arrastrando en su movimiento a la unidad estructural de la mureína.

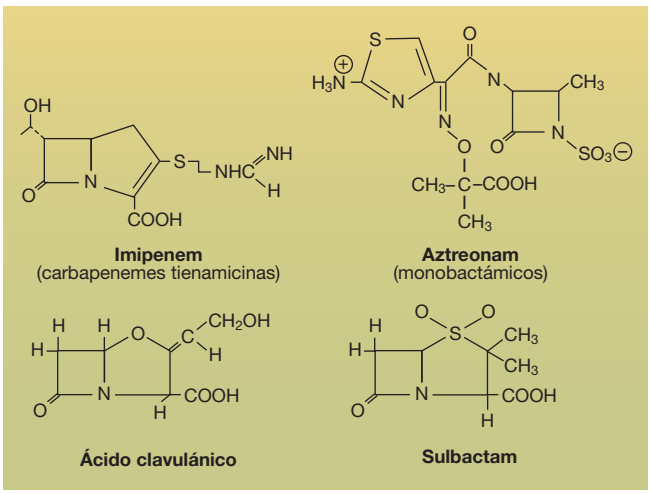


Figura 61-3. Estructura de otros β-lactámicos (tienamicinas y monobactámicos) y de inhibidores de β-lactamasas.

Fase 3. Es la fase de polimerización propiamente dicha en la que una unidad básica, que se encuentra unida a la membrana por el bactoprenol, se transfiere a un punto de crecimiento de la mureína. Este punto de crecimiento simplemente consiste en un extremo no reductor de un polímero de mureína al que la nueva unidad se adiciona mediante la formación de un enlace glucosídico. Las enzimas que catalizan esta reacción se denominan transglucolasas.

Hay que destacar que la biosíntesis de mureína siempre significa crecimiento de mureína que ya existe, no biosíntesis *de novo*. Las moléculas de mureína maduras probablemente son cerradas y no tienen extremos libres, por lo que no podrían crecer. Sin embargo, las bacterias poseen enzimas que producen hidrólisis y cierta degradación de la mureína. Las enzimas que producen esta degradación fisiológica son hidrolasas, habitualmente denominadas autolisinas, que son esenciales, entre otras cosas, por proporcionar los puntos de crecimiento de la mureína. La mureína se encuentra sometida a un equilibrio fisiológico de biosíntesis-degradación que es esencial para muchos aspectos de la vida bacteriana. El bactoprenol se debe regenerar a su forma activa, bactoprenol-fosfato, para iniciar otro ciclo de polimerización. La bacitracina inhibe este reciclaje y con ello bloquea la síntesis de mureína.

Fase 4. El producto de las reacciones descritas hasta ahora sería un polímero lineal de unidades NAG y NAM-pentapéptido alternantes. La última etapa de la síntesis es la formación de los enlaces cruzados entre las cadenas lineales para formar una malla bi o tridimensional. Estos enlaces se establecen entre los aminoácidos del pentapéptido, concretamente entre el aminoácido en posición 3 (que siempre es dibásico y tiene un grupo amino libre) y el residuo D-ala en posición 4. Esto hace que se desplace el resto de D-ala en posición 5. Las enzimas que catalizan esta etapa se llaman transpeptidasas.

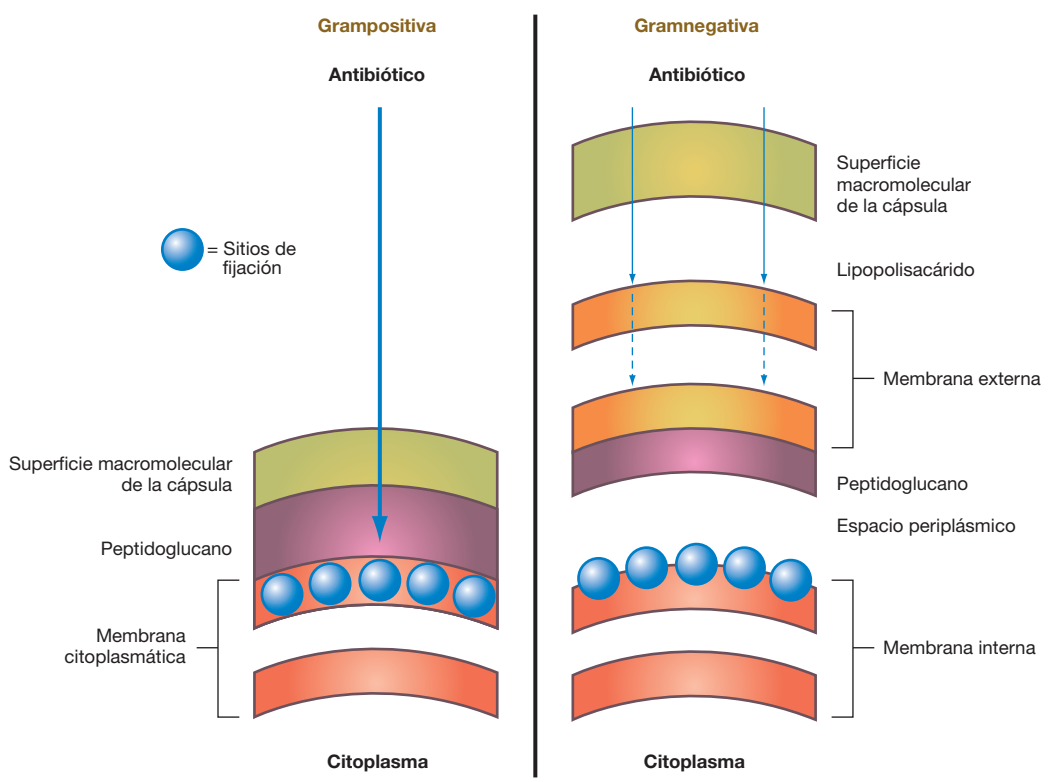


Figura 61-4. Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias gramnegativas y grampositivas.

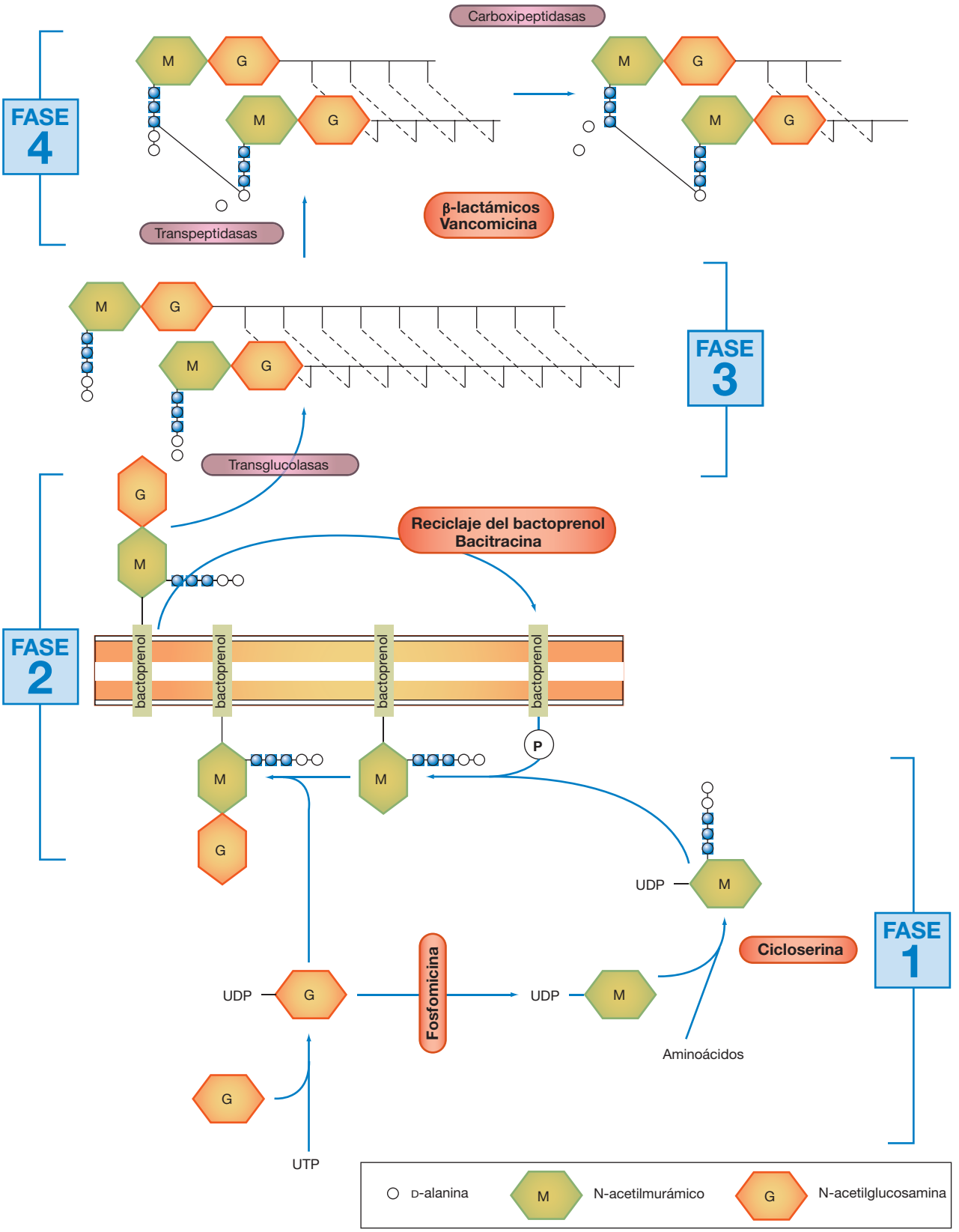


Figura 61-5. Esquema de las fases de la síntesis de mureína. (V. explicación en el texto.)

No todos los pentapéptidos participan en reacciones de entrecruzamiento. Una segunda enzima, la D-ala-carboxipeptidasa, elimina los restos D-ala terminales de cualquier pentapéptido que no se halle comprometido en el entrecruzamiento. Estas dos enzimas de la fase 4, transpeptidasas y carboxipeptidasas, son inhibidas por los antibióticos β-lactámicos.

3.3. Proteínas que unen penicilina

Si se incuban bacterias vivas con penicilina radiactiva, al analizar por autorradiografía un gel de proteínas, se observan varias bandas que corresponden a proteínas a las que se ha unido covalentemente la penicilina radiactiva. Estas proteínas que se localizan habitualmente en la cara externa de la membrana citoplasmática se denominan *proteínas que unen penicilina* (PBP). Todas las bacterias presentan un número variable de PBP. En *E. coli* existen al menos siete PBP, que se suelen clasificar como PBP de alto (70 a 80 kD) peso molecular (PBP1, 1a, 2 y 3) que son esenciales para la síntesis de la mureína y las de bajo (40 kD) peso molecular (PBP4, 5 y 6) que parecen no ser esenciales para la síntesis. Las PBP de alto peso molecular son enzimas bifuncionales con actividad transglucolasa y transpeptidasa. La actividad transglucolasa de estas PBP es fundamental para el crecimiento de la mureína y cada proteína desempeña papeles diferentes, todavía no bien conocidos. La división de *E. coli* exige dos formas de crecimiento de la mureína diferentes, una en la que la célula crece y aumenta de tamaño denominada *fase de elongación de la mureína,* en la que participa principalmente la PBP2. La otra fase produce la división de la célula madre cuando alcanza cierto tamaño y consiste en la formación de un tabique intercelular llamado *septo.* En esta *fase de septación* interviene la PBP3. Las PBP de bajo peso molecular presentan diversas actividades hidrolásicas habitualmente de tipo D-ala carboxipeptidasas. Cada una de las PBP presenta distinta afinidad por los diferentes antibióticos β-lactámicos.

3.4. Acción de los β-lactámicos

La actividad de los β-lactámicos se debe principalmente a la inhibición que producen a partir de la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína (fig. 61-6). La estructura de estos antibióticos, en su anillo β-lactámico, es similar a la del dipéptido D-ala-D-ala que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Al contrario de lo que ocurre con el sustrato natural, los β-lactámicos se unen a la transglucolasa formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima (recordemos que la actividad transpeptidasa reside en algunas de las PBP y que éstas se localizan en la cara externa de la membrana citoplásmica). Los β-lactámicos, para ser activos, deben acceder a la membrana donde se encuentran las enzimas a las que han de inhibir. Por lo tanto, en la acción de los β-lactámicos hay que considerar, al menos, tres etapas:

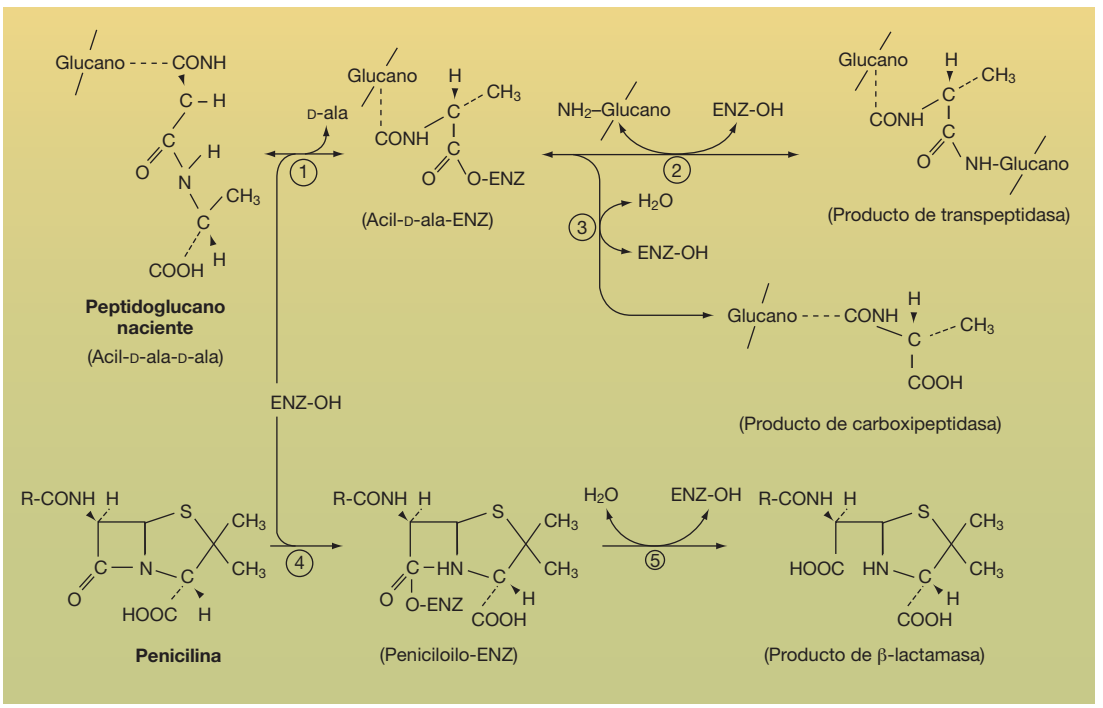


Figura 61-6. Procesos de transpeptidación y su inhibición por β-lactámicos. En 1, la subunidad de peptidoglucano polimerizado naciente se une a la transpeptidasa (ENZ-OH) para acilar el sitio activo que es un residuo de serina (acil-D-ala-ENZ) y libera el terminal D-ala. En 2, la unión del terminal N en el grupo aceptor con la subunidad del peptidoglucano adyacente origina la formación de enlace cruzado y liberación de ENZ-OH. En 3, la reacción es de una carboxipeptidasa. Los antibióticos β-lactámicos (reacción 4) actúan como donantes análogos del sustrato, fijándose y acilando el residuo de serina para producir peniciloilo-ENZ. La reacción 5 corresponde a la hidrólisis por β-lactamasas, que regenera la enzima. (De Tipper, con autorización.)

a) Acceso de los β-lactámicos a los sitios de acción.
b) Interacción del β-lactámico con sitios específicos de fijación: interacción fármaco-receptor.
c) Consecuencias de esta interacción sobre la bacteria.

La dificultad para alcanzar los sitios de acción puede explicar, al menos en parte, la ineficacia de los β-lactámicos sobre muchas especies bacterianas; por ejemplo, *clamidias* y *rickettsias* de localización intracelular, o bacterias ácido-resistentes con una pared muy rica en lípidos impermeables a los β-lactámicos.

Aparte de estas bacterias, que presentan una resistencia natural a los β-lactámicos, existen también, entre bacterias potencialmente sensibles, diferencias notables que condicionan la llegada de los β-lactámicos a los sitios de acción.

En organismos grampositivos, las membranas externas son fácilmente accesibles a moléculas polares, quizá con la excepción de las micobacterias en las que los abundantes lípidos y ceras constituyen una barrera hidrofóbica a compuestos polares. En bacterias gramnegativas, la existencia de una membrana externa constituye una fuerte barrera para la entrada de solutos polares, como los β-lactámicos. En la membrana externa de estas bacterias y en las de las micobacterias se encuentran unas proteínas, denominadas *porinas,* que son proteínas integrales de la membrana y que contienen un poro de carácter hidrófilo que permite el paso de compuestos polares por difusión. El tamaño del poro puede servir de tamiz que delimita el tamaño, alrededor de 500 Da, para las moléculas que pueden difundir a través de las porinas. Los compuestos con carga negativa tienen más dificultades para pasar a través de las porinas, ya que el poro está formado por aminoácidos cargados y, al gradiente de concentración que impulsa su entrada, se le opone la repulsión electrostática que es determinada por la acumulación de aniones en el citoplasma. La mayoría de los β-lactámicos atraviesan la membrana externa para alcanzar su sitio de acción en la membrana citoplásmica, a través de las porinas. En *E. coli* y en casi todas las enterobacterias existen dos porinas principalmente: OmpF y OmpC, aunque en condiciones de crecimiento dentro del organismo humano se sintetiza casi exclusivamente OmpC.

La difusión a través de las porinas es un *proceso pasivo* y, por lo tanto, la concentración de antibiótico en el espacio extracelular y en el espacio periplásmico tenderá a igualarse. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el espacio periplásmico existen enzimas capaces de inactivar los β-lactámicos (v. más adelante), por lo que la concentración de antibiótico en el espacio periplásmico dependerá de la difusión a través de la membrana externa y de la susceptibilidad a las enzimas inactivadoras (β-lactamasas); es decir, un β-lactámico puede ser activo sobre una bacteria poco permeable, si es resistente a la hidrólisis enzimática.

El lipopolisacárido (LPS) también constituye una barrera de permeabilidad, ya que al poseer un carácter iónico puede bloquear la vía de entrada hidrófoba a través de las bicapas lipídicas, evitando así la entrada de los compuestos *menos polares*. Las bacterias gramnegativas presentan resistencia natural a penicilinas muy grandes o muy cargadas o que, por otras razones, no pueden atravesar la barrera impuesta por el LPS y la membrana externa.

Para que los β-lactámicos muestren toda su actividad, es necesario que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de las mureína hidrolasas (autolisinas), hace que la mureína se debilite y en consecuencia la bacteria se destruye por lisis osmótica.

Si las bacterias no están en crecimiento, son insensibles a la acción de las penicilinas. En una población bacteriana susceptible a los β-lactámicos siempre existen algunas células que por diferentes razones no son lisadas. Este fenómeno se denomina *tolerancia* y puede producir el fracaso del tratamiento.

En general, la tolerancia se define como la respuesta bacteriostática en lugar de bactericida a los β-lactámicos. Un caso bien conocido es el del neumococo, que requiere la actividad de una autolisina dependiente de acetilcolina para que se produzca la lisis por penicilina. El neumococo puede sustituir la colina por etanolamina en los lípidos de su membrana; esto no afecta a su crecimiento, pero deja inactiva la autolisina, por lo que la penicilina no actúa como bactericida sino como bacteriostático. Estas variantes de neumococo mantienen una concentración mínima inhibitoria (CMI) baja para penicilina, pero su concentración mínima bactericida (CMB) aumenta de forma considerable. En *S. aureus* se observa un fenómeno similar para la nafcilina: mientras que la relación CMB/CMI en cepas normales es de alrededor de 4, llega a ser superior a 100 en cepas tolerantes. Las bacterias tolerantes no son mutantes, sino el resultado de una adaptación fenotípica. Al retirar el antibiótico las variantes tolerantes recuperan su susceptibilidad original.

4. Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia a β-lactámicos se pueden resumir en tres tipos: alteraciones del transporte, modificación de los sitios de acción y producción de β-lactamasas. Sin duda, el más importante de ellos es la producción de β-lactamasas. Lo más habitual en las bacterias resistentes de origen clínico es la presencia simultánea de más de un mecanismo de resistencia.

Por ejemplo, muchas cepas de *Acinetobacter baumannii* producen varias β-lactamasas y expresan bombas de expulsión activa como mecanismo adicional, siendo la coexistencia de ambos mecanismos responsable de un efecto sinérgico en las CMI. La CMI de bacterias en las que concurren inactivación y alteración del transporte es mucho más alta que la suma de las CMI de bacterias con mecanismos individuales.

4.1. Alteración del transporte

Los β-lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación (PBP) en la cara externa de la membrana citoplásmica, lo cual se consigue fácilmente en las bacterias grampositivas y

por difusión a través de las porinas (OmpC, principalmente) en las gramnegativas. Mutantes que no produzcan la porina OmpC son resistentes a penicilinas y se recuperan con frecuencia de los pacientes que han recibido tratamiento con cefalosporinas.

Esta forma de resistencia es frecuente en enterobacterias como *Salmonella, Klebsiella* y *Enterobacter,* y en *Pseudomonas.* La pérdida de las porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que muy a menudo produce resistencia cruzada para todos los compuestos que usan las porinas como vía de entrada. Los mutantes son resistentes simultáneamente a algunos β-lactámicos, y también a cloranfenicol, quinolonas y tetraciclina. Además de las que podemos llamar porinas generales, se conocen otras que son específicas para algunas moléculas e incluso su apertura está controlada por la unión de su ligando. Un ejemplo es la porina OprD de *Pseudomonas,* específica para aminoácidos básicos, pero que también se utiliza de forma selectiva para transporte de imipenem; su pérdida es un mecanismo habitual de resistencia a este antibiótico en *Pseudomonas*, aunque se requieran mecanismos adicionales (síntesis de β-lactamasas) para completar la resistencia. En el caso del meropenem y doripenem se requiere, además, la intervención de bombas de expulsión que no son necesarias para producir resistencia a imipenem.

Una nueva forma de resistencia a β-lactámicos, asociada con una alteración del transporte, está relacionada con las ya mencionadas bombas de salida o de expulsión, sistemas inespecíficos de bombeo al exterior de moléculas diversas. La inactivación de una bomba de salida en cepas resistentes de *Pseudomonas* productoras de β-lactamasas o con las PBP alteradas da lugar a un notable descenso de su resistencia, lo cual indica que en este género, y probablemente en otros gramnegativos, la resistencia a β-lactámicos es el resultado de la cooperación entre los tres tipos de mecanismos de resistencia, como se ha descrito en el caso de los carbapenemes.

4.2. Alteración de los sitios de acción

Ya se ha descrito cómo el sitio de acción de los β-lactámicos es un grupo de proteínas, con actividad en la biosíntesis de mureína, que se denominan PBP. Un mecanismo habitual de resistencia a estos antibióticos, frecuente en bacterias grampositivas, es la producción de PBP con una afinidad disminuida por los β-lactámicos.

El caso más característico de resistencia por este mecanismo es la resistencia a meticilina en *S. aureus*. La meticilina se une con gran afinidad a la PBP2 de *S. aureus* produciendo la lisis de la bacteria. Son frecuentes los aislamientos de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que, además de su PBP2 normal, presentan una forma nueva de esta proteína llamada PBP2a o PBP2' que tiene muy baja afinidad por la meticilina, y que por lo tanto, son resistentes a este antibiótico. La proteína PBP2a es producto de un gen *mecA* presente sólo en el cromosoma de *S. aureus* resistentes a meticilina, que se supone que lo ha adquirido de otra especie bacteriana.

Además de los mutantes resistentes a meticilina que llevan un gen *mecA,* se han aislado otras variantes de *S. aureus,* resistentes a diversos β-lactámicos, que producen una PBP2a con afinidad alterada por muchos β-lactámicos incluidos carbapenemes, o una gran cantidad de PBP4, una de las PBP de bajo peso molecular.

Los enterococos presentan una resistencia natural a muchos antibióticos β-lactámicos, especialmente cefalosporinas, debido a la baja afinidad de una de sus PBP (PBP5) que es capaz de sustituir la actividad de las otras PBP cuando son inhibidas por estos antibióticos. Se han aislado mutantes de enterococos con resistencia ampliada, que incluye penicilina y ampicilina, que producen mayor cantidad de PBP5 con afinidad disminuida para estos antibióticos.

En neumococos se han aislado mutantes resistentes a β-lactámicos, que presentan hasta tres de sus PBP de alto peso molecular (PBP1a, 2b y 2x) alteradas, con afinidad disminuida. En muchos casos, los cambios son tan numerosos que se cree que son el resultado de recombinación con un gen extraño adquirido por transformación. Otro tanto ocurre en *Haemophilus* y *Neisseria.*

4.3. Producción de β-lactamasas

Aunque se considere en tercer lugar, la producción de β-lactamasas por las bacterias es el mecanismo más importante de resistencia a los β-lactámicos. Las β-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β-lactámico de estos antibióticos y los convierte en compuestos biológicamente inactivos. En organismos grampositivos, la síntesis de β-lactamasas suele ser inducible por la presencia de antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad, produciendo su destoxificación, con lo que la resistencia tiene un efecto poblacional, ya que, al destoxificar el ambiente, se permite el crecimiento de otras bacterias que no producen β-lactamasas. En bacterias gramnegativas, las β-lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma. Su situación es estratégica, ya que escasas moléculas de enzima pueden inactivar al antibiótico a su paso al periplasma a través de las porinas. Se han desarrollado compuestos que son análogos a la penicilinas y presentan capacidad de inhibir la actividad de la β-lactamasas, como se verá más adelante.

4.3.1. Tipos de β-lactamasas

En la actualidad se conocen varios cientos de β-lactamasas, aumentando su número día a día, por lo que resulta imposible disponer de una relación actualizada de dichas enzimas. Sin embargo, es frecuente que cada β-lactamasa recién descubierta proceda de otra ya conocida con ligeras modificaciones. Su relación puede conocerse gracias a la tecnología de determinación y análisis de secuencias del ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas, lo que permite clasificar en grupos a las β-lactamasas, con gran probabilidad de que, cualquier nueva enzima, aunque presente alguna característica alterada, pertenecerá a alguno de estos grupos.

Existen numerosos criterios de clasificación que han dado lugar a diferentes esquemas. Son los siguientes:

— La *especificidad de sustrato:* la capacidad relativa de hidrólisis de bencilpenicilina o cefaloridina determina que una enzima se clasifique como penicilinasa o cefalosporinasa. Hoy día se habla también de oxacilinasas, carbapenemasas, etcétera.

— La *clase molecular:* se establece a partir de las comparaciones de las secuencias de aminoácidos de las proteínas y tiene valor filogenético real. Existen cuatro clases moleculares: A, representada por penicilinasas de tipo TEM; B, son metaloenzimas poco frecuentes; C, representadas por cefalosporinasas cromosómicas de enterobacterias, y D, representadas por las enzimas capaces de hidrolizar cloxacilinas.

— La *susceptibilidad a inhibidores:* se incluyen con valor clasificatorio la inhibición por EDTA y por ácido clavulánico (v. más adelante).

— La *localización genética:* el hecho de que el gen de una β-lactamasa se localice en un plásmido o en el cromosoma se ha considerado en algunas clasificaciones, pero como se explicó en el capítulo anterior (v. cap. 60), éste es un aspecto que puede variar con facilidad sin alterar las propiedades de la enzima, por lo que no tiene mucho valor.

Atendiendo a una combinación de todos estos criterios, se ha propuesto la clasificación que figura en la tabla 61-2.

4.3.2. Evolución de las β-lactamasas

Se propone que el origen evolutivo de las β-lactamasas puede estar en una PBP con actividad D-ala-D-ala-carboxipeptidasa, enzimas con las que las β-lactamasas conservan ciertas similitudes. Cualquiera que sea el origen de estas enzimas, es interesante destacar que las β-lactamasas actuales evolucionan a partir de otras más primitivas, como lo demuestra el hecho de que todas ellas se puedan incluir en cuatro únicas clases moleculares de las que la A y la C tienen una incidencia mucho mayor que las otras dos.

Los primeros miembros de la clase A se describieron a mediados de la décad de 1960. Son las enzimas de tipo TEM muy frecuentes en los plásmidos de enterobacterias. Los primeros aislamientos (TEM1) solamente hidrolizaban penicilinas y cefalosporinas de primera generación. Las β-lactamasas de tipo TEM son capaces de aceptar cambios en su secuencia que conducen a una ampliación de su gama de sustratos, sin afectar a su estabilidad ni a su actividad enzimática. Se han aislado alrededor de 80 variantes de TEM1, algunas de las cuales pueden hidrolizar monobactámicos o cefalosporinas de tercera generación. Recientemente se han descrito en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae,* enzimas derivadas de TEM resistentes a la inhibición por ácido clavulánico, que se han denominado IRT. Otros tipos de enzimas de la clase A, como las SHV, han sufrido un proceso de evolución paralelo.

Las enzimas de la clase B son metalo-β-lactamasas que requieren la colaboración de un átomo de Zn en el centro activo para hidrolizar el antibiótico. Son el grupo más activo frente a los carbapenemes.

Las enzimas de la clase C son cefalosporinasas cromosómicas presentes en muchas enterobacterias, que pueden ser o no inducibles. El prototipo de estas enzimas, AmpC, no es capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, pronto se aislaron mutantes bacterianas resistentes a estos antibióticos cuya resistencia se ha relacionado con la síntesis de una cantidad muy elevada de enzima. Posteriormente se aislaron mutantes con espectro expandido, comprobándose la localización de estas enzimas en plásmidos (FOX, MIR1).

Las enzimas de clase D presentan gran actividad frente a oxacilina y cloxacilina. Aunque guardan poca relación con las clases A y C, también presentan serina como residuo principal catalítico en su centro activo.

En resumen, se puede afirmar que entre los tipos de β-lactamasas descritos más recientemente hay algunas variantes a las que podemos considerar más importantes por su prevalencia e importancia clínica:

— β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se denominan así las enzimas similares a las clásicas pero que han adquirido la capacidad de inactivar a la mayoría de antibióticos β-lactámicos excepto la cefmicina y los carbapenemes. Suelen derivar principalmente de enzimas de la clase

Tabla 61-2. Principales tipos de β-lactamasas

Grupo	Clase	Sustrato	Ejemplos
Grupo 1: cefalosporinasas no inhibidas por AC	C	Cefalosporinas + ampicilina, cefotaxina y aztreonam	Enzimas AmpC de gramnegativos, FOX-1 *(K. pneumoniae)*
Grupo 2a: penicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilinas	
Grupo 2b: enzimas de amplio espectro inhibidas por AC	A	Penicilina, carbenicilina, cefaloridina	TEM-1, TEM-2 y SHV-1
Grupo 2be: enzimas de espectro expandido inhibidas por AC	A	Como 2b + cefotaxima	TEM-3 (hasta 26), CAZ-1 = TEM-5, CTX1 = TEM-3 y SHV-2 (hasta 6)
Grupo 2br: enzimas de amplio espectro resistentes a la inhibición por AC	A	Como 2b	TEM-30 (hasta 36). También llamadas IRT-1, etc.
Grupo 2c: carbenicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilina, ampicilina, carbenicilina	PSE-1 y CARB-3 *(Pseudomonas)*
Grupo 2d: enzimas activas sobre cloxacilina	D	Como 2c + cloxacilina y oxacilina	OXA-1 (hasta 12) enterobacterias y *Pseudomonas*
Grupo 2e: cefalosporinasas inhibidas por AC	A	Cefalosporinas de primera generación	CepA de *Bacteroides fragilis* y cefalosporinasa cromosómica de *Proteus*
Grupo 2f: enzimas que hidrolizan carba penemes, pero no son metaloenzimas	A	Como 2be + aztreonam e imipenem	NMC-A de *E. cloacae* Sme-1 de *S. marcescens*
Grupo 3: metaloenzimas no inhibidas por AC	B	Casi todos, incluidos carbape-	CphA de *Aeromonas hydrophilanemes* L1 de *Xanthomonas maltophila*

AC: ácido clavulánico.
Este esquema considera un grupo 4 que no se incluye por no conocerse la secuencia de ninguno de sus miembros.

A (tipo TEM y SHV y actualmente son frecuentes los derivados de CTX-M). Las carbapenemasas son capaces de hidrolizar carbapenemes; pertenecen sobre todo a las clases moleculares B y D.

— β-lactamasas resistentes a los inhibidores. Son de la clase A. La producción de estas enzimas hace que las asociaciones β-lactámico-inhibidor pierdan su eficacia terapéutica.

— Enzimas de la clase C (cefalosporinasas) plasmídicas. Esta clase de β-lactamasas era de localización cromosómica y, por tanto, no transmisible por conjugación, y su expresión solía estar reprimida. Cuando se desregula la expresión, pasan a plásmidos o amplían su espectro de acción por mutación, su presencia produce complicaciones clínicas.

4.3.3. Inhibidores de β-lactamasas

Son compuestos de estructura química análoga a los β-lactámicos (fig. 61-3), lo que explica el hecho de que se comporten como inhibidores competitivos de ciertas β-lactamasas, mediadas por plásmidos o por cromosomas. Estos fármacos carecen de actividad antibacteriana propia, pero potencian la actividad de los β-lactámicos; es decir, como consecuencia de su acción, bacterias que se han hecho resistentes por producir enzimas inactivadoras, recuperan su sensibilidad a este grupo de antibióticos. Hay que tener en cuenta que la acción sinérgica con penicilinas y cefalosporinas, producida por los inhibidores de β-lactamasas, sólo se produce en aquellas especies bacterianas cuyas enzimas son sensibles a estos inhibidores, como por ejemplo, los estafilococos, *Klebsiella, Haemophilus, E. coli,* etc. Este fenómeno ha encontrado clara aplicación clínica, mediante la asociación del **ácido clavulánico** a la amoxicilina o la ticarcilina, del **sulbactam** a la ampicilina y del **tazobactam** a la piperacilina (v. apartado 8).

4.3.4. Consecuencias terapéuticas

Resulta complicado determinar si una bacteria que ha sido aislada en una muestra clínica produce una β-lactamasa. Se puede hacer una primera inferencia a partir de los datos de sensibilidad y la identificación, presuponiendo cuál sería la situación más frecuente. Por ejemplo, un aislamiento de *Citrobacter freundii,* resistente a cefalosporinas y sensible a penicilinas, probablemente produzca una cefalosporinasa del grupo 1, pero son posibles también otras respuestas. Una situación cada vez más frecuente es que una misma bacteria produzca más de una β-lactamasa. En estos casos es muy complicado determinar el tipo de enzimas producidas a partir de los datos de susceptibilidad y serían necesarias técnicas genético-moleculares, como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridaciones con sondas específicas para cada enzima, o mejor aún pruebas bioquímicas con purificación de la enzima y ensayos enzimáticos *in vitro,* que no siempre están a nuestro alcance.

5. Actividad antibacteriana

En las tablas 61-3 a 61-6 se indica la actividad de los β-lactámicos sobre una selección de especies bacterianas. Por motivos prácticos, en el caso de las penicilinas se ha separado la actividad sobre bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobios. En el caso de las cefalosporinas, en la tabla 61-4 no se expresa su espectro completo, sino que se destacan aquellas peculiaridades del espectro que tienen mayor interés para su correcta aplicación terapéutica. En la tabla 61-5 se indica la actividad antibacteriana del aztreonam (monobactámico), cuyo espectro no incluye bacterias grampositivas. Y en la tabla 61-6 figura el espectro antibacteriano de los carbapenemes sobre un número de bacterias que se han seleccionado, como en los grupos anteriores, por su interés en la práctica clínica.

Es necesario tener en cuenta que cuando no existan diferencias importantes entre los derivados de un mismo grupo, puede que sólo se señale el nombre de uno de ellos, en general el más antiguo. Es inevitable indicar un número bastante elevado de cefalosporinas de tercera generación que se debe a la existencia de diferencias en el espectro y actividad antibacteriana de interés clínico o a peculiaridades farmacocinéticas que condicionan sus indicaciones terapéuticas.

De la actividad antibacteriana de los β-lactámicos es importante destacar:

a) La gran actividad de la penicilina G sobre varias especies bacterianas, fundamentalmente grampositivas y sobre bacterias anaerobias (excepto *Bacteroides fragilis*), lo que justifica el hecho de que se mantenga como tratamiento de primera elección en las infecciones producidas por ellas (v. indicaciones terapéuticas).

b) La escasa sensibilidad de *Enterococcus faecalis* a los β-lactámicos; ninguna cefalosporina posee actividad sobre este germen, cuya sensibilidad a los β-lactámicos queda reducida a penicilina, aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenemes (con menor actividad).

c) El amplio espectro que cubren las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas* (carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas).

d) La actividad de las cefalosporinas de primera generación sobre bacterias grampositivas, incluido *S. aureus* sensible a cloxacilina.

e) La actividad de algunas cefalosporinas de tercera generación (cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima y cefepima) sobre *Pseudomonas aeruginosa.*

f) Muchas penicilinas son activas sobre bacterias anaerobias con excepción de *B. fragilis;* este germen es sensible, sin embargo, a ureidopenicilinas, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán, y carbapenemes; de estos últimos hay que señalar que son los β-lactámicos con mayor espectro antibacteriano en el que se incluyen varias especies bacterianas aunque sean resistentes a penicilinas *(gonococo* y *neumococo).*

g) La similitud de espectro antibacteriano de cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima y cefixima, en el que está incluida también *Neisseria meningitidis.* El espectro de la cefepima y de la cefpiroma es similar al de cefotaxima y ceftriaxona, pero además posee una actividad anti-*Pseudomonas* comparable a ceftazidima.

h) La actividad de los monobactámicos queda limitada a bacterias gramnegativas, siendo su espectro comparable al de los aminoglucósidos (v. cap. 62).

Tabla 61-3. Penicilinas: actividad antibacteriana[a]

	Penicilina G	Ampicilina, amoxicilina	Cloxacilina, oxacilina, meticilina	Carbenicilina, ticarcilina	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina
Bacterias grampositivas					
Streptococcus pneumoniae	S[b]	S	S	S	S
Streptococcus pyogenes	S	S	S	S	S
Streptococcus viridans	S	S	S	S	S
Enterococcus faecalis	—	S[c]	R	—	S
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)	—	—	S	—	—
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)	R	R	R	R	R
Listeria monocytogenes	S	S	R	S	S
Bacterias gramnegativas					
Neisseria gonorrhoeae	S	S	R	S	S
Neisseria meningitidis	S	S	R	S	S
Haemophilus influenzae	R	S[d]	R	—	—
Escherichia coli	R	S	R	S	S
Klebsiella sp.	R	R[d]	R	R[d]	S
Enterobacter	R	R	R	S	S
Citrobacter	R	R	R	S	S
Serratia	R	R	R	S	S
Salmonella	R	S	R	S	S
Shigella	R	S	R	S	S
Proteus mirabilis	R	S	R	S	S
Providentia	R	S	R	S	S
Morganella	R	R[d]	R	S	S
Aeromonas	R	R[d]	R	S	S
Pseudomonas aeruginosa	R	R	R	S	S
Anaerobios					
Actinomyces	S	S	R	—	—
Plevotella melaninogenica	S	S	R	S	S
Clostridium perfringens	S	S	—	S	S
Peptostreptococcus	S	S	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
[a] Expresada en términos generales (consultar datos locales); S: sensible; R: resistente.
[b] Existe un porcentaje de cepas moderada o altamente resistentes (v. apartado 8).
[c] Necesaria asociación con aminoglucósido (efecto sinérgico).
[d] Porcentaje muy variable. Valorar asociación con inhibidores de β-lactamasas.

6. Características farmacocinéticas

En las tablas 61-7 y 61-8 se especifican las características cinéticas de los principales β-lactámicos. A continuación se comentan los aspectos más interesantes.

6.1. Absorción

Aunque los β-lactámicos en general deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunos derivados (p. ej., amoxicilina, cloxacilina y diversas cefalosporinas).

Entre los β-lactámicos de absorción oral existen algunas diferencias que es necesario tener en cuenta. La absorción oral de ampicilina mejora cuando se modifica ligeramente su molécula; las concentraciones plasmáticas alcanzadas con sus derivados (tabla 61-1) son el doble de los conseguidos con ampicilina, con la excepción de la metampicilina, que alcanza concentraciones semejantes. Además, las diferencias en la velocidad de absorción y eliminación hacen posible espaciar el intervalo entre dosis (hasta 12 h en el caso de la bacampicilina), si bien esto no es válido para infecciones graves. Ninguno de estos derivados de la ampicilina ha tenido el éxito que las diferentes compañías esperaban; en la mayoría de los casos la amoxilina es el antibiótico que sustituye a la ampicilina en el tratamiento por vía oral. Existe también un número considerable de cefalosporinas de primera, segunda y tercera generaciones que se absorben bien por vía oral. Todos los monobactámicos y carbapenemes comercializados hasta la actualidad deben administrarse por vía parenteral (tabla 61-8). Aunque todavía no autorizados en España, se han obtenido nuevos derivados del grupo de los carbapenemes: el **biapenem,** más estable a la hidrólisis por la dipeptidasa renal, y el **faropenem,** un profármaco (daxolato de faropenem), que se puede administrar por vía oral.

6.2. Distribución

Existen diferencias notables en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, lo que repercute de manera definitiva en el paso de los fármacos a través de las membranas celulares y, por lo tanto, en los procesos de difusión y eliminación. Si se tiene en cuenta que los β-lactámicos son sustancias hidrófilas, es mejor que tengan bajo grado de unión a

Tabla 61-4. Cefalosporinas. Actividad sobre una selección de cepas bacterianas[a]

	Cefazolina	Cefamandol	Cefuroxima	Cefoxitina	Cefotaxima	Ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepima	Cefpiroma	Cefixima
Streptococcus pyogenes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Streptococcus viridans	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Enterococcus faecalis	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)	S	S	S	S	S	S	—	S	S	S
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Haemophilus influenzae	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Neisseria meningitidis	R	—	—	—	S	S	—	S	—	—
Escherichia coli	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Klebsiella pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Enterobacter	R	—	—	—	S	S	S	S	S	—
Serratia	R	R	R	R	S	S	S	S	S	—
Proteus mirabilis	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Morganella	R	—	S	—	S	S	S	S	S	—
Aeromonas	R	S	S	—	S	S	S	S	S	S
Pseudomonas aeruginosa	R	R	S	R	R	R	S	S	S	R
Burkholderia cepacia	R	R	R	R	S	S	S	—	—	R
Bacteroides fragilis	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R
Clostridium perfringens	—	S	S	S	S	S	S	—	—	R
Peptostreptococcus	—	S	S	S	S	S	S	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
[a]Expresada en términos generales (consultar datos locales).

Tabla 61-5. Actividad del aztreonam sobre una selección de cepas bacterianas[a]

Escherichia coli	S
Klebsiella pneumoniae	S
Klebsiella oxytoca	S
Enterobacter cloacae	S[b]
Citrobacter	S[b]
Serratia marcescens	S
Proteus mirabilis	S
Proteus vulgaris	S
Morganella sp.	S
Providentia sp.	S
Salmonella	S
Shigella	S
Haemophilus influenzae	S
Neisseria gonorrhoeae	S
Neisseria meningitidis	S
Pseudomonas aeruginosa	S[b]
Stenotrophomonas maltophilia	R
Burkholderia cepacia	R

R: resistentes; S: sensibles.
[a] En términos generales (consultar datos locales).
[b] Algunas cepas son resistentes (CM > 16 mg/L).

Tabla 61-6. Actividad de carbapenemes sobre una selección de cepas bacterianas[a]

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)	S	S	S[c]
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)	R	R	R
Streptococcus pyogenes	S	S	S[c]
Streptococcus pneumoniae	S	S	S[c]
Enterococcus faecalis	S	S[b]	R
Haemophilus influenzae	S	S	S[d]
Neisseria gonorrhoeae	S	S	S[d]
Moraxella catarrhalis	S	S	S[d]
Klebsiella pneumoniae	S	S	S
Acinetobacter	S	S	R
Enterobacter cloacae	S	S	S
Escherichia coli	S	S	S
Citrobacter freundii	S	S	S
Serratia marcescens	S	S	S
Proteus mirabilis	S	S	S
Proteus vulgaris	S	S	S
Salmonella	S	S	S
Shigella	S	S	S
Pseudomonas aeruginosa	S	S[d]	S[c]
Burkholderia cepacia	S	S	—
Xantomonas maltophilia	R	R	R
Peptostreptococcus	S	S	S
Clostridium perfringens	S	S	S
Bacteroides fragilis	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
[a] Expresada en términos generales (consultar datos locales).
[b] Efecto sinérgico asociando aminoglucósidos.
[c] Menor actividad que imipenem.
[d] Mayor actividad que imipenem (sensibles incluso algunas cepas resistentes a éste).

las proteínas plasmáticas, puesto que favorece la difusión tisular.

La distribución es buena, en general, y se alcanzan concentraciones adecuadas en líquido pleural, pericardio, líquido sinovial, etc. El paso al sistema nervioso central (SNC); sin embargo, es escaso en condiciones normales, pero la inflamación meníngea hace posible la utilización de penicilinas en el tratamiento de infecciones a ese nivel. Con respecto a las cefalosporinas, sólo alcanzan concentraciones significativas en líquido cefalorraquídeo: cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima, moxalactam y ceftazidima. Su utilidad en el tratamiento de las meningitis figura en el apartado 8.6.

Todos los β-lactámicos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando concentraciones variables en la circulación fetal; a pesar de ello, y de acuerdo con su escasa toxicidad (v. apartado 7), se consideran los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones durante el embarazo.

6.3. Metabolismo y excreción

En su mayoría son eliminados por la orina sin metabolizar. La excreción renal de las penicilinas se produce por procesos de filtración y de secreción tubular activa, mientras que en el caso de las cefalosporinas la secreción tubular es más variable para los distintos derivados.

Existen algunas excepciones que es necesario tener en cuenta: *a)* algunos β-lactámicos (cefalotina, cefapirina y cefotaxima) sufren procesos de desacetilación, dando lugar a metabolitos con diferentes grados de actividad antibacteriana; en el caso de la cefotaxima, la desacetilcefotaxima tiene una semivida ligeramente más larga que la cefotaxima (1,6 h); *b)* la eliminación renal de cefaloridina, ceftazidima y ceftriaxona se produce exclusivamente por filtración glomerular, y *c)* numerosos β-lactámicos pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas en bilis (mezlocilina, nafcilina, piperacilina, cefazolina, cefamandol y cefoxitina); la eliminación biliar es muy importante para la ceftriaxona (40%) y el cefotetán (12%); en el caso de la cefoperazona sólo el 25% se elimina por el riñón y el resto (75%) lo hace en forma activa por la bilis.

El hecho de que estos antibióticos se concentren en cantidades importantes en forma activa en la bilis tiene consecuencias de interés clínico: *a)* pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones localizadas en las vías biliares aunque, si existe obstrucción, sólo en el caso de la cefoperazona se han demostrado cantidades suficientes; *b)* pueden dar lugar a efectos adversos importantes: diarrea por modificar la flora intestinal normal y alteraciones de la coagulación por hipoprotrombinemia que se produce, en la mayoría de los casos, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de la vitamina K al reducirse la flora bacteriana intestinal, y *c)* los β-lactámicos cuyo porcentaje de eliminación biliar es mayor (cefoperazona y ceftriaxona) no requerirán modificación de la dosis en la insuficiencia renal.

Los procesos de secreción tubular renal son inhibidos por la probenecida, por lo que su administración prolongará la semivida de los β-lactámicos en cuya eliminación participa de forma importante este mecanismo. Asimismo, la probenecida compite con los β-lactámicos por los puntos de unión a la albúmina plasmática, por lo que su administración simul-

Tabla 61-7. Características farmacocinéticas de las principales penicilinas

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (min)	Eliminación renal (% activo)	Concentración LCR[b] (% de concentración plasmática)
Penicilina G	P	60	30	75	2-6
Penicilina V	O	80	45	40	
Meticilina	P	30-40	30	80	3-12
Cloxacilina	O, P	95	30	40	
Ampicilina	O, P	20	60-75	25-40	8-13
Amoxicilina	O	20	60-75	70	5-10
Carbenicilina	P	50	60-80	85	9
Ticarcilina	P	45-50	60-90		9
Mezlocilina	P	50	60	45-60	14
Azlocilina	P	20	45-60	60-70	13
Piperacilina	P	21-50	50-75	50-70	15
Mecilinam	P	20	45-60		
Temocilina	P	85	240	80	0,5-15

[a] P: vía parenteral; O: vía oral.
[b] Con meninges inflamadas.

tánea aumentará la cantidad de antibiótico en forma libre en la sangre, favoreciéndose los procesos de difusión.

Por su importancia clínica, es necesario señalar que el imipenem es hidrolizado por una dipeptidasa localizada en las células del túbulo proximal renal que rompe su anillo β-lactámico dando lugar a un metabolito inactivo que se elimina por orina; la administración simultánea de cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa, aumenta la recuperación urinaria de imipenem en forma activa hasta el 70% aproximadamente.

Los restantes carbapenemes (meropenem, ertapenem, doripenem) no son inactivados por la dipeptidasa renal, por lo que no requiere la asociación con cilastatina alcanzando, en consecuencia, mayores concentraciones en orina en forma de fármaco activo (90% de la concentración plasmática). Su aclaramiento sigue una proporción lineal con el de creatinina. El ertapenem es metabolizado parcialmente por hidrólisis de su anillo β-lactámico, siendo excretado un 80% en esta forma por el riñón; el resto se elimina sin modificar.

Es evidente que en la dosificación de un antibiótico y en el intervalo de administración hay que tener en cuenta muchos factores, tanto farmacológicos como bacteriológicos, pero como norma general se acepta que el intervalo de administración de un antibiótico debe ser de cuatro veces la semivida en infecciones graves y de seis veces para infecciones de gravedad moderada. En las tablas 61-7 y 61-8 figuran las semividas de los diferentes β-lactámicos; como puede verse, la corta semivida de la penicilina G (30 min) se ha prolongado extraordinariamente en los compuestos de introducción más reciente, siendo en varios de ellos superior a las 3 h (temocilina, cefonicid, cefotetán y ceftriaxona).

La semivida puede modificarse en diferentes situaciones fisiopatológicas que se acompañan de variaciones en los mecanismos de eliminación. Es especialmente importante el aumento de la semivida que se produce cuando existe insuficiencia renal, recomendándose reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min, excepto en el caso de la cefoperazona y la ceftriaxona, cuya principal vía de eliminación es la biliar. La semivida también está aumentada en el recién nacido, fundamentalmente en los prematuros y en personas de edad avanzada, mientras que en los niños y las personas jóvenes la semivida puede ser más corta.

6.4. Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

Es importante tener en cuenta que el tiempo durante el cual las penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos se encuentran en concentraciones superiores a la CMI correspondiente al germen responsable en el lugar de la infección es el parámetro que determina la respuesta al tratamiento (efecto dependiente del tiempo). Este hecho está relacionado, sin duda, con la duración del efecto postantibiótico que, aunque en las bacterias grampositivas puede prolongarse durante 2-3 h, en las gramnegativas es muy corto. Estos datos justifican la buena evolución, observada en algunos pacientes, cuando estos antibióticos se administraron en infusión continua y, cuando la administración es intermitente, la necesidad de administrar varias dosis al día. El intervalo, que queda reflejado en la tabla 61-9, depende de la semivida de eliminación correspondiente a cada derivado.

Sin embargo, los carbapenemes parecen tener un comportamiento farmacodinámico diferente. Su actividad bactericida es dependiente de la concentración, y se ha demostrado un efecto postantibiótico significativo tanto sobre bacterias grampositivas como gramnegativas. Por otra parte, hay que señalar que, aunque existen pocos datos clínicos sobre la eficacia de los carbapenemes en infusión continua, en especial el imipenem, es muy inestable en solución, lo que apoya la necesidad de administrar estos fármacos de forma intermitente.

Tabla 61-8. Características farmacocinéticas de las principales cefalosporinas

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR[b] (% de concentración plasmática)
Primera generación					
Cefaloridina	P	10-30	1-1,5	100	15
Cefalotina	P	65-75	0,5	65	1-5
Cefazolina	P	75-85	1,5-2	80-100	1-4
Cefapirina	P	40-50	0,5	55-70	
Cefacetrilo	P	30-40	0,7-1,2	75	
Cefaloglicina	O	—	—	75-100	
Cefalexina	O	10-15	0,7-1	80-100	
Cefradina	O, P	12-16	0,7-1	80-100	
Cefadroxilo	O	—	1,2	70-80	
Segunda generación					
Cefuroxima	O, P	30-50	1,3	100	5-10
Cefamandol	P	75	0,8	80-100	1-20
Cefoxitina	P	70-75	0,8	90	1-30
Cefmetazol	P	85	1,1	100	
Cefaclor	O	—	0,2		
Ceforanida	P	80	—		
Cefonicid	P	> 90	4,5		
Cefprozilo	O	35-45	1,2		
Tercera generación					
Cefotaxima	P	30-50	1	80[c]	5-15
Cefoperazona	P	80-90	2	25[d]	3
Moxalactam	P	40-50	2,2	75	5-15
Cefsulodina	P	30	1-1,5	70	15
Ceftizoxima	P	30	1,7	85	20
Ceftazidima	P	17	1,8	15-20	5-25
Ceftriaxona	P	80-95	8	60[d]	3-10
Cefixima	O	67	3,7	75	—
Cefmenoxima	P	77	1,0		
Cefpodoxima	O	40	2,2		
Ceftibuteno	O	40	2,5		
Cuarta generación					
Cefepima	P	20	2,1		
Cefpiroma	P	10	2,0		
Monobactámicos					
Aztreonam	P	—	1,3-2,2	58-74	10
Carumonam	P	—	1,3-1,7	—	—
Carbapenemes					
Ertapenem	P	85-95	4,0	3,8	—
Imipenem	P	—	1,0	70	—
Meropenem	P	—	1,0	90	—

LCR: líquido cefalorraquídeo.
[a] P: vía parenteral; O: vía oral.
[b] Con meninges inflamadas.
[c] Parcialmente en forma de desacetilcefotaxima (activa).
[d] El resto se excreta por vía biliar en forma activa.

7. Reacciones adversas

Son antibióticos muy bien tolerados en general; sin embargo, se han descrito numerosos efectos secundarios, tanto para las penicilinas como para las cefalosporinas.

7.1. Penicilinas

Las reacciones adversas más importantes son las de hipersensibilidad de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 h) o tardías (> 72 h) y de gravedad variable, desde

Tabla 61-9. Dosificación de los antibióticos β-lactámicos

	Adultos (g)	Intervalo (h)	Niños (mg/kg)	Intervalo (h)	Vía de administración
A. Penicilinas					
Penicilina G	1-4 × 10^6 U	4-6	50.000 U/kg	4-6	IV
Penicilina G benzatina	0,6-2,4 × 10^6 U	[a]	50.000 U/kg	[a]	IM
Penicilina procaína	0,6-1,2 × 10^6 U	12-24	25.000 U/kg	12-24	IM
Penicilina V	0,25-0,5	6	6,25-12,5	6	Oral
Meticilina	1-2	4-6	25-100	4-6	IV/IM
Cloxacilina	0,5-1	6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina	0,5-1	4-6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina + sulbactam	0,5-2	4-6	12,5-50	4-6	IV
Amoxicilina	0,5-1	8	8-15	8	Oral
Carbenicilina	5-6	4-6	25-100	4-6	IV
Ticarcilina	3	4-6	50	4-6	IV/IM
Mezlocilina	3-4	4-6	50-75	4-6	IV/IM
Azlocilina	2-4	4-6	50-75	4-6	IV/IM
Piperacilina	3-4	4-6	50	4-6	IV/IM
B. Monobactam					
Aztreonam	1-2	6	30-50	6-12	IV
Carumonam	0,5-2	8	—	—	IV
C. Cefalosporinas					
Cefalotina	0,5-2	4-6	20-40	6	IV/IM
Cefazolina	0,5-2	6-8	8-25	6-8	IV/IM
Cefalexina	0,25-1	6	8-25	6	Oral
Cefradina	0,25-1	6	8-25	6	Oral
	0,5-2	6	12,5-25	6	IV
Cefuroxima	0,125-0,5	8-12	12,5-25	8-12	Oral
	0,75-1,5	8	12,5-25	6-8	IV/IM
Cefamandol	1-2	4-8	12,5-25	4-8	IV/IM
Cefoxitina	1-2	6-8	20-50	4-8	IV/IM
Cefmetazol	2	6-12	6-50	6-8	IV
Cefadroxilo	0,5-1	12-24	15	12	Oral
Cefaclor	0,25-0,5	8	8-12	8	Oral
Cefonicid	0,5-2	24	—	—	IV/IM
Ceforanida	0,5-1	12	10-20	12	IV/IM
Cefprozilo	0,25-0,5	12-24	15	12	Oral
Loracarbef	0,2-0,4	12	7,5-15	12	Oral
Cefotaxima	1-2	8-12	50-75	6	IV/IM
Ceftizoxima	1-3	6-8	50	6-8	IV/IM
Ceftazidima	1-2	8-12	25-50	8	IV/IM
Cefsulodina	1-2	6-8	15-25	6	IV/IM
Cefoperazona	1-2	6-12	25-100	12	IV/IM
Ceftriaxona	1-2	12-24	25-50	12-24	IV/IM
Cefotetán	1-2	12	20-30	12	IV/IM
Cefmenoxima	0,5-2	4-6	10-20	6	IV/IM
Cefixima	0,2-0,4	12-24	4-8	12-24	Oral
Cefpodoxima	0,2-0,4	12	5	12	Oral
Cefnidir	0,3-0,6	12-24	14	24	Oral
Cefepima	1-2	8-12	50	8	IV/IM
Cefpiroma	1-2	12	—	—	IV
D. Carbapenemes					
Imipenem	0,5-1	6	12-25	6	IV
Meropenem	0,5-2	8-12	40-60	8	IV
Ertapenem	1	24	—	—	IV/IM

IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa.
[a] Dosis única o una dosis/semana.

Tabla 61-10. Dosificación de los β-lactámicos en la insuficiencia renal

	Para aclaramiento de creatinina (mL/min)				Dosificación en diálisis		
	Dosis	> 80	80-50	50-10	< 10 (anuria)	Dosis tras hemodiálisis (HD)	Dosis/día durante DP
A. Penicilinas							
Penicilina G	1,2 × 10^6 U	2-12 h	2-12 h	2-12 h	1/3-1/2 dosis/día	0,5 × 10^6 U	
Penicilina V	0,25-0,5 g	6 h	6 h	8 h	12 h	0,25 g	
Meticilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	2 g	
Cloxacilina	0,5-1 g	6 h	6 h	6 h	6 h		
Ampicilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
Ampicilina + sulbactam	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
Amoxicilina	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
Ticarcilina	3 g	4-6 h	4-6 h	2-3 g/6-8 h	2 g/12 h	3 g	3 g/12 h
Mezlocilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-8 h	8-12 h	2-3 g	
Azlocilina	2-4 g	4-6 h	4-6 h	8 h	12 h	3 g	
Piperacilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-12 h	12 h	2 g/8 h + 1 g	
B. Monobactámicos							
Aztreonam	1-2 g	6-12 h	8-12 h	12-24 h	24-36 h	15 mg/kg	30 mg/kg/24 h
Carumonam	0,5-2 g	8 h	8-12 h	12-24 h	0,25-1 g/24 h		
C. Cefalosporinas							
Cefalotina	0,5-2 g	4-6 h	4-6 h	1-1,5 g/6 h	0,5/8 h	0,5-2 g	
Cefazolina	0,5-1,5 g	6-8 h	8 h	0,5-1 g/8-12 h	0,5-1 g/24 h	0,25-0,5 g	
Cefalexina	0,25-1 g	6 h	6 h	8-12 h	24-48 h	0,25-1 g	
Cefradina	0,25-1 g	6 h	6 h	0,5 g/6 h	0,25 g/12 h	—	0,5 g/6 h
Cefuroxima	0,75-1,5 g	8 h	8 h	8-12 h	24 h	—	
Cefamandol	0,5-2 g	4-6 h	1-2 g/6 h	1-2 g/8 h	0,5-1 g/12 h	—	
Cefoxitina	1-3 g	4-6 h	1-2/8 h	1-2 g/12 h	0,5-1 g/12-24	1-2 g	
Cefmetazol	2 g	8 h	8 h	16 h	48 h		
Cefadroxilo	1 g	12-24 h	12-24 h	24 h	36-48 h	0,5-1 g	
Cefaclor	0,25-0,5 g	8 h	8 h	8 h (50-100% dosis)	8 h (25-33% dosis)	0,25-0,5 g	
Cefonicid	0,5-2 g	24 h	0,5-1,5 g/24 h	0,25-1 g/24-48 h	0,25-1 g/3-5 días	No necesita	
Cefprozilo	0,25-0,5 g	12-24 h	12-24 h	1/2 dosis/12-24 h	1/2 dosis/12-24 h	1/2 dosis	
Loracarbef	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	3-5 días		
Cefotaxima	1-2 g	4-8 h	4-8 h	6-12 h	12 h	50 % dosis	
Ceftizoxima	1-4 g	8-12 h	0,5-1,5 g/8 h	0,25-1 g/12 h	0,25-1 g/24-48 h	1-4 g	3 g/48 h
Ceftazidima	0,5-2 g	8-12 h	8-12 h	1-1,5 g/12-24 h	0,5-0,75 g/24-48 h	1 g	
Cefsulodina	0,5-3 g	6 h	8 h	1 g/12 h	1 g/24 h	0,25 g	
Cefoperazona	1-4 g	6-8 h	6-8 h	6-8 h	6-8 h		1 g/18-24 h
Ceftriaxona	0,5-1 g	12-24 h	12-24 h	12-24 h	12-24 h	No necesita	
Cefotetán	1-2 g	12 h	12 h	24 h	48 h	1-2 g	
Cefmenoxima	0,5-2 g	4-6 h	6-8 h	12-24 h	24 h	30-50% dosis	
Cefixima	0,2-0,4 g	12-24 h	12-24 h	24 h	0,2 g/24 h	No necesita	No necesita
Cefpodoxima	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	24 h	—	—
D. Carbapenemes							
Imipenem	0,5-1 g	6-8 h	0,5 g/6-8 h	0,5 g/6-12 h	0,25-0,5 g/24 h	0,5-1 g	

DP: diálisis peritoneal.

erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica inmediata a su administración. Su incidencia es del 1-5% incluyendo desde las formas más leves hasta las más graves; sin embargo, las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0,2% de los pacientes, y son mortales en el 0,001% de los casos. Es importante tener en cuenta estos datos para investigar, mediante un interrogatorio cuidadoso, la veracidad de una probable «alergia a la penicilina» denunciada por un elevado porcentaje de pacientes. Además, la existencia de hipersensibilidad puede demostrarse mediante la realización de

pruebas cutáneas que sólo serán valorables si han sido efectuadas por personal especializado; la realización de estas pruebas puede ser peligrosa y su resultado, aunque hayan sido perfectamente realizadas, puede ser válido para disminuir, pero no para descartar totalmente la posibilidad de una reacción anafiláctica. Además, hay que considerar que, tras la administración de penicilinas, pueden aparecer alteraciones cutáneas, a veces de tipo maculopapular, de etiología no alérgica, descritas con mayor frecuencia con ampicilina y cuya incidencia alcanza el 50% en pacientes con mononucleosis infecciosa.

Debe evitarse la terapia con penicilinas en un paciente realmente alérgico siempre que sea posible, pero si el tratamiento con estos antibióticos es imprescindible, bien por la etiología del proceso o por otros factores (p. ej., durante el embarazo, en el que los β-lactámicos constituyen el grupo de menos riesgo de toxicidad tanto para la madre como para el feto), existe la posibilidad de desensibilizar al paciente mediante la administración oral o subcutánea de cantidades muy pequeñas y crecientes de penicilina con los intervalos recomendados. El proceso de desensibilización debe realizarse siempre en medio hospitalario y por especialistas en alergología.

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

a) Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile)* y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante.

b) Aumento reversible de las transaminasas, más frecuente con oxacilina, nafcilina y carbenicilina, que en general pasa inadvertida. Existe una hepatotoxicidad asociada al uso de amoxicilina/ácido clavulánico. Esta afectación hepática, cuya incidencia es de 1/10.000 tratamientos, se caracteriza por un cuadro frecuentemente de tipo colestático que puede aparecer durante el tratamiento o hasta varias semanas después de concluido. Se recomienda, en consecuencia, limitar el uso de amoxicilina asociada a ácido clavulánico a aquellas infecciones que, por ser producidas por gérmenes productores de β-lactamasas, no responden al tratamiento con amoxicilina sola.

c) Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas* (carbenicilina y ticarcilina), pero pueden ser producidas también por las restantes penicilinas.

d) Hipopotasemia, sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina y ticarcilina). Con las nuevas penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas,* el riesgo de hipopotasemia y sobrecarga de líquidos es menor, puesto que su contenido en sodio es más bajo; sin embargo, no se ha confirmado la importancia clínica de esta diferencia.

e) Nefritis intersticial, más frecuente con meticilina aunque se ha descrito también con otras penicilinas.

f) Encefalopatía que cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en líquido cefalorraquídeo (LCR); por lo tanto, es más probable si existe insuficiencia renal.

7.2. Cefalosporinas

Pueden originar:

a) Reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con las penicilinas; se ha descrito el 5-10% de reacciones a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas. Las manifestaciones clínicas son idénticas a las producidas por penicilinas.

b) Nefrotoxicidad: necrosis tubular producida por cefaloridina con dosis mayores de 4 g/día; puede ser provocada, aunque menos frecuentemente y con dosis más altas, por cefalotina, pero las restantes cefalosporinas prácticamente carecen de nefrotoxicidad, si bien hay que tener en cuenta la posible potenciación de este efecto adverso cuando se asocian a aminoglucósidos.

c) Por vía parenteral pueden producir dolor localizado en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa.

d) Intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefamandol y cefoperazona.

e) Fenómenos hemorrágicos, relacionados con la producción de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria; este efecto es más frecuente y grave con cefoperazona y cefamandol, especialmente si se administran a pacientes debilitados o desnutridos porque la presencia de un grupo metiltetrazoltiol en la cadena lateral altera la coagulación por un mecanismo similar al de los anticoagulantes orales. Puede evitarse parcialmente mediante la administración simultánea de vitamina K, aunque algunos autores, considerando las importantes alteraciones de las plaquetas originadas, que participan en la producción de hemorragias de forma activa, recomiendan el control rutinario del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con estos antibióticos y la suspensión del tratamiento cuando el tiempo de hemorragia esté prolongado.

f) Además, las cefalosporinas pueden producir sobreinfecciones, aumento de las transaminasas, eosinofilina, prueba de Coombs positiva (en ocasiones asociado a anemia hemolítica), y se ha descrito algún caso de encefalopatía semejante a la producida por penicilinas.

7.3. Carbapenemes

Como los restantes β-lactámicos, los carbapenemes producen escasas reacciones adversas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este grupo de antibióticos puede originar

reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con penicilinas o cefalosporinas. Tras la administración intravenosa rápida de imipenem aparecen náuseas o vómitos en el 1% de los pacientes aproximadamente. El imipenem puede producir, con mayor frecuencia que otros β-lactámicos, convulsiones; este efecto adverso es más frecuente tras la administración de dosis elevadas (algunos autores señalan cifras de hasta el 10% en pacientes tratados con dosis de 1 g/6 h), en pacientes con insuficiencia renal fundamentalmente si son ancianos, pero sobre todo en pacientes con patología cerebrovascular previa, epilepsia o cualquier otro tipo de enfermedad del sistema nervioso central (SNC). La incidencia de convulsiones tras la administración de meropenem y otros carbapenemes al parecer es mucho más baja, por lo que se ha relacionado el desarrollo de este cuadro clínico con la cilastatina necesaria para que el imipenem conserve su eficacia.

7.4. Monobactámicos

La diferencia en la estructura química de estos antibióticos y los otros β-lactámicos disminuye la posibilidad de hipersensibilidad cruzada, y hasta este momento no se han descrito reacciones anafilácticas ni alteraciones cutáneas tras la administración de aztreonam en pacientes con pruebas cutáneas positivas a la penicilina.

8. Aplicaciones terapéuticas

8.1. Principios generales

Como grupo, los β-lactámicos constituyen el conjunto de antibióticos más importante de la terapia antiinfecciosa. A pesar de que su número sobrepasa el medio centenar, la penicilina G continúa siendo el tratamiento de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles (tabla 61-3). En este sentido, es importante señalar el aumento de resistencias a penicilina de *S. pneumoniae,* bacteria clásicamente muy sensible a este antibiótico. El porcentaje de resistencias varía de unos sitios a otros, incluso dentro de un mismo país, por lo que es importante conocer los datos de sensibilidad locales antes de tomar la decisión de modificar el criterio general de tratamiento. Entre los neumococos «resistentes a penicilina», hay que distinguir dos grupos: los *altamente resistentes*, cuya CMI para la penicilina es ≥ 2 μg/mL y los neumococos con sensibilidad intermedia a penicilina *(o moderadamente resistentes)* cuya CMI es de 1-1,9 μg/mL; estos últimos responden a dosis altas de penicilina. Su resistencia no está relacionada con la producción de β-lactamasas (v. apartado 4).

También se ha producido un aumento considerable en el número de cepas resistentes a penicilinas en otras especies bacterianas; ejemplos de ellas son las resistencias de *E. coli* a ampicilina o amoxicilina, de *N. gonorrhoeae* a penicilina o de *S. aureus* a cloxacilina. Este problema complica el tratamiento de las infecciones bacterianas con mayor repercusión en el medio hospitalario, donde hay que buscar nuevas alternativas terapéuticas: asociación con inhibidores de β-lactamasas o antibióticos más activos.

En cuanto a los inhibidores de β-lactamasas, las asociaciones ácido clavulánico-amoxicilina, ácido clavulánico-ticarcilina, sulbactam-ampicilina y tazobactam-piperacilina son alternativas terapéuticas muy útiles en el tratamiento de infecciones producidas por determinadas bacterias cuya resistencia a los β-lactámicos tiene su origen en la síntesis de β-lactamasas; su utilización dependerá del índice de resistencias que exista en la zona, pero en ningún caso deben sustituir a las penicilinas en aquellos procesos en los que las penicilinas solas se consideran todavía el tratamiento de primera elección.

Es necesario insistir en que la aparición de resistencias no invalida el principio de que las penicilinas deben constituir el tratamiento de primera elección en gran número de infecciones bacterianas que a continuación se describen. En ellas se señalan, además, los β-lactámicos y, en su caso, otros antibióticos recomendados como alternativa cuando fracasa o no se puede utilizar el antibiótico de primera elección. La dosificación general o habitual de cada antibiótico se indica en la tabla 61-9; cuando esta dosis deba ser modificada por la naturaleza de la infección, se indicará en el epígrafe correspondiente. En la tabla 61-10 se indica la dosificación si existe insuficiencia renal.

8.2. Infecciones otorrinolaringológicas

a) Amigdalitis bacterianas. Si son producidas por *S. pyogenes,* penicilina G benzatina intramuscular a la dosis de 1.200.000 U en adultos y 600.000 U en niños como dosis única, o penicilina V oral a la dosis de 50 mg/kg/día repartidas en cuatro tomas diarias durante 7-10 días. Pueden utilizarse la amoxicilina o la ampicilina orales una vez descartada la existencia de mononucleosis infecciosa, ya que en este caso la incidencia de exantemas cutáneos es mayor.

b) Profilaxis de la fiebre reumática. Las personas que tras una amigdalitis por estreptococo del grupo A *(S. pyogenes)* han tenido un primer episodio de fiebre reumática están especialmente predispuestas a las recurrencias. Por lo tanto, se recomienda la siguiente profilaxis con antibióticos: penicilina G benzatina (1.200.000 U) o penicilina V (200.000 U/12 h) y en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/12 h) o sulfisoxazol (1 g). Cualquiera de estas pautas debe repetirse cada 4 semanas y, en general, mantenerse durante toda la vida, aunque, teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencias disminuye con la edad, algunos aceptan suspender la profilaxis, si no existe lesión cardíaca, en mayores de 18 años.

c) Otitis media y sinusitis aguda. El neumococo es la bacteria responsable más frecuente, pero no hay que descartar la existencia de *H. influenzae.* Por lo tanto, es de primera elección la amoxicilina a la dosis de 250-500 mg cada 8 h durante 7-10 días, admitiéndose como alternativa las cefalosporinas de segunda generación por vía oral.

d) Sinusitis crónica. Se recomienda la penicilina G, puesto que a las bacterias aerobias más frecuentes suelen asociarse anaerobios *(Peptostreptococcus, Bacteroides)*, que son sensibles a ella.

8.3. Infecciones respiratorias

a) Neumonía extrahospitalaria. El germen más frecuente es *S. pneumoniae,* por lo que el tratamiento de elección es la penicilina G

procaína, 600.000 U cada 12 h, por vía intramuscular durante 5 días, seguida de penicilina oral, 400.000-600.000 U cada 6 h durante 5 días más. Si no hay respuesta al tratamiento, hay que pensar en la posibilidad de resistencias o en otra etiología. Como alternativa se pueden utilizar amoxicilina o cefalosporinas de primera o segunda generación: cefazolina, cefamandol o cefuroxima, que son activas frente a *H. influenzae* y *K. pneumoniae,* o bien emplear antibióticos de otros grupos terapéuticos, como los macrólidos y las fluorquinolonas que, además, cubren *Legionella* y *Mycoplasma pneumoniae,* gérmenes insensibles a los β-lactámicos.

b) Neumonía intrahospitalaria. Con frecuencia, los gérmenes responsables son *P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Serratia* y *E. coli;* en este caso deben administrarse penicilinas anti-*Pseudomonas,* como carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas, o cefalosporinas de tercera generación; en el caso de las *Pseudomonas,* se recomienda la asociación con aminoglucósidos. En las infecciones por *Acinetobacter baumanii* multirresistente, es eficaz la administración de ampicilina-sulbactam, y se ha comprobado que es el sulbactam la molécula con actividad frente a esta bacteria. En la actualidad es motivo de preocupación el tratamiento de las infecciones respiratorias debidas a esta bacteria, muy especialmente en las unidades de cuidados intensivos.

c) Neumonías por aspiración. Es frecuente la existencia de anaerobios, en cuyo caso está indicada la penicilina G; pueden considerarse como alternativa las penicilinas anti-*Pseudomonas* con o sin inhibidores de β-lactamasas.

d) Bronquitis. En las bronquitis agudas por lo general es suficiente el tratamiento sintomático porque suelen ser de etiología vírica sobre todo en los niños; sin embargo, en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica puede estar justificada la administración de amoxicilina (500 mg cada 8 h durante 7-10 días) o como alternativa el cotrimoxazol. Si se sospecha infección por *M. pneumoniae,* debe tratarse con macrólidos, tetraciclinas o algunas fluorquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino).

8.4. Infecciones óseas y articulares

La bacteria responsable más frecuente es *S. aureus,* por lo que la primera elección recae sobre las penicilinas resistentes a las β-lactamasas: las isoxazolilpenicilinas. Las cefalosporinas de primera generación y, en caso de resistencia, la vancomicina, constituyen alternativas válidas. Si la infección se debe a enterobacterias o *Pseudomonas,* son útiles las cefalosporinas de tercera generación, especialmente la ceftazidima y la cefsulodina, si bien no se dispone de datos clínicos concluyentes. Como alternativa se pueden utilizar el ciprofloxacino y los carbapenemes.

8.5. Infecciones cutáneas y de tejidos blandos

Habitualmente son producidas por *S. pyogenes* o por *S. aureus,* por lo que el tratamiento de elección es penicilina G o penicilina oral en la erisipela y la linfangitis estreptocócica o isoxazolilpenicilinas en la celulitis y la forunculosis estafilocócicas. En las infecciones por *Bacillus anthracis* es de elección la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 h por vía intramuscular. En las infecciones asociadas a úlceras por decúbito y en las celulitis secundarias a vasculopatías periféricas, en las que hay que considerar la existencia de bacterias gramnegativas y de bacterias anaerobias, puede administrarse cefoxitina, cefmetazol o penicilinas anti-*Pseudomonas.* En las infecciones secundarias a mordeduras se recomiendan los siguientes antibióticos: ampicilina en la mordedura de perro y rata, cloxacilina en la de gato y cefoxitina en la humana.

8.6. Infecciones del sistema nervioso

a) Meningitis. Por la necesidad de iniciar el tratamiento de forma temprana, sin esperar a estudios bacteriológicos muy precisos, es necesario conocer las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en las distintas edades de la vida. En el *período neonatal,* los gérmenes más frecuentes son los bacilos gramnegativos *(E. coli, Proteus, Klebsiella),* aunque también pueden encontrarse estreptococos del grupo B y *Listeria monocytogenes.* Por ello, el tratamiento de primera elección, de eficacia demostrada, es la ampicilina (100-200 mg/kg/día en 2-4 dosis) asociada a aminoglucósidos. En las meningitis por enterobacterias el tratamiento debe mantenerse durante 20-30 días, mientras que en las producidas por estreptococo del grupo B suelen bastar 10 días. En *niños mayores de 3 meses y hasta los 7 años* son más frecuentes las meningitis por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae,* siendo tratadas en la actualidad con cefotaxima o ceftriaxona. Aunque ambas cefalosporinas de tercera generación cubren los tres microorganismos señalados anteriormente y poseen una actividad antibacteriana similar, la cefotaxima alcanza concentraciones eficaces en el LCR con mayor rapidez, lo que debe ser valorado, teniendo en cuenta la urgencia del tratamiento.

En *niños mayores de 7 años y en adultos* las bacterias más frecuentes son el meningococo y el neumococo, siendo tratadas también actualmente con cefotaxima o ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7-10 días en el caso del meningococo y 15 días aproximadamente para el neumococo. En pacientes alérgicos a los β-lactámicos, debe utilizarse como alternativa el cloranfenicol, asociado o no a cotrimoxazol (v. cap. 64). Los antibióticos β-lactámicos no se deben utilizar en la profilaxis de la meningitis meningocócica; para ello se deben emplear, y sólo en personas en contacto directo con el paciente, rifampicina o minociclina.

b) Absceso cerebral. Las penicilinas están indicadas sólo en los casos en que la etiología más probable sea el estreptococo (abscesos cuyo origen sea una sinusitis) o el estafilococo (en general, postraumáticos). En los estreptocócicos, penicilina G a dosis máximas en los estafilocócicos, penicilinas resistentes a β-lactamasas: nafcilina, 2 g cada 4 h; cloxacilina, 2 g cada 4 h; flucloxacilina, 1-2 g cada 4 h. Algunos autores consideran la cefotaxima como fármaco de primera elección, recomendándose asociarla con metronidazol en la mayoría de los casos. En caso necesario, puede recurrirse a vancomicina y, de forma excepcional, a cloranfenicol.

8.7. Infecciones urinarias

a) Extrahospitalarias, tracto inferior. En la mayoría de los casos es eficaz la amoxicilina, en dosis única de 3 g o 500 mg cada 8 h durante 3-5 días. Son también útiles los derivados de la ampicilina cuya semivida es algo más prolongada que la de ésta, aunque suelen ser más caros, pero el aumento en el número de resistencias de enterobacterias (fundamentalmente *E. coli*) a la ampicilina hace necesario recurrir a otros antibióticos β-lactámicos o a antibióticos de otros grupos (cotrimoxazol y quinolonas). En infecciones por bacterias productoras de β-lactamasas puede ser útil la asociación de ampicilina con inhibidores de β-lactamasas, aunque no es imprescindible debido a que se dispone de otras muchas posibilidades.

b) Intrahospitalarias, tracto inferior. Son infecciones multirresistentes en las que está justificada la asociación de ampicilina o amoxicilina con inhibidores de β-lactamasas. También pueden emplearse aquellas cefalosporinas cuya eliminación urinaria en forma activa sea elevada, o las fluorquinolonas.

c) Pielonefritis. Se emplean los mismos antibióticos recién indicados, pero prolongando el tratamiento durante 10-14 días.

8.8. Infecciones ginecológicas

En las infecciones del aparato genital femenino (endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica), exceptuando las de transmisión sexual, las bacterias más frecuentes son las enterobacterias, algunas especies de estreptococos y bacteroides. Este espectro es bien cubierto por las cefalosporinas cefmetazol, cefoxitina, y por las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas*. Cualquiera de éstas puede sustituir a la asociación clindamicina-aminoglucósidos, que sería de elección en pacientes alérgicas a los β-lactámicos.

8.9. Infecciones de transmisión sexual

La penicilina es el antibiótico de elección tanto en la sífilis como en la gonorrea, a pesar del aumento en las resistencias que presentan los gonococos.

En la *sífilis primaria y secundaria* se debe administrar penicilina G benzatina, 2,4 millones de U por vía intravenosa en dosis única. En caso de hipersensibilidad se puede utilizar doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía oral durante 15 días) o eritromicina (500 mg cada 6 h durante 15 días). En la *sífilis latente* o *tardía,* penicilina G benzatina a las mismas dosis, una vez por semana durante 3 semanas. En la *neurosífilis* se recomienda comenzar el tratamiento con penicilina G sódica, 12 millones de U/día durante 10 días, seguida de penicilina G benzatina, 2,4 millones de U por vía intramuscular por semana durante 3 semanas.

En las infecciones por *N. gonorrhoeae* se recomienda la penicilina G procaína, 4,8 millones de U en dosis única intramuscular, asociada a 1 g de probenecida por vía oral, o amoxicilina, 3 g por vía oral + 1 g de probenecida. Como la probenecida no está comercializada en España en forma independiente, en caso de resistencia o de alergia a las penicilinas se puede utilizar la espectinomicina, 2 g por vía intramuscular en dosis única, o la ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular en dosis única. La posibilidad de que en una uretritis, potencialmente gonocócica, exista *Chlamydia trachomatis,* no sensible a ningún β-lactámico, hace que actualmente se admita el tratamiento con doxiciclina, que también es activa sobre *Treponema pallidum* (v. cap. 64).

8.10. Infecciones intestinales

Aunque en principio las diarreas no deben tratarse con antibióticos, en las producidas por *Shigella, Salmonella* o *E. coli* excepcionalmente puede estar justificada su administración (v. cap. 43). La ampicilina es una alternativa válida, mientras que la amoxicilina no es eficaz en las shigelosis. La actividad del mecilinam o del pivmecilinam sobre salmonelas es mayor que la de la ampicilina o la amoxicilina, y pueden utilizarse incluso en la fiebre tifoidea.

8.11. Infecciones de vías biliares

Los gérmenes más frecuentes son enterobacterias, enterococos y, a veces, anaerobios (*Clostridium* spp.). Por lo tanto, los antibióticos recomendados por alcanzar concentraciones elevadas en bilis en forma activa son el cefamandol, la cefoxitina, el cefotetán, la cefoperazona y la ceftriaxona, a las que se puede asociar un aminoglucósido. Si la infección es producida por *Pseudomonas* o enterococo, deben administrarse preferentemente penicilinas anti-*Pseudomonas,* fundamentalmente mezlocilina y piperacilina, y como alternativa los carbapenemes.

8.12. Endocarditis bacteriana

Los gérmenes más frecuentes en la población normal son los estreptococos (60-80%): *S. viridans, E. faecalis* y, con menor incidencia, otras especies. El segundo lugar lo ocupan los estafilococos (20-30%): *S. aureus* y, especialmente cuando existen prótesis valvulares, *S. epidermidis*. Excepcionalmente se cultivan bacilos gramnegativos, otras bacterias y hongos. En consecuencia, el tratamiento será:

a) Endocarditis estreptocócica: todas las especies bacterianas responsables de este tipo suelen ser muy sensibles a la penicilina G, que se administra a dosis de 2 millones de U cada 4 h durante 4 semanas, asociada a un aminoglucósido; éste puede ser la estreptomicina (500 mg por vía intramuscular cada 12 h) o la gentamicina (5 mg/kg/día), que se administrarán durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

b) Endocarditis por *Enterococcus faecalis:* se recomienda ampicilina y gentamicina.

c) Endocarditis por *S. aureus:* cloxacilina a la dosis de 2 g por vía intravenosa cada 4 h durante 6 semanas; algunos autores recomiendan asociar gentamicina durante las dos primeras semanas.

En caso de hipersensibilidad o de resistencia bacteriana a la penicilina se debe administrar vancomicina, 500 mg cada 6 h por vía intravenosa durante 6 semanas.

d) Endocarditis por *S. epidermidis:* son frecuentes las resistencias a la cloxacilina, por lo que se recomienda vancomicina, durante 6 semanas, a la que puede asociarse gentamicina y/o rifampicina si la endocarditis se desarrolla en pacientes con una prótesis valvular. El riesgo de nefrotoxicidad producida por la asociación de gentamicina y vancomicina será menor si se ajusta la dosificación mediante monitorización de las concentraciones plasmáticas de ambos antibióticos.

e) *Profilaxis* de la endocarditis bacteriana. En pacientes en situación de riesgo (por lesión valvular previa, portadores de prótesis valvular o con otras patologías cardíacas bien definidas), se debe prevenir la endocarditis bacteriana mediante la administración profiláctica de antibióticos según las siguientes pautas: *α)* en intervenciones odontológicas con riesgo de hemorragia gingival y en las del aparato respiratorio superior: penicilina V, 2 g 1 h antes de la intervención y 500 mg cada 6 h durante 24 h; si los pacientes son alérgicos a la penicilina, eritromicina 1 g por vía oral 1 h antes de la intervención y 500 mg cada 6 h durante 24 h; *β)* intervenciones o manipulaciones instrumentales del tracto gastrointestinal y genitourinario: ampicilina (2 g por vía intramuscular o intravenosa) más gentamicina (1,5 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa) 30 min antes de la intervención y 8 h después, y *γ)* en manipulaciones de escasa importancia puede ser suficiente la amoxicilina, 3 g por vía oral 1 h antes y 1,5 g a las 6 h.

8.13. Infecciones dentarias

Los microorganismos más frecuentes son estreptococos (*mutans, salivarius* y *sanguis*), *lactobacillus* y anaerobios que forman parte de la flora habitual de la cavidad oral. Todos ellos son sensibles a la penicilina, por lo que el antibiótico de elección, tanto en las infecciones secundarias a caries como en el absceso periapical, es la penicilina G o V (250-500 mg/6 h), amoxicilina a dosis altas o amoxicilina-ácido clavulánico si es imprescindible. Como alternativas en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/8 h), clindamicina o tetraciclina (250 mg/6 h).

8.14. Profilaxis quirúrgica

Los β-lactámicos son antibióticos también de gran interés en la profilaxis quirúrgica, en cuyo caso la selección del antibiótico debe basarse en los gérmenes que con mayor frecuencia contaminan la zona de la intervención. Este tema fue abordado en el capítulo 60.

8.15. Otras infecciones

La penicilina G es también el antibiótico de elección en las infecciones producidas por los siguientes gérmenes:

a) Corynebacterium diphtheriae: penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 h en adultos y 300.000 U cada 6 h en niños durante 10 días (más la antitoxina diftérica).

b) Clostridium tetani: penicilina G, 2 millones de U cada 6 h por vía intravenosa, junto con las medidas terapéuticas específicas.

c) Clostridium perfringens: penicilina G, 10-20 millones de U/día por vía intravenosa.

d) Listeria monocytogenes: penicilina G, 15-20 millones de U/día por vía intravenosa durante 2 semanas por lo menos; en caso de endocarditis el tratamiento se prolonga 4 semanas como mínimo. Su sensibilidad es semejante para la ampicilina y, en caso de alergia a los β-lactámicos, se puede administrar tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.

e) Actinomyces israeli: penicilina G, 12 millones de U/día por vía intravenosa durante 2 semanas, seguida de penicilina V, 1 g/6 h por vía oral hasta la curación.

f) Finalmente, hay que tener en cuenta que, además de las indicaciones concretas señaladas, los β-lactámicos son antibióticos de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles. La decisión de utilizar un derivado u otro se tomará teniendo en cuenta la clínica del paciente y los correspondientes estudios bacteriológicos (cultivo, antibiograma, etc.) siempre que sea posible.

En la actualidad, asociados a otros antibióticos, son sistemáticamente incluidos en los protocolos para el tratamiento empírico de infecciones en *pacientes inmunodeprimidos.*

BIBLIOGRAFÍA

Adu A, Armour CL. Drug utilization review of the third generation cephalosporins. Drugs. 1995;50:423-39.

Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resistance Updates 2006; 9:142-156.

Balant L, Dayer P, Auckentaler R. Clinical pharmacokinetic of the third generation cephalosporins. Clin Pharmacokinet. 1985;10:101-43.

Bang NU, Kammer RB. Hematologic complications associated with beta-lactam antibiotics. Rev Infect Dis. 1983;5(Supl 2):380-93.

Barradell LB, Brysson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1994;47: 471-505.

Bauerfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. Drugs. 1985;29(Supl 5):9-14.

Bauerfeind A, Acar JF, Greenwood D. Beta-lactamases and betalactam antibiotics. Rev Infect Dis. 1986;8(Supl 5).

Bint AJ, Sepeller DCE, Williams RJ, editors. Imipenem, assessing its clinical role. J Antimicrob Chemother. 1986;18(Supl E).

Boswell FJ, Andrews JM, Wise R. Pharmacodynamic properties of faropenem demonstrated by studies of time-kill kinetics and postantibiotic effect. JAC. 1997;39:415-8.

Bradford PA. Extended spectrum β-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001;14:933-51.

Brogard JM, Jahl F, Willemin B, Lamalle AM, Blickle JF, Montail H. Clinical pharmacokinetics of cefotiam. Clin Pharmacokinet. 1990;17:163-74.

Brogden RN, Heel RC. Aztreonam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1986;31: 96-130.

Brysson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1994;47:506-39.

Bush K, Jaccoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Ag Chemother. 1995;39:1211-33.

Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam-Ampicillin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1987;33:577-609.

Campoli-Richards DM, Todd PA. Cefmenoxime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1987;34:188-221.

Childs SJ, Bodey GP. Aztreonam. Pharmacotherapy. 1986;6:138-52.

Clissold SP, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem-cilastatin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic activity. Drugs. 1987;33:183-241.

Darkes MJM, Plosker GL. Ceftidoren pivoxil. Drugs. 2002;62:319-36.

DeSante KA, Zeckel ML. Pharmacokinetic profile of loracarbef. Am J Med. 1992;92(Supl 6A):16-9.

Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. N Engl J Med. 1988; 318:490-500.

Foulds G. Pharmacokinetics af sulbactam-ampicillin in humans: a review. Rev Infect Dis. 1986;8(Supl 5):503-11.

Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1992;44:889-917.

Fuch PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1915-8.

Geenwood D, Finch RG. Piperacillin/tazobactam A new β-lactam/ β-lactamase inhibitor combination. J Antimicrob Chemother. 1993;31 (Supl A):1-124.

Goldstein EJC, Citron DM, Merrian CV, et al. Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. JAC. 2001;48:641-51.

Hence UU Berger-Baci B. Staphylococcus aureus penicillin-binding protein 4 and intrinsic β-lactam resistance. Antimicrob Ag Chemother. 1995;39:2415-22.

Holm SE. Interaction between beta-lactam and other antibiotics. Rev Infect Dis. 1986;8(Supl 3):305-14.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med. 1991;324:601-12.

Jacoby GA. β-Lactamase nomenclature. Antimicrobial Ag Chemother. 2006;50:1123-9.

Kearns GL, Young RA, Jacobs RF. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. Clin Pharmacokinet. 1992;22:284-97.

Kobayashi S. In vitro effects of beta-lactams combined with beta-lactamase inhibitors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* Antimicrob Ag Chemother. 1989;33:331-5.

Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1860-7.

Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet. 2000;39:335-43.

Mac Gowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of β-lactam antibiotics. Clin Pharmacokinet. 1998;35:391-402.

Marklan A, Brogden RN. Cefixime: a review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. Drugs. 1995;49:1007-22.

Mattie H. Clinical pharmacokinetic of aztreonam. Clin Pharmacokinet. 1988;14:148-55.

McNulty CAM, Garden GMF, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of carumonam, a new synthetic monobactam. Antimicrob Ag Chemother. 1985;28:425.

Mediavilla A. Perfil farmacológico de sultamicilina y sulbactam ampicilina. Rev Esp Quimioter. 1991;4(Supl 1):19-24.
Medical Letter. Cefixima. 1989;31:73-4.
Medical Letter. Ertapenem. A new parenteral carbapenem. 2002;44:25-6.
Miller LA, Ratnam K, Payne DJ. β-lactamase-inhibitor combinations in the 21st century: current agents and new developments. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:451-8.
Munor-Ques M. Encefalopatía por beta-lactámicos. Med Clin (Barc). 1984;82:507-13.
Neu H. Carbapenems. Special properties contributing to their activity. Am J Med. 1985;78(Supl 2A):33-40.
Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther. 1985;27:197-231.
Norrby SR. Problems in evaluation of adverse reactions to betalactam antibiotics. Rev Infect Dis. 1986;8(Supl 3):358-70.
Odenholt I et al. Postantibiotic and bactericidal effect of Imipenem against *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:136.
Pechere JC. Emergence of resistance during beta-lactam therapy of gram-negative infections: bacterial mechanisms and medical responses. Drugs. 1988;35(Supl 2):22-8.
Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. Drugs. 2002;65:2221-34.
Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone. A pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. Clin Pharmacokinet. 2001;40:685-94.
Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam. Current status in severe bacterial infections. Drugs. 2007;67:1289-849.
Richmond MH. Factors influencing the antibacterial action of betalactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1979;4:1-14.
Rodríguez WJ, Widermann BL. The role of newer oral cephalosporins, fluorquinolones and macrolides in the treatment of pediatric infections. En: Aronoff SC, editor. Advances in pediatric infectious diseases. St. Louis: Mosby Year Book; 1994.
Rossolini GA, Muñoz-Price LS. Redesigning β-lactams to combat resistance: summary and conclusions. Clin Microbiol Infect. 2007;13: 30-3.
Sabath LD. Reapraissal of the antistaphylococcal activities of firstgeneration (narrow-spectrum) cephalosporins. Antimicrob Ag Chemother. 1989;33:407-11.
Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: A concern. J Infect Dis. 1983;147:585-9.
Smith GM, Boom RJ, Beale AS. Influence of clavulanic acid on the activity of amoxicillin against an experimental *Streptococcus pneumoniae-Staphylococcus aureus* mixed respiratory infection. Antimicrob Ag Chemother. 1990;34:210-4.
Sykes RB, Bonner DP, Swabb EA. Modern beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther. 1985;29:321-52.
Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther. 1985;27:1-35.
Wexler HM, Molitoris D, St. John S, et al. In vitro activities of faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3669-75.
Williams JD, editor. The cephalosporins antibiotics (Seminar in print). Drugs. 1987;34(Supl 2):1-258.
Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Brysson HM. Meropenem: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs. 1995;50:73-101.
Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. Clin Pharmacokinet. 1990;17:223-35.
Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs. 2007;67:1027-52.
Véanse también las referencias del capítulo 60.

62 Antibióticos aminoglucósidos

A. Mediavilla

I. ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

1. Origen y química

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas*), que son con frecuencia resistentes a otros antibióticos. El primero que se obtuvo fue la **estreptomicina,** a partir de *Streptomyces griseus*. También de diferentes cepas de *Streptomyces* se obtuvieron la **neomicina,** la **kanamicina,** la **tobramicina** y la **paromomicina,** mientras que la **gentamicina** y la **sisomicina** fueron aisladas de diferentes especies del género *Micromonospora*. La **amikacina** y la **dibekacina** son derivados obtenidos por modificaciones químicas de la molécula de la kanamicina, y la **netilmicina** es un derivado semisintético de la sisomicina.

Químicamente, todos los derivados contienen un anillo aminociclitol derivado del inositol (fig. 62-1). En la estreptomicina y la dihidroestreptomicina, el anillo aminociclitol es la *estreptidina,* mientras que en los restantes componentes del grupo es la *2-desoxiestreptamina* (anillos A de cada fórmula). Al anillo aminociclitol se unen por enlaces glucosídicos dos o más azúcares con grupos amino o sin ellos. Aunque la relación entre estructura y actividad de los aminoglucósidos no se conoce por completo, se sabe que cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino unidos a los diferentes anillos, bien por procedimientos de síntesis química o por la acción de diferentes enzimas bacterianas, se produce la pérdida de actividad antibacteriana, como se verá más adelante (v. apartado 3).

2. Mecanismo de acción

En condiciones de aerobiosis, los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida por un mecanismo no conocido todavía completamente, pero en el que con seguridad intervienen varios procesos, entre los que tiene una especial importancia la inhibición de la síntesis de proteínas. Para ejercer su acción, los aminoglucósidos tienen que penetrar en el interior de las bacterias. Para que el acceso del antibiótico se produzca, éste se une a la membrana de las bacterias por simple enlace iónico, un proceso pasivo no dependiente de energía.

En las bacterias gramnegativas, los aminoglucósidos, que son compuestos catiónicos, se unen a residuos de lipopolisacáridos cargados negativamente, a los extremos polares de los fosfolípidos y a proteínas aniónicas localizadas en la membrana externa. Como consecuencia de esta unión, los aminoglucósidos desplazan competitivamente al Mg^{2+} y Ca^{2+} que habitualmente se encuentran en la pared bacteriana unidos a moléculas de lipopolisacáridos, lo que origina alteraciones de la pared celular con modificaciones de su permeabilidad. A continuación, los aminoglucósidos alcanzan el citoplasma bacteriano y posteriormente el ribosoma en una primera fase lenta (fase I) y una segunda fase rápida (fase II); ambas fases ocurren por procesos dependientes de energía cuya fuente es un gradiente electroquímico de protones generados, bien por la salida de protones que se produce durante la respiración, o por la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP).

A mayor potencial eléctrico transmembrana, mayor efecto antibacteriano. El potencial transmembrana es menor en un ambiente anaerobio, en presencia de un bajo pH en el medio externo y por hiperosmolaridad. En estas condiciones el transporte de los aminoglucósidos está significativamente reducido y, por tanto, su actividad antibacteriana será menor. Además, debido a que la unión al magnesio y al calcio es un mecanismo competitivo, el aumento de Mg^{2+} y Ca^{2+} también reduce la acción bactericida de los aminoglucósidos por inhibir igualmente su paso a través de la membrana celular.

Una vez en el interior de las bacterias, todos los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, aunque parecen existir diferencias notables entre la estreptomicina, con estreptidina como anillo aminociclitol, y los restantes componentes del grupo, cuyo anillo aminociclitol es la 2-desoxiestreptamina.

La estreptomicina interactúa de forma específica con la subunidad 30S del ribosoma, y es necesaria la presencia de la proteína 12 (S12) para que se una la estreptomicina, aunque es posible que otras proteínas, concretamente S4, S7 y S14, formen parte o, al menos, se encuentren muy próximas al sitio de unión, participando en cierta medida de él.

La unión de la estreptomicina induce cambios de conformación en el ribosoma y produce la inhibición de la síntesis de proteínas en los primeros pasos (fig. 62-2). Para algunos autores, una vez formado el complejo de iniciación, la unión de la estreptomicina al ribosoma provoca su paralización sobre el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) evitando que se incorporen nuevos ribosomas; de este modo, los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por «monosomas-estreptomicina». Además, la estreptomicina causa la lectura errónea del código genético y, por lo tanto, altera la incorporación correcta de aminoácidos.

Aunque los restantes aminoglucósidos se unen a los ribosomas y causan la lectura errónea del código genético y la inhibición de la síntesis de proteínas, los sitios de unión son diferentes de los de la estreptomicina, no compitiendo por tanto con ella. Al parecer, se unen a ambas subunidades ribosómicas 30S y 50S.

Ni en el caso de la estreptomicina ni en el de los restantes aminoglucósidos, la inhibición de la síntesis proteica o la sín-

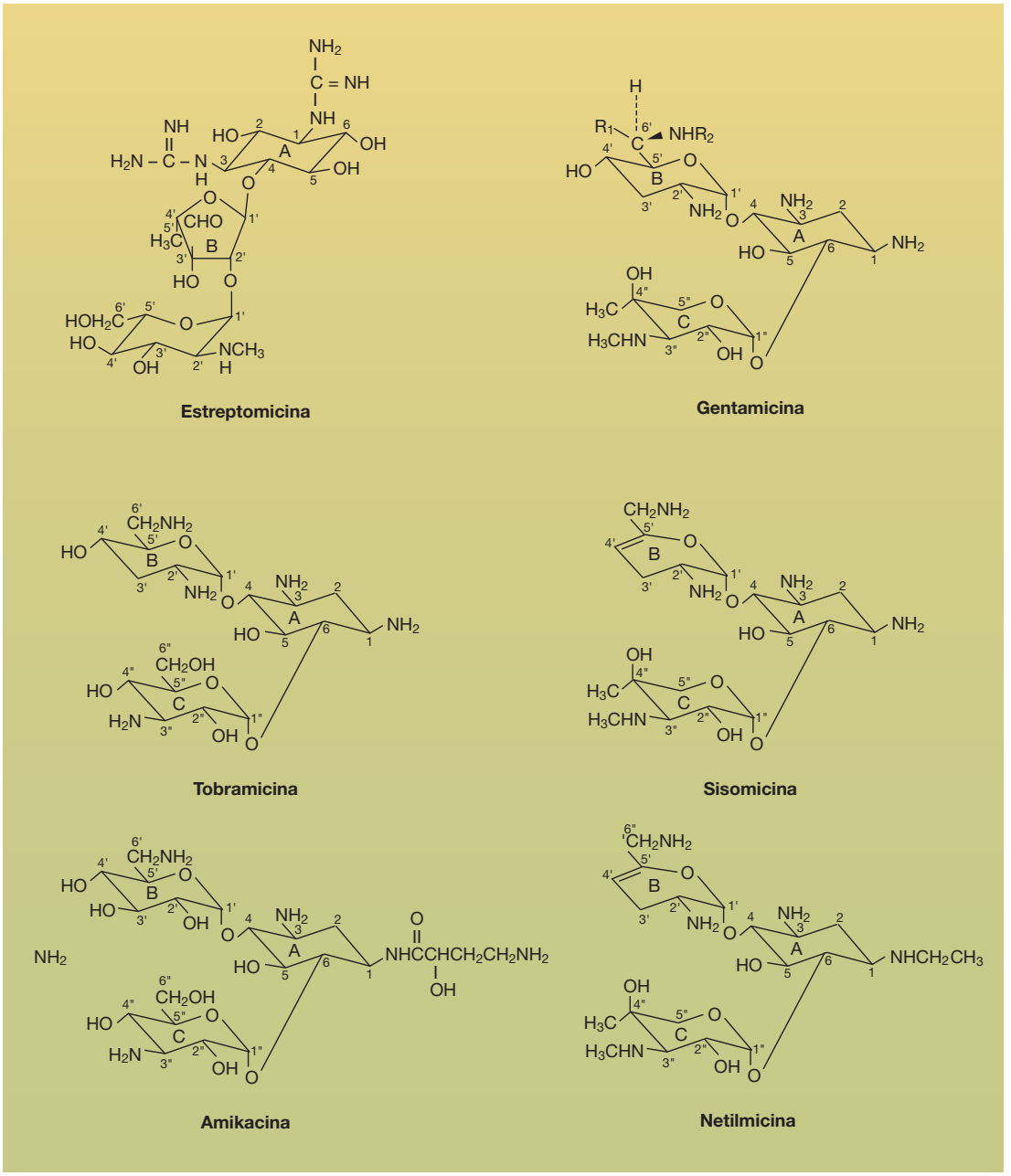


Figura 62-1. Estructura de antibióticos aminoglucosídicos. Los preparados comerciales de gentamicina son una mezcla de gentamicina C1 (R1 = R2 = CH3), C2 (R1 = CH3; R2 = H) y C1A (R1 = R2 = H).

tesis de proteínas anormales son mecanismos suficientes para explicar totalmente su acción bactericida, sobre todo si se tiene en cuenta que otros antibióticos, que también inhiben la síntesis de proteínas, sólo producen efecto bacteriostático. Como mecanismos adicionales, se sugieren las alteraciones en la membrana citoplásmica con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y la respiración celular, además de otros posibles mecanismos sin aclarar todavía.

3. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos puede producirse por varios mecanismos:

a) Alteraciones en los puntos de unión en el ribosoma bacteriano. Este mecanismo es bien conocido para la estreptomicina, pero parece existir también para los demás aminoglucósidos.

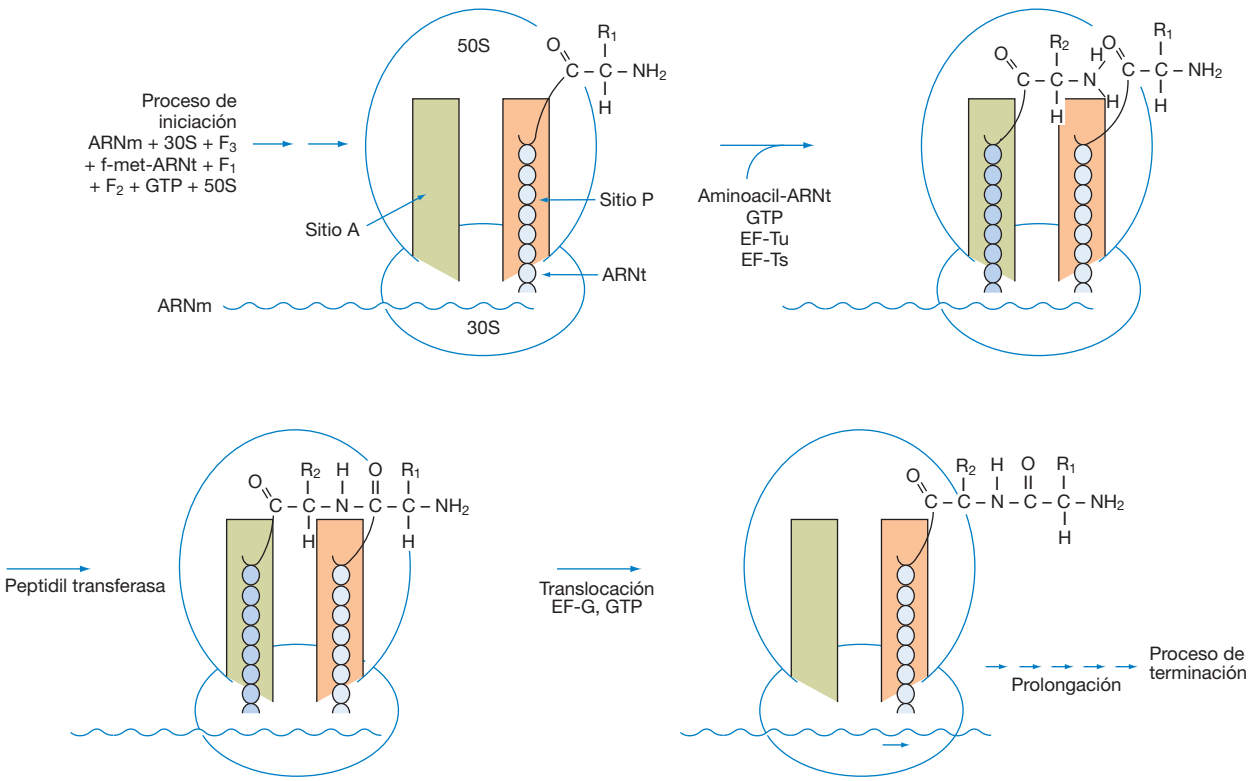


Figura 62-2. Esquema de la síntesis proteica en bacterias. F1, F2 y F3 son factores de iniciación; EF-Tu, EF-Ts y EF-G son factores de prolongación. (De Pratt y Fekety, con autorización.)

En el caso de la estreptomicina se sabe que, por una mutación en la proteína S12 (sitio Str A), se origina una proteína aberrante sin capacidad de unión con el antibiótico, lo que confiere un alto grado de resistencia. Además, el lugar de unión para todos los aminoglucósidos (16S en el ARNr) también puede encontrarse alterado en mutantes resistentes o ser modificado por acción de las enzimas sintetizadas por determinadas especies bacterianas (v. apartado *c*). Este tipo de resistencia se ha comprobado, entre otras especies bacterianas, en determinadas cepas de micobacterias.

b) Reducción en el acceso de los aminoglucósidos al citoplasma bacteriano. Se debe a la alteración de los sistemas de transporte. Aunque este tipo de resistencia es, en principio, menos importante que la inactivación enzimática del antibiótico, parece que va en aumento y se ha observado en numerosos bacilos gramnegativos y en estafilococos. Puede identificarse fácilmente, puesto que origina una resistencia cruzada para todos los aminoglucósidos, aunque el nivel de resistencia es menor que el que se produce por modificación enzimática.

En las mutantes bacterianas resistentes por este mecanismo, son defectuosas las vías de fosforilización del ADP acopladas al transporte de electrones, que es necesario para establecer el gradiente de protones requerido para el transporte de aminoglucósidos en el interior de la célula. La resistencia de las bacterias anaerobias a estos antibióticos se debe a su incapacidad para establecer este gradiente. Concentraciones de aminoglucósidos 10 veces superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) evitan la aparición de poblaciones bacterianas mutantes, y la administración simultánea de β-lactámicos puede reducir la aparición de este tipo de resistencias.

En *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos se ha descrito una resistencia transitoria a los aminoglucósidos, que sigue al rápido efecto bactericida dependiente de la concentración producido en las bacterias sensibles. Este fenómeno, denominado *resistencia adaptativa*, consiste en la ausencia de respuesta al antibiótico tras la exposición a él, que se mantiene durante 2-3 h y desaparece a las 4-6 h aproximadamente, el tiempo necesario para que se produzcan dos divisiones bacterianas. No se conoce con exactitud el mecanismo de esta resistencia, pero parece que se debe a la interrupción temporal de la fase dependiente de energía, necesaria para que se produzca en acceso del antibiótico.

c) El mecanismo más importante, al menos desde un punto de vista clínico, es la síntesis de enzimas bacterianas que, al modificar la estructura química de los diferentes aminoglucósidos, reducen su actividad antibacteriana. La modificación enzimática puede tener al menos dos consecuencias: bloqueo en el paso del antibiótico a través de la membrana y formación de un compuesto inactivo incapaz de alterar las funciones de los ribosomas. La incapacidad de atravesar la membrana bacteriana por parte de la nueva molécula modificada es la consecuencia

más importante, mientras que la formación de aminoglucósido inactivo es responsable sólo del 1% de resistencias. Existen varios tipos de enzimas inactivadoras sintetizadas por diferentes especies bacterianas (tabla 62-1): acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas o adeniltransferasas y fosfotransferasas que catalizan la modificación de los aminoglucósidos por acetilación de un grupo amino y por adenilación y fosforilación de un grupo hidroxilo de su molécula, respectivamente.

La información genética necesaria para la síntesis de estas enzimas, contenida en plásmidos, es transmitida por conjugación en las bacterias gramnegativas, y es posible entre elementos de una misma especie o de especies bacterianas distintas. Es importante tener en cuenta que cada antibiótico puede ser afectado por varias enzimas y que, a su vez, una enzima puede modificar a más de un antibiótico, lo que está relacionado con la posibilidad de que se forme resistencia cruzada entre antibióticos sensibles a una misma enzima. Como se aprecia en la tabla 62-1, el antibiótico menos sensible a la acción enzimática es la amikacina, lo que muy probablemente esté relacionado con el hecho de que en la mayoría de los hospitales se utiliza como antibiótico de reserva.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a concentraciones bajas de aminoglucósidos (4-250 µg/mL); esto se debe a las características anaerobias de su metabolismo que dificultan el transporte activo del antibiótico y, en consecuencia, su acceso a los sitios de acción que también se ve interferido por la composición de la pared bacteriana del enterococo. Se han aislado cepas de enterococo con una concentración mínima inhibitoria (CMI) para los aminoglucósidos de 2.000 µg/mL o más (cepas con alto nivel de resistencia). Este tipo de resistencia se debe a la acción de enzimas modificadoras y, con excepción de *Enterococcus faecium,* los genes responsables se localizan en plásmidos.

4. Actividad antibacteriana

La actividad bactericida de los aminoglucósidos es rápida y dependiente de la concentración: a mayor concentración, mayor efecto bactericida. Este aumento del efecto cuando se alcanzan concentraciones muy superiores a la CMI en el lugar de la infección, y el hecho de que los aminoglucósidos mantengan la supresión del crecimiento bacteriano durante varias horas después de una breve exposición a ellos (efecto postantibiótico), explican la eficacia demostrada cuando estos antibióticos se administran en dosis única diaria (v. apartado 7).

Aunque el espectro de actividad es semejante para todo el grupo, existen diferencias importantes de sensibilidad debidas fundamentalmente al grado de susceptibilidad de cada antibiótico a los diferentes mecanismos de resistencia. La sensibilidad a los diferentes aminoglucósidos se indican en la tabla 62-2. Son antibióticos muy activos sobre bacilos gramnegativos aerobios; de ellos merece la pena destacar *P. aeruginosa,* puesto que, aunque en la actualidad existen otros antibióticos de actividad similar (p. ej., penicilinas anti-*Pseudomonas* y ceftazidima), los aminoglucósidos continúan siendo imprescindibles en el tratamiento de infecciones graves por esta bacteria, siendo necesaria con frecuencia la asociación con alguno de los β-lactámicos anteriormente citados. Aunque su espectro incluye *Haemophilus influenzae, Salmonella* y *Shigella,* los aminoglucósidos no se utilizan por existir antibióticos más activos y de menor toxicidad. Las bacterias grampositivas, con excepción de *Staphylococcus aureus,* sensible a meticilina, son poco sensibles a los aminoglucósidos.

La actividad de kanamicina es inferior a la de gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina, por lo que no se

Tabla 62-1. Clases de enzimas modificadoras de aminoglucósidos

Enzima	Sustrato	Fuente
Fosfotransferasas (FT)		
FT (3')	KM, NM, PM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus, Enterococcus faecalis*
FT (2")	GM, KM, TM, NTL (±)	*Staphylococci, Enterococcus faecalis*
FT (3")	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
FT (6)	EM	*Pseudomonas*
Adenililtransferasas (ADT)		
ADT (3")	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ADT(6)	EM	*Staphylococci*
ADT (2")	GM, KM, TM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ADT (4')	KM, NM, PM, TM, AK	*Staphylococci*
Acetiltransferasas (ACT)		
ACT (3)	GM, TM, KM, NM, PM, NTL	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ACT (6')	KM, NM, GM, TM, NTL, AK	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
ACT (2')	GM, TM, NTL, NM, PM	*Providencia stuartii, Proteus rettgeri*

Los números entre paréntesis hacen referencia a la posición de los grupos afectados en los anillos, de acuerdo con la estructura expuesta en la figura 62-1. AK: amikacina; EM: estreptomicina; GM: gentamicina; KM: kanamicina; NM: neomicina; NTL: netilmicina; PM: paromomicina; TM: tobramicina.

Tabla 62-2. Actividad antibacteriana de aminoglucósidos

	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Netilmicina
Grampositivas				
S. aureus (Met-S)	S	S	S	S
S. pneumoniae	R	R	R	R
S. pyogenes	R	R	R	R
E. faecalis	S[1]	S[1]	S[1]	S[1]
E. faecium	S[1]	R	R	R
L. monocytogenes	S[1]	S[1]	S[1]	S[1]
Gramnegativas				
E. coli	S	S	S	S
Klebsiella sp.	S	S	S	S
Enterobacter sp.	S	S	S	S
Salmonella sp.	S	S	S	S
Shigella sp.	S	S	S	S
S. marcescens	S	S	S	S
P. vulgaris	S	S	S	S
Acinetobacter sp.	R	S	R	—
P. aeruginosa	S	S	S	S
B. (Ps) cepacia	R	R	R	R
S. (X) maltophilia	R	R	R	R
Y. enterocolitica	S	S	S	—
Micobacterias				
M. tuberculosis	R	R	S	R
M. avium	R	S/R	S	R

R: resistente; S[1]: Efecto sinérgico con ampicilina; S: sensible.

suele utilizar en infecciones sistémicas. La sisomicina y la dibekacina poseen una actividad y un espectro semejantes a los restantes aminoglucósidos. La elección de aminoglucósido debe decidirse teniendo en cuenta el índice de resistencias locales, valorando los datos bacteriológicos y farmacológicos de forma individual.

La estreptomicina es el aminoglucósido más activo sobre *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se ha restringido su uso clínico en infecciones por bacilos gramnegativos sensibles a los restantes aminoglucósidos y más resistentes en muchas ocasiones a la estreptomicina, resistencia causada por el amplio uso de este antibiótico tras su introducción en clínica en la década de 1940. Sin embargo, en la actualidad parece que se haya producido un aumento en la susceptibilidad bacteriana a la estreptomicina en algunos países. La amikacina, también activa sobre *M. tuberculosis*, es la más activa sobre *Mycobacterium avium-intracellulare* y otras micobacterias atípicas.

Entamoeba histolytica es sensible a la paromomicina que también puede utilizarse en el tratamiento de infecciones por *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphylidium caninum*, *Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepsis nana* (v. cap. 70).

Sinergia antimicrobiana. La asociación de aminoglucósidos a antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámicos o glucopéptidos) produce un efecto sinérgico, que es especialmente importante en bacterias poco permeables a los aminoglucósidos y que, por tanto, presentan una mayor dificultad para que estos antibióticos alcancen los puntos de acción, o en determinadas especies bacterianas con menor sensibilidad.

El mecanismo por el que se produce este efecto sinérgico no es necesariamente el mismo para todas las bacterias. En el caso del enterococo, cuya pared se comporta como una barrera imposible de ser atravesada por los aminoglucósidos, la asociación con inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana produce un aumento muy notable de la concentración intracelular de aminoglucósido. Un mecanismo similar podría explicar también la acción sinérgica de la asociación β-lactámicos-aminoglucósidos sobre *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* (sensibles a meticilina) o *P. aeruginosa*.

Con respecto a la forma de administración de los aminoglucósidos para obtener este efecto sinérgico parece que, en el caso de la endocarditis por enterococo, la actividad antibacteriana es mayor cuando los aminoglucósidos se administran a intervalos cortos (una dosis cada 8 h en pacientes con función renal normal), lo que puede explicarse por la necesidad de que β-lactámicos o glucopéptidos y aminoglucósidos coincidan en el tiempo para poder facilitar su paso a través de la pared y su acceso a los sitios de acción. Sin embargo, en otras especies bacterianas los datos existentes hasta la actualidad parecen indicar que la eficacia de la asociación es idéntica independientemente de que la administración de aminoglucósidos se haga en una o varias dosis diarias.

5. Características farmacocinéticas

Por ser sustancias intensamente básicas (pK_a 7,5-8), al pH del estómago y del intestino delgado están muy ioniza-

das, por lo que su absorción es casi nula; sólo en pacientes con insuficiencia renal grave, la administración por vía oral puede llegar a producir concentraciones plasmáticas detectables por los procedimientos analíticos habituales, aunque no suelen ser suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas.

Tras la administración intramuscular se alcanzan concentraciones similares a las conseguidas por vía intravenosa, pero el pico máximo se produce a los 60 min de la administración intramuscular y a los 30 min de la intravenosa.

La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es muy escasa (del 35% para la estreptomicina y del 10% aproximadamente para el resto). Se distribuyen en el líquido extracelular, y su volumen de distribución, según un modelo bicompartimental, es de 0,2 y 0,3 L/kg, aunque pueden existir variaciones importantes, como se verá más adelante.

La concentración intracelular alcanzada por los aminoglucósidos en los diferentes tejidos es baja respecto a la concentración plasmática, excepto en las células del túbulo renal, donde se acumulan hasta alcanzar concentraciones muy superiores a las plasmáticas o las del líquido intersticial. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración, aproximadamente el 10-20% de la plasmática, es insuficiente para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), incluso si existe inflamación, en el adulto. Por ejemplo, tras la administración intravenosa de tobramicina o gentamicina, la concentración en el LCR lumbar, ventricular o cisternal es menor de 1 mg/L. Esta concentración es con frecuencia menor que la CMI para la mayor parte de las bacterias gramnegativas que más a menudo se encuentran en las meningitis. Sin embargo, en los recién nacidos, en los que el porcentaje de meningitis por gramnegativos es mayor, las concentraciones en LCR, incluso tras administración intramuscular, son en general suficientes. Con la administración intraventricular (v. apartado 7.2) se mantienen niveles terapéuticos durante 12-24 h. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas en la perilinfa, existiendo correlación entre el nivel alcanzado y el grado de toxicidad auditiva. Los efectos adversos pueden producirse también en el feto, puesto que estos antibióticos pasan la placenta.

Los aminoglucósidos no son metabolizados; son excretados por filtración glomerular en forma activa y, en pequeña cantidad, reabsorbidos en el túbulo renal. Su semivida en personas con función renal normal es de 2 a 3 h (tabla 62-3) y en anuria se puede prolongar hasta 50-100 h o incluso más, existiendo una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el de aminoglucósidos. Debido al riesgo de toxicidad dependiente de la dosis, grave con estos antibióticos, es necesario tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas que se producen en la *insuficiencia renal.*

Se han establecido numerosas relaciones matemáticas, la mayoría de tipo lineal, entre algunos parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2\beta}$, K_e) y los indicadores de función renal (creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina); así, se han elaborado diferentes nomogramas o ecuaciones para realizar un correcto ajuste de dosis en función de los distintos grados de insuficiencia renal. Como norma general se recomienda que, tras una dosis inicial habitualmente de 1,5-2 mg/kg para gentamicina, sisomicina, netilmicina y tobramicina, y de 7,5 mg/kg para amikacina, se continúe con la misma dosis aumentando el intervalo entre dosis o bien se reduzca la dosis manteniendo el mismo intervalo de administración. En la práctica, la mayor parte de las veces hay que hacer una modificación tanto de las dosis como del intervalo de administración.

Tabla 62-3. Características farmacocinéticas de los aminoglucósidos

Antibiótico	$t_{máx}$ (h)	Semivida (h)	Activo en orina (%)
Estreptomicina	0,5-1	2,5	50-70
Gentamicina	0,5-1	2-3	80-90
Tobramicina	0,5-1	2-3	80-95
Netilmicina	0,5-1	2-2,5	70-75
Amikacina	0,5-1	2-2,5	80-95
Sisomicina	0,5-1	2-2,5	75-85
Dibekacina	0,5-1	1,7-2,5	70-100

El uso de nomogramas para el ajuste de dosis puede originar errores considerables puesto que no pueden precisarse con exactitud las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos alcanzadas. Además, el cálculo del aclaramiento de creatinina que se utiliza para valorar el grado de función renal y, por tanto, el aclaramiento de los aminoglucósidos, se realiza a partir de la creatinina sérica sin considerar que la creatinina sérica puede ser muy baja cuando está reducida su síntesis. Esto ocurre en todas las situaciones en que está disminuida la masa muscular: ancianos, estados caquécticos, distrofia muscular, etc. (v. caps. 8 y 9). Por tanto, el método más fiable para realizar un correcto ajuste de la dosis es la determinación de las concentraciones plasmáticas (v. más adelante). Tras la administración de aminoglucósidos en la forma convencional con varias dosis al día, las concentraciones de gentamicina, tobramicina y netilmicina en el máximo (a los 30 min de la dosis intravenosa y 60 min de la intramuscular) deben alcanzar de 5 a 10 mg/L y en el mínimo (al finalizar el intervalo entre dos dosis) deben situarse por debajo de 2 mg/L. Para la amikacina, las concentraciones deben llegar a 20-30 mg/L en el máximo y bajar a 4-8 mg/L en el mínimo. El hecho de que el efecto bactericida de los aminoglucósidos sea mayor cuando se alcanzan concentraciones elevadas de antibiótico (efecto dependiente de la concentración) justifica la escasa utilización de esta forma de administración en la actualidad (v. administración en dosis única diaria en el apartado 7 de este capítulo).

Existen varios factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos:

a) El aumento del volumen de distribución en los recién nacidos, en los que el agua es el 60% del peso corporal, mientras que en los adultos es el 25%. En los primeros días de la vida, la semivida de los aminoglucósidos está aumentada (5-6 h frente a 2 h en los adultos jóvenes).

b) Para alcanzar concentraciones plasmáticas similares, los niños menores de 5 años requieren dosis dobles a las de los niños mayores o los adultos; estas diferencias con respecto a la edad pueden subsanarse si las dosis se calculan en relación con la superficie corporal más que en relación con el peso.

c) En las personas obesas, en las que el volumen de distribución es mayor, la dosis debe calcularse en relación con su peso corporal ideal, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de infradosificación. En los obesos, además, el aclaramiento de los fármacos que se eliminan por filtración glomerular, como ocurre con los aminoglucósidos, puede estar aumentado, lo que habrá que considerar al establecer el intervalo de administración.

d) En pacientes con edemas o ascitis, las concentraciones plasmáticas serán más bajas al estar aumentado el volumen de distribución; por el contrario, en personas deshidratadas se producirán concentraciones elevadas de aminoglucósidos.

e) La fiebre puede acortar la semivida, probablemente porque al aumentar el flujo sanguíneo renal aumenta la velocidad de filtrado glomerular; esto mismo ocurre en los quemados.

f) Los pacientes con fibrosis quística al parecer toleran mejor dosis altas de aminoglucósidos debido a que en ellos está aumentado el volumen de distribución.

g) El filtrado glomerular se reduce de forma significativa a partir de los 65 años de edad. Por tanto, en los ancianos la semivida de eliminación de los aminoglucósidos estará alargada, por lo que se requieren intervalos de administración mayores.

De acuerdo con todos estos hechos, resulta muy conveniente *monitorizar* las concentracione plasmáticas en las siguientes circunstancias:

a) Para asegurar la obtención de concentraciones bactericidas en infecciones graves por gramnegativos, en pacientes con función renal normal; una vez dosificado correctamente el antibiótico, sólo deberán realizarse más determinaciones si el tratamiento es muy prolongado o si aparece tendencia a aumentar la creatinina plasmática. No es necesaria la monitorización en el caso de infecciones urinarias no complicadas, puesto que la concentración urinaria es mucho mayor que la plasmática.

b) En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada debe realizarse un primer control para dosificar correctamente y repetirlo cada 5-7 días.

c) En el fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 mL/min) la monitorización debe ser más continuada para evitar niveles tóxicos, sin dejar por ello de alcanzar una concentración terapéutica.

d) En los ancianos, prematuros y recién nacidos a término especialmente durante la primera semana de vida.

Los aminoglucósidos son eliminados por hemodiálisis y diálisis peritoneal, y su semivida durante la hemodiálisis es de 5-10 h. Puesto que aproximadamente la mitad del fármaco es eliminado durante la diálisis, se debe administrar el 50% de una dosis completa al finalizar la diálisis para mantener una concentración plasmática suficiente.

6. Reacciones adversas e interacciones

Son antibióticos de toxicidad elevada, lo que constituye una limitación importante para su utilización. Las reacciones adversas más importantes son la ototoxicidad, la toxicidad renal y el bloqueo neuromuscular.

a) Toxicidad acústica. Es clínicamente detectable en el 0,5-5% de los pacientes. Como se ha indicado, los aminoglucósidos alcanzan concentraciones muy altas en la perilinfa, donde la semivida se prolonga hasta 10-12 h, tiempo muy superior a las 2-3 h de la semivida plasmática. La toxicidad se manifiesta fundamentalmente por pérdida de la función auditiva, que a veces es precedida de *tinnitus* y otros signos, como sensación de ocupación del conducto auditivo. La afectación es habitualmente bilateral, su gravedad es dependiente de la dosis y mayor en tratamientos prolongados. Aunque no puede relacionarse totalmente la concentración plasmática de aminoglucósidos con la toxicidad acústica, parece claro que si se mantiene por debajo de 10 mg/L para la gentamicina, la tobramicina y la netilmicina, y de 40 mg/L para la amikacina, es menor el riesgo de ototoxicidad. Aunque se ha pretendido diferenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos, no está perfectamente demostrado qué compuestos producen más sordera y cuáles más alteraciones de la rama vestibular. Sin embargo, parece que la estreptomicina afecta sobre todo la rama vestibular, mientras que la neomicina, la kanamicina y la amikacina producen más sordera, la gentamicina y la tobramicina pueden afectar cualquiera de las ramas, y algunos estudios sugieren una menor toxicidad para la netilmicina. El riesgo de ototoxicidad es mayor en tratamientos prolongados, así como si existe bacteriemia, fiebre o lesión renal o cuando se asocian fármacos ototóxicos (p. ej., ácido etacrínico).

Es importante tener en cuenta que los tratamientos repetidos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa, lo que parece que está en relación con la imposibilidad de regeneración de las células cocleares previamente destruidas.

El primer efecto tóxico en el oído ocurre en las células del órgano de Corti y no en el VIII par craneal, que se altera más tarde. El mecanismo por el que se produce no se conoce con exactitud, aunque se ha sugerido que puede haber relación entre la ototoxicidad y la unión de los aminoglucósidos al fosfatidilinositol, en los mismos puntos de unión para el calcio; esta unión se comprende con facilidad si se tiene en cuenta que los sitios de unión, tanto para el calcio como para los aminoglucósidos, sustancias catiónicas, son los grupos fosfato de los fosfolípidos cargados negativamente. Al ser el complejo aminoglucósido-fosfoinositol un sustrato pobre para las enzimas defosforilantes, su papel en la fisiología de la membrana se altera. Además, es posible que una alteración prolongada en la permeabilidad de la membrana conduzca a alteraciones bioquímicas secundarias en la célula y a su destrucción en el órgano de Corti.

b) Efecto nefrotóxico. Aparece en el 5-20% de los pacientes tratados. Este dato es difícil de precisar, puesto que en general los pacientes que presentan nefrotoxicidad tienen algún factor de riesgo añadido (sepsis o edad avanzada) o se están tratando simultáneamente con otros fármacos nefrotóxicos.

Aunque la lesión más importante se produce en las células del túbulo proximal, se han demostrado también alteraciones en el glomérulo, consistentes en una reducción del filtrado glomerular secundario a un descenso del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo re-

nal. Con el microscopio electrónico se han podido demostrar alteraciones morfológicas concomitantes que consisten en una reducción en el número y tamaño de los poros de la superficie del endotelio glomerular. En los túbulos se observa necrosis celular que no llega a afectar a la membrana basal. El antibiótico se une inicialmente al fosfatidilinositol de la membrana celular (por un mecanismo idéntico al explicado en el apartado de ototoxicidad). Posteriormente, en el interior de la célula, al que llega por pinocitosis, proceso que requiere energía y que es regulado por la concentración de calcio intracelular, se concentra en los lisosomas, donde origina la formación de unas estructuras denominadas cuerpos mieloides o citosegregasomas. A nivel bioquímico, los aminoglucósidos inhiben las fosfolipasas A_1, A_2 y C_l, y reducen la actividad de la esfingomielinasa. Una vez superada la capacidad acumulativa de los lisosomas, éstos se rompen y el aminoglucósido es liberado en el citoplasma de la célula, donde interactúa con diferentes estructuras, produciendo finalmente la muerte celular. Estos cambios se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de enzimas, proteínas, electrólitos y células.

La toxicidad renal de los aminoglucósidos es un cuadro reversible que habitualmente aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad aumenta con rapidez. Por ello es imprescindible valorar periódicamente la creatinina plasmática (teniendo siempre en cuenta el valor inicial) o el aclaramiento, para realizar un ajuste de dosis en caso necesario. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en personas de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal previa, estados de depleción de agua y sodio o acidosis metabólica; este último no es un hecho constante y puede estar más en relación con una mala situación clínica generalizada del paciente. Además, el riesgo aumenta también en estados de hipotensión previa, enfermedad hepática o si se asocian otros fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, ciclosporina, etc.).

En cuanto a la relación entre nefrotoxicidad y dosificación o entre nefrotoxicidad y concentración plasmática, tanto la dosis como la duración del tratamiento y la cantidad total de antibiótico recibida influyen en la toxicidad.

En cuanto a la relación entre toxicidad y concentración plasmática, está claro que mantener las concentraciones plasmáticas en el intervalo terapéutico, en particular el mínimo, reduce notablemente la nefrotoxicidad, aunque existe una gran variabilidad individual tanto en el nivel alcanzado para una misma dosis, como en la aparición de toxicidad.

c) Bloqueo neuromuscular. Ocurre sólo cuando se alcanzan concentraciones muy altas de aminoglucósidos en la placa motriz. Estas concentraciones se producen si el antibiótico se administra en inyección rápida intravenosa o si la absorción es muy rápida, como ocurre cuando se administran concentraciones elevadas de aminoglucósidos en líquido pleural o peritoneal. Por ello se recomienda realizar la administración intravenosa en forma de infusión de 15 a 30 min y, en caso de utilizar los espacios pleural o peritoneal, emplear concentraciones más bajas.

El mecanismo del bloqueo consiste tanto en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico como en el bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos. A nivel presináptico parece que los aminoglucósidos compiten con el Ca^{2+} por sus sitios de unión, evitando su participación en la liberación de acetilcolina. Esto explica el hecho de que el bloqueo sea antagonizable por calcio y también, aunque en menor grado, por neostigmina. Sin embargo, es potenciado por los fármacos bloqueadores de placa motriz, por el magnesio y por la toxina botulínica, así como en pacientes con miastenia grave.

d) Otros efectos secundarios. Comprenden las reacciones de hipersensibilidad que aparecen en ocasiones en sus distintas formas; alguna vez producen reacciones anafilácticas graves. Por vía oral pueden provocar algunas molestias gastrointestinales; en administración oral crónica pueden llegar a causar un síndrome de mala absorción. Las discrasias sanguíneas son muy infrecuentes. Aunque no se tiene seguridad absoluta sobre su posible acción teratógena, se piensa que podrían provocar en el feto una lesión ototóxica o nefrotóxica, por lo que su uso en embarazadas queda restringido a infecciones graves que no responden a otros antibióticos o a casos de hipersensibilidad a otros antibióticos.

Interacciones. Como ya se ha indicado, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos resulta aumentada si se asocian a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos: metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina, cefaloridina, etc. El riesgo de ototoxicidad aumenta con la asociación a ácido etacrínico, siendo más dudoso el peligro con otros diuréticos de asa.

La acción en placa motriz puede ser potenciada por los bloqueadores musculares de diversa naturaleza.

Los aminoglucósidos interactúan con varias penicilinas (incluidas las anti-*Pseudomonas*) mediante formación de enlace covalente. Para ello se requiere una alta concentración de penicilina y representa la pérdida de actividad de los aminoglucósidos. Esto sucede *in vitro* si se mezclan las soluciones en el mismo frasco de infusión, pero puede ocurrir también *in vivo* si el paciente presenta insuficiencia renal.

La neomicina y la kanamicina por vía oral pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar de este modo la actividad de los anticoagulantes orales. La neomicina puede perturbar también la absorción de digoxina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Métodos de administración y dosis

7.1.1. Vía parenteral

Debido a las dificultades de absorción por vía oral, los aminoglucósidos se administran, en infecciones sistémicas, siempre por vía parenteral (intravenosa o intramuscular). Puesto que habitualmente se utilizan en infecciones graves y complicadas, la dosificación debe ser alta, por lo que, al tratarse de antibióticos con índice terapéutico muy estrecho, el riesgo de alcanzar concentraciones nefrotóxicas u ototóxicas

es elevado. Para evitar el posible efecto bloqueador de la placa motriz, que puede producirse si se administra el antibiótico rápidamente por vía intravenosa, se recomienda diluir la dosis correspondiente en 50-100 mL de suero salino o glucosado y administrarla en infusión de 15-30 min.

En la actualidad se aceptan dos formas de administración diferentes; pero es cada vez más frecuente que, para alcanzar concentraciones en el pico ($C_{máx}$) más altas y en consecuencia más eficaces, se utilice la administración de una única dosis diaria:

a) Dosis múltiples. En este esquema el intervalo entre dosis se establece de acuerdo exclusivamente con la semivida de eliminación. Teniendo en cuenta que, en pacientes con aclaramiento renal normal, es de 2-3 h, la dosis diaria recomendada para cada uno de los aminoglucósidos se dividirá en 2-3 dosis (el intervalo oscilará entre 8 y 12 h).

Con esta forma de dosificación y con el fin de disminuir la toxicidad, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos en muestras obtenidas en dos momentos: la primera, para valorar la concentración en el máximo (pico), a los 30 min de haber finalizado la infusión de una dosis intravenosa o a los 60 min si la administración ha sido intramuscular y la segunda, concentración en el mínimo (valle) al final del intervalo entre dos dosis. Para esta forma de administración, se ha establecido que la toxicidad aumenta cuando las concentraciones máximas de gentamicina, tobramicina, amicacina y netilmicina superan los 12, 12, 35 y 16 mg/L, respectivamente, y los niveles mínimos superan los 2, 2, 10 y 4 mg/L. Este modo de administración produce concentraciones máximas más bajas y mínimos más elevados, lo que puede traducirse en una menor eficacia, especialmente en infecciones producidas por bacterias con mayores CMI o si la infección está localizada en sitios a los que el antibiótico llega con dificultad, y mayor toxicidad sobre todo en pacientes con aclaramiento renal reducido.

b) Dosis única diaria. El uso de esta forma de administración se ha extendido considerablemente con el objetivo de lograr mayor eficacia terapéutica con menor toxicidad. Se basa en las siguientes características de este grupo de antibióticos: *a)* una actividad bactericida dependiente de la concentración; *b)* capacidad de producir un efecto postantibiótico prolongado especialmente en bacilos gramnegativos, y *c)* generar resistencia adaptativa en bacterias gramnegativas. En este modelo se administra en una sola dosis diaria la misma cantidad que en la forma tradicional de dosis múltiples al día.

Con respecto a la *monitorización* con esta forma de administración, aunque algunos autores sugieren que no es necesaria, se basan en la presunción de que las concentraciones máximas para gentamicina, tobramicina y netilmicina serán superiores a 10 mg/L en todos los casos, mientras que en el mínimo se encontrarán siempre por debajo de 2 mg/L. Esto es habitualmente cierto en el caso de adultos jóvenes con función renal normal ($t_{1/2}$ de eliminación de 2 h, aproximadamente), pero no lo es en pacientes con insuficiencia renal.

Dada la dificultad para conocer datos reales de función renal en la mayoría de los pacientes (téngase en cuenta que los valores de creatinina plasmática aislados constituyen un dato insuficiente para valorar la función renal), y la gran variabilidad individual relacionada con la edad y con otros factores fisiológicos o patológicos que influyen en ella, la necesidad de la monitorización parece indiscutible, valorando al menos la concentración en el mínimo al comienzo del tratamiento y semanalmente mientras éste se mantenga. La dosis debe reducirse o el intervalo de administración alargarse, si existen concentraciones en el mínimo por encima de 1 mg/L. Sin embargo, hay que tener en cuenta que con concentraciones en el mínimo de 1 mg/L y en el máximo mayores de 10 mg/L, el área bajo la curva puede ser significativamente mayor que el aceptado convencionalmente, por lo que si aceptamos que un aumento del área bajo la curva se acompaña de un incremento en la nefrotoxicidad, deberíamos concluir que en pacientes con buena función renal, la concentración en el mínimo a las 24 h, debería ser indetectable en la mayoría de los casos.

Los aminoglucósidos, a diferencia de los β-lactámicos, presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración, lo que significa que la mayor actividad se logra cuando se obtienen las concentraciones más altas en el lugar de la infección; por este motivo, especialmente en infecciones localizadas en sitios a los que el antibiótico llega con dificultad (p. ej., endocarditis, artritis) o en presencia de exudado purulento, isquemia o necrosis tisular, la administración de la dosis total diaria de antibiótico en una única administración será, sin duda, más eficaz. Asimismo, el largo efecto postantibiótico (PAE) que producen estos antibióticos apoyaría su administración a mayores intervalos. Para los aminoglucósidos, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado un PAE de 1 a 8 h para varias especies de bacilos gramnegativos, después de su exposición a concentraciones de 2 a 10 veces la CMI. Cuando se alcanzan concentraciones mayores, tras la administración de dosis más altas, el PAE se prolonga todavía más. El último factor determinante para su administración a intervalos mayores está relacionado con su capacidad de provocar resistencia adaptativa en los bacilos gramnegativos. Varios estudios *in vitro* han demostrado que, después de la administración inicial de un aminoglucósido, el efecto bactericida de las dosis siguientes está significativamente reducido o incluso ausente. Este tipo de resistencia adaptativa es producida por todos los aminoglucósidos y sobre todo en los bacilos gramnegativos. Estudios con antibióticos marcados radiactivamente han demostrado que este fenómeno es debido a la pérdida de capacidad para penetrar en la bacteria por su normal procedimiento dependiente de energía y que esta situación es reversible cuando la bacteria deja de estar expuesta al antibiótico durante un período de tiempo suficiente (4-6 h aproximadamente). Si los aminoglucósidos se administran en infusión continua y, por lo tanto, se mantiene una concentración constante, la resistencia adaptativa persiste e incluso aumenta. En cambio, si el intervalo entre dos dosis se alarga, como ocurre con la administración cada 12 o 24 h, hay tiempo suficiente para que la resistencia desaparezca.

En presencia de insuficiencia renal, teniendo en cuenta que existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento del fármaco, es preciso valorarla y establecer de acuerdo con ella la pauta de administración. En la tabla 62-4 se especifican las dosis diarias habituales, los intervalos de administración y las concentraciones plasmáticas esperadas tanto en la forma de dosis múltiple como en la dosificación única diaria, y en la tabla 62-5, las modificaciones de las dosis requeridas cuando la función renal está alterada.

Atendiendo a las variaciones que fisiológicamente se producen en la función renal en las diferentes etapas de la vida, se puede aceptar el

Tabla 62-4. Dosificación de los principales aminoglucósidos

	Dosis total diaria (mg/kg)		Dosis múltiple	Niveles plasmáticos esperados (mg/L)		Dosis única diaria	Niveles plasmáticos (mg/L)	
	Adultos	Niños	Intervalo (h)	Máximo	Mínimo	Intervalo (h)	Máximo	Mínimo
Gentamicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	24	20-25	< 1
Tobramicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	24	20-25	< 1
Netilmicina	4-6,5	7,5	8-12	4-8	1-2	24	25-30	< 1
Amikacina	15	15	8-12	20-30	5-10	24	50-65	< 5

Tabla 62-5. Dosificación de los principales aminoglucósidos en la insuficiencia renal

	Dosis (mg/kg)	Aclaramiento de creatinina (mL/min)			Hemodiálisis[a] (mg/kg)	CAVH[b] (mg/kg/día)
		50-80	10-50	< 10		
Gentamicina	1,5	12-24	24-48	48-72	1-2	2,5
Tobramicina	1,5	8-12	12-24	24-48	1-2	2,5
Netilmicina	1,3-2,2	8-12	12-24	24-48	2	2,5
Amikacina	5-7,5	12	24-36	36-48	5-7	4,0
Estreptomicina	0,5-1 g	24	24-72	72-96	50% de dosis normal	50% dosis/ 24-72 h

[a]Administración posdiálisis. Importante monitorizar niveles.
[b]Hemofiltración arteriovenosa continua.

siguiente criterio de dosificación para el esquema de dosis múltiples: *a)* en recién nacidos a término y especialmente durante la primera semana de vida, intervalo de administración: 24 h; *b)* en niños y en adultos de menos de 40 años con plena función renal, el intervalo de 24 h puede ser excesivo, por lo que debe reducirse a 12 h; *c)* en adultos de entre 40 y 65 años: 12-24 h, y *d)* en mayores de 65 años, 24 h. En los prematuros deben ajustarse las dosis de forma individualizada por la enorme variabilidad en la función renal existente, teniendo en cuenta que, a menor edad gestacional, menor filtración glomerular y, en consecuencia, semivida de eliminación de aminoglucósidos más prolongada.

Por lo tanto, en la dosificación de aminoglucósidos, aun teniendo en cuenta que el efecto antibacteriano persiste durante un tiempo (3-6 h, dependiendo de la especie bacteriana) después de que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección sea indetectable (efecto postantibiótico), es necesario considerar el sitio de la infección, la sensibilidad bacteriana, el peso del paciente y su función renal, individualizando la dosis y el intervalo a cada situación concreta y monitorizando la concentración plasmática, siempre que sea posible, de acuerdo con el criterio expuesto anteriormente.

7.1.2. Vía oral

Podría incluirse en el apartado siguiente, puesto que el antibiótico, que no se absorbe por vía oral, actúa tópicamente sobre las bacterias localizadas en la luz intestinal. Se utiliza en la esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal (v. tabla 60-4); en estos casos es frecuente la asociación de kanamicina y eritromicina, a la dosis de 1 g de cada una, administrada a la 1 de la tarde, 2 de la tarde y 11 de la noche el día anterior al de la intervención. La vía oral se emplea también en enfermos inmunodeprimidos y en el tratamiento del coma hepático, con neomicina a la dosis de 1 g cada 6 h, para reducir el número de bacterias que producen amonio en el intestino y evitar así la encefalopatía. Es importante recordar que en esta situación puede estar aumentada la absorción intestinal del antibiótico, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas. La neomicina por vía oral provoca la precipitación del colesterol en las micelas digestivas, evitando así su absorción; por este motivo se emplea en las hiperlipoproteinemias de tipo IIa, cuando han fracasado otras medidas terapéuticas. La paromomicina oral es una alternativa al metronidazol en la amebiasis intestinal y a la niclosamida en determinadas helmintiasis (v. cap. 70).

7.1.3. Vía tópica

Se utiliza en infecciones del oído y conjuntiva, y es preferible utilizar la neomicina que, por ser más tóxica, no puede emplearse por vía sistémica. En las otitis por *Pseudomonas,* estafilococos y enterobacterias es al menos discutible la administración tópica de aminoglucósidos por la posibilidad de favorecer resistencias, por lo que muchos especialistas consideran preferible su administración por vía sistémica, exceptuando la neomicina. No se deben administrar en forma tópica sobre la piel en casos de quemaduras, etc., por el riesgo de provocar resistencias (v. cap. 69).

Aunque la administración de antibióticos por vía tópica se ha asociado a un aumento en el desarrollo de resistencia, en la actualidad esta vía de administración se está utilizando en el tratamiento de infecciones respiratorias producidas por bacterias poco sensibles a los antibióticos, con el objetivo de alcanzar concentraciones elevadas que superen la CMI de dichas bacterias a un determinado antibiótico en la zona de la infección (v. cap. 60). Los aminoglucósidos se administran por vía inhalatoria con este fin, habiendo demostrado eficacia y menor toxicidad que cuando se administran por vía parenteral. Las dosis recomendadas, todavía no totalmente establecidas, se administran en forma de aerosol o instiladas por vía endotraqueal.

7.2. Indicaciones

La mayor utilidad clínica de los aminoglucósidos es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias y *P. aeruginosa*. Es una excepción la estreptomicina, cuya utilidad clínica se limita al tratamiento de la tuberculosis (v. cap. 66), de las infecciones estreptocócicas en asociación a penicilina (v. cap. 61) y de la brucelosis en asociación a tetraciclinas (v. cap. 64). En el tratamiento de las meningitis por gramnegativos continúan siendo muy útiles, aunque en este momento existen β-lactámicos que podrían sustituirlos en algunos casos; sin embargo, es importante tener en cuenta que con frecuencia hay que recurrir a la administración intratecal o intraventricular (tabla 62-6).

No se pueden dictar normas generales para la utilización preferente de un antibiótico de este grupo sobre otro, al menos en lo que se refiere a gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. La elección debe basarse en los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana *a nivel local*, aunque como norma general puede aceptarse que la amikacina es el aminoglucósido más eficaz al ser susceptible a menor número de enzimas bacterianas. Por lo tanto, podría establecerse un primer escalón en el que estarían situadas gentamicina, tobramicina y netilmicina (y probablemente sisomicina y dibekacina), y un segundo escalón para infecciones por gérmenes sensibles, pero resistentes a los restantes aminoglucósidos, o en pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos fundamentalmente), donde estaría situada la amikacina. En cualquier caso, hay que tener presente que el estudio bacteriológico individual debe ser, siempre que sea posible, el que marque la pauta en la utilización de estos antibióticos.

Asimismo, hay que señalar que, aunque los aminoglucósidos son activos *in vitro* sobre un amplio número de bacilos gramnegativos y algunas bacterias grampositivas (tabla 62-2), puede producirse una falta de respuesta al tratamiento en infecciones graves (septicemia, neumonía, meningitis, etc.) si se administran solos. Existen múltiples razones que explican esto: *a)* con frecuencia se administran en dosis insuficientes en un intento de evitar su toxicidad; *b)* su actividad disminuye en un medio ácido, como el que existe en el pus y el exudado inflamatorio; *c)* son menos activos en anaerobiosis y cuando existe un exceso de calcio o magnesio, y *d)* por último, es escasa su capacidad de llegar a algunos tejidos (p. ej., sistema nervioso o secreción bronquial) en concentraciones suficientes.

Se puede mejorar su eficacia aumentando las dosis, administrando el antibiótico por vía tópica (intratecal o intraventricular en las infecciones del sistema nervioso o inhalatoria en la infecciones respiratorias) y, cuando está indicado, asociando un β-lactámico para obtener un efecto sinérgico. Además, para asegurar más el resultado, se puede medir la actividad bactericida del suero, y para evitar los efectos adversos que dependen de la concentración plasmática se deben controlar las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos. Son asociaciones justificadas, como se indica en el capítulo 60: *a)* las de aminoglucósidos y penicilinas anti-*Pseudomonas* (v. cap. 61) en las infecciones graves por *P. aeruginosa; b)* penicilinas anti-*Pseudomonas* y/o cefalosporinas con aminoglucósidos en la terapia empírica de pacientes inmunodeprimidos; *c)* penicilina G o ampicilina con estreptomicina (para cepas sensibles) o con gentamicina en la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y por *Streptococcus*, incluido *E. faecalis*, aunque en la endocarditis por enterococo, algunos autores consideran que la administración de aminoglucósidos en dosis múltiple produce una mejor respuesta terapéutica; *d)* aminoglucósidos y una cefalosporina en las infecciones graves por *Klebsiella* y como terapia empírica en neumonías nosocomiales; *e)* aminoglucósidos más un agente activo contra *Bacteroides fragilis* (metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, cefoxitina y penicilina anti-*Pseudomonas*) en infecciones pélvicas o abdominales en las que es frecuente la infección múltiple, incluido *Bacteroides*, y *f)* cuando sea preciso ampliar, de forma empírica, el espectro antibacteriano.

Tabla 62-6. Administración intraventricular de aminoglucósidos

	Dosis[a] (mg)	Intervalo (h)
Gentamicina	0,03	24
Tobramicina	0,03	24
Amikacina	0,1	24

[a] La dosis indicada debe administrarse por cada mL de líquido cefalorraquídeo (LCR) estimado (lactantes, 40 mL; niños, 60-100 mL; adultos, 110-160 mL).

BIBLIOGRAFÍA

Acar JF, Phillips I, Waldvogel FA, editors. Decision making in aminoglycoside therapy. J Antimicrob Chemother 1981;8(Suppl A):1-153.

Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS. Comparison of once-daily gentamicin dosing regimens in infants ≥ 2,500 g. J Perinatol. 2002;22:268-74.

Arellano F. Determinations of efficacy and toxicity of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother. 1990;25:873.

Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. Drug Resist Updat. 2001;4:106-17.

Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? Clin Pharmacokinet. 1994;27:32-48.

Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg J. Once daily aminoglycoside therapy. Clin Pharmacokinet. 1999;36:89-98.

Beauchamp D, Gourde P, Bergeson MG. Subcellular distribution of gentamicin in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. Antimicrob Ag Chemother. 1991;35:2173-9.

Campoli-Richard DM, Chaplin S, Sayce RH, Goa KL. Netilmicin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs. 1989;38:703-56.

Cojocel C, Hook JB. Aminoglycoside nephrotoxicity. Trends Pharmacol Sci. 1983;4:174-9.

Czock D, Giehl M, Séller F. A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment. The case of aminoglycosides. Clin Pharmacokinet. 2000;38:367-75.

Daikos GL, Jackson GG. Adaptative resistance to aminoglycoside antibiotics from firstexposure down-regulation. J Infect Dis. 1990;162:414-20.
Davis RL, Lehmann D, Stidley ChA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. Antimicrob Ag Chemother. 1991;35:944-7.
Ducher M, Maire P, Cerutti C, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process. Clin Pharmacokinet. 2001;40:947-53.
Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc. 1999;74:519-28.
Follath F, Wenk M, Vozeh S. Plasma concentration monitoring of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother. 1981;8(Suppl A):37-43.
Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1996;124:717-25.
Kafetzis DA, Sianidou K, Klachos E, Davros J, et al. Clinical and pharmacokinetic study of a single daily dose of amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. J Antimicrob Chemother. 1991;27(Suppl C):105-12.
Kenyon CF, Knoppert CD, Lee SK, Vandenberghe HM, Chance GW. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. Antimicrob Ag Chemother. 1990;34:265-8.
Liñares J, Garau J, Domínguez C. Antimicrob Ag Chemother. 1983;23:545.
Marble EL. Large-dose, once-dailly administration of aminoglycosides: a decades-old idea whose time is now. Clin Microbiol Newsletter. 1994;16:50-3.
Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. An improvement to current practice or a repeat of previous errors? Drugs. 1996;56:344-70.
McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the «therapeutic range» of aminoglycosides. Clin Infect Dis. 1992;14:320-39.
Meyers BR, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in the elderly. Implications for selection and dosage. Clin Pharmacokinet. 1989;17:385-95.
Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S, et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monitor. 1996;18:263-6.
Pai MP and Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Pharmacotherapy. 2007;27:1081-91.
Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus twice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet. 1993;341:335-9.
Schroeder R, Waldsich C, Wank H. Modulation of RNA function by aminoglycoside antibiotics. EMBO J. 2000;19:1-9.
Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. Curr Opin Neurol. 2000;13:31-7.
Tan K, Bunn H. Once daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;4:CD002009.
Tod MM, Padoin Ch, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacokinet. 2001;40:803-14.
Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. Clin Pharmacokinet. 1999;37:331-41.
Walker PD, Barri Y, Shah SV. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. Ren Fail. 1999;21:433-42.
Wallace AW, Jones M, Bertino JS. Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. Pharmacotherapy. 2002;22:1077-83.
Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. Drugs. 2007;67:903-14.
Xiong YQ, Caillon J, Drugeon H, et al. Influence of pH on adaptative resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides and their postantibiotic effects. Antimicrob Ag Chemother. 1996;40:35-9.
Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar ChR, Sigmon MA. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. Antimicrob Ag Chemother. 1990;34:702-8.

63 Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas

A. Mediavilla

INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se agrupan un conjunto de fármacos antimicrobianos, no por razones de carácter estructural o por su similar mecanismo de acción, sino por razones eminentemente clínicas. En efecto, tanto los glucopéptidos como los modernos grupos de oxazolidinonas y estreptograminas han adquirido una gran importancia por su acción estratégica en infecciones por gérmenes grampositivos resistentes a antibióticos que estaban muy bien establecidos. Por ejemplo, estafilococos resistentes a meticilina, enterococos, neumococos resistentes a penicilinas e, incluso, estafilococos resistentes a vancomicina.

I. ANTIBIÓTICOS GLUCOPÉPTIDOS

La importancia de este grupo de antibióticos está aumentando en los últimos años como consecuencia, por una parte, de la mayor incidencia de infecciones estafilocócicas producidas tanto por gérmenes coagulasa-positivos *(Staphylococcus aureus)* como por estafilococos coagulasa-negativos (*S. epidermidis, S. saprophyticus, S. hominis,* etc.), estos últimos poco sensibles a otros grupos de antibióticos y, por otra, al incremento de resistencias de *S. aureus* a la cloxacilina. Sin embargo, es importante señalar que el porcentaje de cepas sensibles a la cloxacilina es todavía alto en nuestro medio, por lo que en la mayoría de las infecciones estafilocócicas continúan siendo de primera elección las penicilinas isoxazólicas o la meticilina (v. cap. 61).

1. Vancomicina

1.1. Origen y estructura química

La vancomicina se obtuvo de *Streptomyces orientalis* en 1956. La estructura química de la vancomicina (fig. 63-1) consta de un disacárido (vancosamina y glucosa), dos unidades hidroxiclorotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituidos, N-metil-leucina y la amida del ácido aspártico; todos estos componentes están unidos por una cadena peptídica de siete miembros.

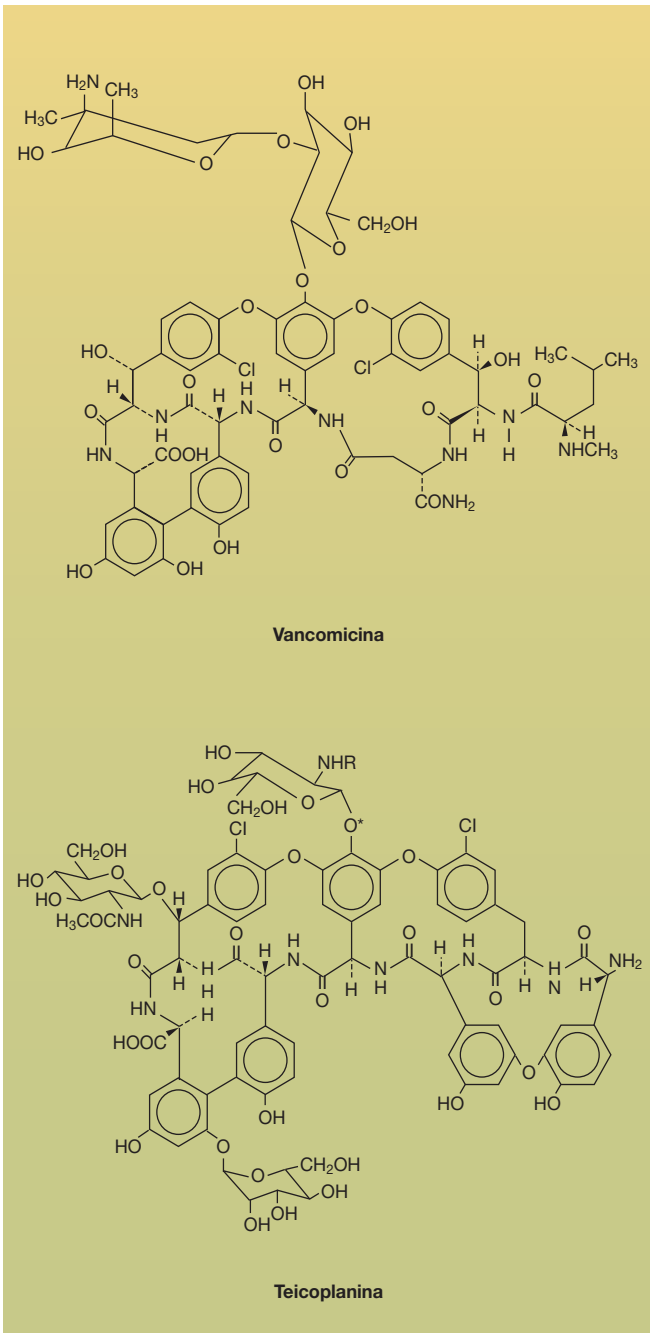


Figura 63-1. Estructura de la vancomicina y la teicoplanina.

1.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los glucopéptidos inhiben la síntesis del peptidoglucano en un paso previo al de los β-lactámicos. Evitan el proceso de polimerización necesario para que el complejo disacárido-pentapéptido se separe del fosfolípido de la membrana (v. figs. 61-4 y 61-5). Como consecuencia se acumula el intermedio lipídico unido a la membrana citoplasmática de la bacteria. Al parecer, para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la vancomicina forma complejos con las cadenas de péptidos que contienen D-alanil-D-alanina, evitando de esta forma la acción enzimática necesaria para que ocurra la polimerización. Además, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis del ácido ribonucleico (ARN).

Desde su introducción en 1958 hasta hace unos pocos años no se habían descrito resistencias bacterianas a la vancomicina; sin embargo, su creciente utilización ha condicionado la aparición de las primeras bacterias resistentes a este antibiótico, habiéndose demostrado su existencia en enterococos y estafilococos.

La resistencia a la vancomicina, bien estudiada en enterococos, se produce como consecuencia de la síntesis de proteínas de membrana que transforman el terminal D-alanil-D-alanina del peptapéptido en terminal D-alanil-D-lactato que no es reconocido por la vancomicina, impidiéndose de esta forma su unión.

Hasta este momento, en el enterococo se han identificado tres genes y tres tipos de resistencia a la vancomicina (Van A, Van B y Van C). La resistencia Van A es inducible y transferible por plásmidos. Las cepas con resistencia de este tipo (Van A) son resistentes a vancomicina y teicoplanina. Sin embargo, la resistencia Van B, que es también inducible, es mediada cromosómicamente y en general no es transferible. Las bacterias con resistencia Van B o C presentan resistencia sólo a vancomicina.

En 1996 se describió la primera cepa de *S. aureus* aislada en un paciente, con sensibilidad disminuida a la vancomicina, cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) era de 8 µg/mL. Es importante tener en cuenta que se consideran sensibles a la vancomicina los estafilococos que se inhiben con concentraciones de ≤ 2 µg/mL, y altamente resistentes los que pueden requerir concentraciones de hasta 32 µg/mL. Las cepas con sensibilidad disminuida (CMI de 2-8 µg/mL) se denominaron inicialmente VISA *(vancomycin intermediate S. aureus)* aunque, por ser frecuente la resistencia cruzada entre los diferentes glucopéptidos, el término más correcto es GISA *(glycopeptide intermediate S. aureus)*. En determinados casos, en una misma colonia de estafilococos pueden aislarse bacterias muy sensibles (CMI < 2 µg/mL) y bacterias con menor sensibilidad; este fenómeno es denominado *heterorresistencia,* lo que clínicamente puede traducirse en la necesidad de alcanzar concentraciones mayores en el lugar de la infección para obtener la adecuada respuesta al tratamiento.

El mecanismo de resistencia en estafilococos es menos conocido, pero se atribuye a alteraciones en la estructura de la pared celular, superproducción de peptidoglucano, o unión del antibiótico a otros sitios de la pared celular distintos de las dianas a las que se uniría en condiciones normales.

Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por lo tanto, producen la separación del terminal D-ala del pentapéptido, sitio de fijación de la vancomicina.

En cepas de *Enterococcus faecium* y *faecalis,* se han identificado dos proteínas (de 39,5 y 39 kD) cuya síntesis puede ser originada genéticamente y transmitida por conjugación. La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, y se han encontrado cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a la teicoplanina, pero sensibles a la vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a la vancomicina suelen ser resistentes a la teicoplanina. Como conclusión se puede afirmar que la sensibilidad bacteriana a la teicoplanina no puede deducirse de los resultados de pruebas de sensibilidad a la vancomicina, sino que para demostrar que un germen es sensible a dicho antibiótico se deben realizar pruebas de sensibilidad específicas.

1.3. Actividad antibacteriana

Se limita a bacterias grampositivas (tabla 63-1). Son sensibles *S. aureus*, incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis*. Su sensibilidad es variable y, aunque en general concentraciones inferiores a 5 µg/mL son inhibitorias, algunas cepas pueden requerir concentraciones de hasta 20 µg/mL. Algunos estafilococos coagulasa-negativos, como *S. haemolyticus*, son relativamente resistentes a la vancomicina (CMI de 8-12 µg/mL y concentración mínima bactericida [CMB] de hasta 32 µg/mL). Son también sensibles los estreptococos, excepto el enterococo, que habitualmente requiere concentraciones altas de vancomicina, por lo que con frecuencia se asocia a un aminoglucósido por su acción sinérgica, así como *Clostridium* (incluido *C. difficile)*, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces* y *C. diphtheriae*.

1.4. Características farmacocinéticas

La vancomicina no se absorbe por vía oral en la cantidad exigida para el tratamiento de infecciones sistémicas, ni si-

Tabla 63-1. Actividad antibacteriana de los glucopéptidos

	Vancomicina	Teicoplanina
Bacterias grampositivas		
Streptococcus grupos A, B, C, G	S	S
Streptococcus pneumoniae	S	S
Enterococcus faecalis	S	S
Enterococcus faecium	S[a]	S[a]
Staphylococcus aureus (sensibles y resistentes a meticilina)	S	S
Staphylococcus coagulasa-negativos (–)	S	S[a]
Corynebacterium jeikeium	S	S
Listeria monocytogenes	S	S
Bacterias anaerobias		
Clostridium difficile	S	S

S: sensible.
[a] Menor sensibilidad.

quiera en pacientes con insuficiencia renal grave; aunque en ellos se encuentren cantidades apreciables en sangre, éstas normalmente no llegan a alcanzar el intervalo terapéutico. Sin embargo, se han observado en algunos pacientes con insuficiencia renal grave o con colitis seudomembranosa concentraciones plasmáticas variables tras la administración de vancomicina por vía oral, por lo que, en ambas situaciones, se recomienda realizar un control periódico de los niveles plasmáticos para evitar toxicidad, aunque todavía no esté suficientemente demostrada la relación entre concentración plasmática y toxicidad. La administración por vía intramuscular ocasiona dolor local muy intenso, por lo que la única vía de administración válida en infecciones sistémicas es la intravenosa. La vía oral se utiliza en diarreas producidas por bacterias sensibles, sobre todo *S. aureus* y *C. difficile*.

La curva del curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina tiene carácter mono, bi o triexponencial en pacientes con función renal normal, pero es biexponencial en pacientes con insuficiencia renal.

Una vez concluida la fase distributiva, cuya semivida es de 7 min aproximadamente, se inicia una segunda fase de descenso cuya semivida es de 0,5-1 h, que es seguida de una tercera fase con una semivida de 3-9 h. En pacientes con insuficiencia renal, la primera fase no ha sido bien analizada, la segunda no se modifica sustancialmente y en la tercera la semivida aumenta en forma proporcional al descenso en el aclaramiento de creatinina; en pacientes anéfricos llega a ser de 8-9 días.

Tiene un volumen de distribución de 0,39-0,92 l/kg y se une a proteínas en el 10-50%. Alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial; sin embargo, las concentraciones en el humor acuoso y la bilis son muy bajas. Alcanza también concentraciones suficientes en los diferentes órganos (riñón, hígado, corazón, etc.) y sus concentraciones en el exudado de abscesos son similares a las plasmáticas. La penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es irregular; aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI, se recomienda la administración por vía intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración intravenosa.

Se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiéndose encontrar en orina en forma inalterada a las 24 h de su administración el 80-90% de la dosis. El resto se elimina por vía hepática y biliar. Aunque existe gran variabilidad en el aclaramiento de la vancomicina dentro de un intervalo concreto de función renal, existe una relación directa entre su aclaramiento y el de creatinina; así, por ejemplo, el aclaramiento de vancomicina cae de 74-150 mL/min (para aclaramientos de creatinina > 80 mL/min) a 4-7 mL/min en pacientes con insuficiencia renal grave, de ahí que la dosis se calcule teniendo en cuenta la relación entre el aclaramiento de vancomicina y creatinina (tabla 63-2). Las variaciones observadas en la farmacocinética de la vancomicina cuando se administra a niños, especialmente prematuros, o a ancianos y las modificaciones halladas en la insuficiencia renal obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión. Los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-12 mg/L en el mínimo y 25-40 mg/L en el máximo; concentraciones superiores a 50 mg/L se consideran tóxicas (tabla 63-2).

La vancomicina prácticamente no se elimina por hemodiálisis, por lo que en pacientes anéfricos en programas de hemodiálisis y en tratamiento con vancomicina no es necesario administrar ninguna dosis posdiálisis. Sin embargo, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente durante períodos superiores a 24-48 h, con frecuencia es necesaria la administración de una dosis complementaria posdiálisis, puesto que este procedimiento puede aumentar de forma significativa el aclaramiento de vancomicina; en esta situación se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas.

1.5. Reacciones adversas

La vancomicina se considera un antibiótico de toxicidad elevada, aunque se ha pretendido atribuir alguna de sus reacciones adversas a impurezas del preparado, actualmente ya superadas. En cualquier caso, el manejo de este antibiótico debe ser cuidadoso, en particular por vía intravenosa.

La administración intravenosa rápida de vancomicina suele producir una alteración semejante a la causada por la histamina, consistente en prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente a la cara, el cuello, la parte alta del tronco, la espalda y los brazos sin afectar al resto del cuerpo *(red-neck-syndrome)*. A veces, el cuadro se acompaña de hipotensión y

Tabla 63-2. Características farmacocinéticas de los glucopéptidos

Fármaco	Dosis	Concentración máxima en sangre (mg/L)	Semivida plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Vancomicina	1 g IV	20-50	4-8	44-400
Teicoplanina	3 mg/kg IV	53	40-70	125
	6 mg/kg IV	112		

IV: vía intravenosa.

shock. Al parecer, la reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dependiente de la dosis y mediada por la histamina. Se evita por la administración del antibiótico en infusión intravenosa lenta (500 mg/h, aproximadamente).

En tratamientos prolongados puede producir neurotoxicidad con lesión del nervio acústico y pérdida de audición. Aunque es importante tener en cuenta esta posibilidad durante el tratamiento con vancomicina, conviene señalar que su incidencia es baja, aunque en pocos casos se realizan controles audiométricos previos al comienzo del tratamiento. La lesión del VIII par suele manifestarse clínicamente por acúfenos y pérdida de audición para tonos altos, que podrían tomarse como indicadores de ototoxicidad, por lo que se debe suspender el tratamiento antes de que ocasione sordera. Ésta no es siempre reversible al suspender el tratamiento, pudiendo incluso progresar el deterioro de la audición. Aunque no está establecido de forma definitiva, parece que el riesgo de ototoxicidad es mayor si se mantienen concentraciones plasmáticas elevadas de vancomicina (> 80 mg/L) durante varios días. Por lo tanto, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas que, como norma general, deben mantenerse entre 5 y 10 mg/L en el mínimo y entre 25 y 40 mg/L en el máximo con las pautas de dosificación habituales.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable. En la actualidad se considera un efecto adverso poco frecuente, en general reversible al suspender el tratamiento. Aunque, como en el caso de la ototoxicidad, no está demostrada mayor incidencia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas, se recomienda que se mantengan dentro del intervalo terapéutico señalado, siempre que sea posible, y controlar las concentraciones plasmáticas al menos en presencia de insuficiencia renal o cuando se asocien al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (aminoglucósidos y ácido etacrínico).

Además de estos efectos adversos, en ocasiones aparecen erupciones cutáneas, a veces exantema maculopapular, que puede tener como base una reacción de hipersensibilidad. Este tipo de reacciones se produce con una incidencia del 4-5% y puede resolverse al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos. También puede ocasionar fiebre y escalofríos, menos frecuentes en la actualidad y si se prolonga el tiempo de infusión (se recomienda 60 min), y flebitis en la zona de la infusión. Se ha descrito neutropenia, en general reversible, cuya incidencia al parecer es mayor en tratamientos prolongados, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos (hemogramas) durante el tratamiento.

Interacciones. La vancomicina es incompatible en solución con muchos fármacos, especialmente cloranfenicol, corticosteroides, meticilina y heparina.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

La vancomicina es un antibiótico de elección en infecciones graves por *S. aureus* resistente a meticilina, penicilinas isoxazólicas y cefalosporinas de primera generación; aunque el germen suele ser sensible a concentraciones bajas de vancomicina, existen cepas, por fortuna poco frecuentes, que presentan tolerancia a su acción bactericida; en este caso se necesitan concentraciones mayores de vancomicina o la administración simultánea de un aminoglucósido, rifampicina o cotrimoxazol. Cuando se asocian aminoglucósidos hay que tener en cuenta el mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que deben evitarse dosis elevadas de vancomicina y se aconseja controlar periódicamente la función renal y las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.

Es también fármaco de elección en las infecciones por *S. epidermidis,* en general menos sensible a las penicilinas isoxazólicas y a la meticilina. En los pacientes alérgicos a las penicilinas, la vancomicina es el fármaco de elección tanto en infecciones por *S. aureus* como por *S. epidermidis*. Es también una alternativa válida en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, fundamentalmente por *E. faecalis,* y sobre todo en los pacientes alérgicos a las penicilinas; en este tipo de infecciones se recomienda la asociación a un aminoglucósido, la gentamicina es el que ha demostrado una mayor actividad.

Además, la vancomicina está indicada en el tratamiento de la endocarditis por *Corynebacterium* y en las meningitis por *Flavobacterium meningosepticum*. En este último caso hay que considerar la necesidad de administrar la vancomicina por vía intratecal si la respuesta terapéutica a la administración intravenosa es escasa.

En el tratamiento de la colitis seudomembranosa por *C. difficile* en pacientes graves, la vancomicina debe administrarse por vía oral; se han utilizado dosis de 125 a 500 mg cada 6 h, que parecen igual de eficaces.

Dosificación. La dosis normal para adultos es de 2 g/día (30 mg/kg/día) repartidas en 2-4 dosis (tabla 63-3). Para la administración intravenosa el fármaco debe diluirse en dextrosa al 5% o en solución salina (1 g en 100-250 mL), en infusión de 60 min. Es importante tener en cuenta que, por la corta duración del efecto postantibiótico, los glucopéptidos necesitan mantener concentraciones por encima de la CMI en el lugar de la infección durante prácticamente todo el intervalo de administración *(acción dependiente del tiempo),* por lo que en pacientes con función renal normal es necesaria la administración de varias dosis al día. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, y en esta situación se aconseja ajustar la dosis de forma individual, controlando las concentraciones plasmáticas de vancomicina. Para lograr el efecto bactericida adecuado se recomiendan concentraciones plasmáticas en muestras obtenidas a los 60 min de finalizar la infusión intravenosa, de 30-50 mg/L ($C_{máx}$) y concentraciones al final del intervalo de 8-12 mg/L ($C_{mín}$).

La dosis intratecal es de 5-10 mg/48-72 h y, por vía intraventricular, de 5 mg/100 mL de LCR cada 24 h.

2. Teicoplanina

La teicoplanina es un glucopéptido obtenido de *Actinoplanes teichomyceticus,* cuyas diferencias en la estructura

Tabla 63-3. Dosificación de glucopéptidos

	Adultos		Niños		Recién nacidos	
Antibiótico	**Oral**	**Parenteral**	**Oral**	**Parenteral**	**< 1 semana**	**1-4 semanas**
Vancomicina	125-500 mg/6 h	15 mg/kg/12 h	12,5 mg/kg/6 h	10 mg/kg/6 h	15 mg/kg/12 h, seguido de 10 mg/kg/12 h	10 mg/kg/8 h
Teicoplanina	—	6 mg/kg/12-24 h (12 mg/kg/12-24 h en endocarditis y artritis)	—	10 mg/kg/12 h seguido de 6-10 mg/kg/24 h	6-8 mg/kg/24 h	

química en relación con la vancomicina le confieren una mayor liposolubilidad y, en consecuencia, una mejor penetración tisular (fig. 63-1).

Su mecanismo de acción y espectro antibacteriano son similares a los de la vancomicina (v. apartados 1.2 y 1.3).

2.1. Actividad antibacteriana

Como la vancomicina, su actividad se limita a bacterias grampositivas siendo muy sensibles los estreptococos *(pneumoniae, pyogenes, viridans), S. aureus* (incluso los resistentes a meticilina) y *S. epidermidis,* aunque algunas cepas de este último y *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la teicoplanina y sensibles a la vancomicina (tabla 63-1). Su actividad sobre *E. faecalis* es similar a la de vancomicina, y en general requiere la asociación de un aminoglucósido para producir un efecto bactericida. Es más activo que la vancomicina sobre *C. difficile* y similar sobre otros *Clostridium,* así como sobre *L. monocytogenes.*

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral, pero puede administrarse por vía intramuscular, puesto que no produce el intenso dolor que aparece con la vancomicina. No obstante, en general se utiliza por vía intravenosa. Se une en el 90% a la albúmina plasmática y a los tejidos, y su semivida en la fase terminal es de 87 h. Aproximadamente el 80% de una dosis de teicoplanina marcada administrada se recupera en orina y el 3% en heces al cabo de unos 16 días, y el 20-30% de una dosis intravenosa se excreta en las primeras 24 h.

Se elimina casi completamente por filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal se debe ajustar las dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (tabla 63-2).

2.3. Reacciones adversas

A diferencia de la vancomicina, la teicoplanina es bien tolerada, tanto tras la administración intravenosa como por vía intramuscular. No se han observado el síndrome del cuello rojo ni los restantes efectos adversos que acompañan a la vancomicina, sobre todo si se administra en infusiones cortas (menos de 15 min). Tampoco se ha descrito tromboflebitis tras la administración intravenosa lenta. Sin embargo, se han comunicado alteraciones auditivas comparables a las producidas por la vancomicina, alteraciones cutáneas, alteraciones hematológicas especialmente trombocitopenia y disfunción hepática transitoria.

2.4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación

Por su menor toxicidad y, en general, comparable actividad antibacteriana, la teicoplanina puede utilizarse para sustituir a la vancomicina en el tratamiento de infecciones en las que ésta sea el antibiótico indicado. A esto hay que añadir una semivida más prolongada, lo que permite un intervalo de administración de 24 h que, en tratamientos prolongados, puede ampliarse a 48 h o más.

La teicoplanina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, lo que puede hacerse en forma de bolo o infusión corta, ya que no produce los efectos adversos que acompañan a la administración rápida de vancomicina. Aunque inicialmente se recomendaron dosis más bajas, en la actualidad se aconseja para adultos comenzar el tratamiento con 6 mg/kg/12 h (3 dosis) y continuar con 6 mg/kg/24 h. Con ello se logran concentraciones mínimas mayores de 15 mg/L, que son necesarias en el tratamiento de infecciones graves. En la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y en el tratamiento de la artritis séptica, se aconsejan dosis más elevadas (12 mg/kg/12-24 h) (tabla 63-3).

II. LIPOGLUCOPÉPTIDOS

1. Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido macrocíclico natural (fig. 63-2), aislado de cultivos de *Streptomyces roseosporus*, activo únicamente sobre bacterias grampositivas sobre las que produce un efecto bactericida, dependiente de la concentración, que es debido a la unión, por un mecanismo dependiente del calcio, a la membrana citoplasmática, lo que alte-

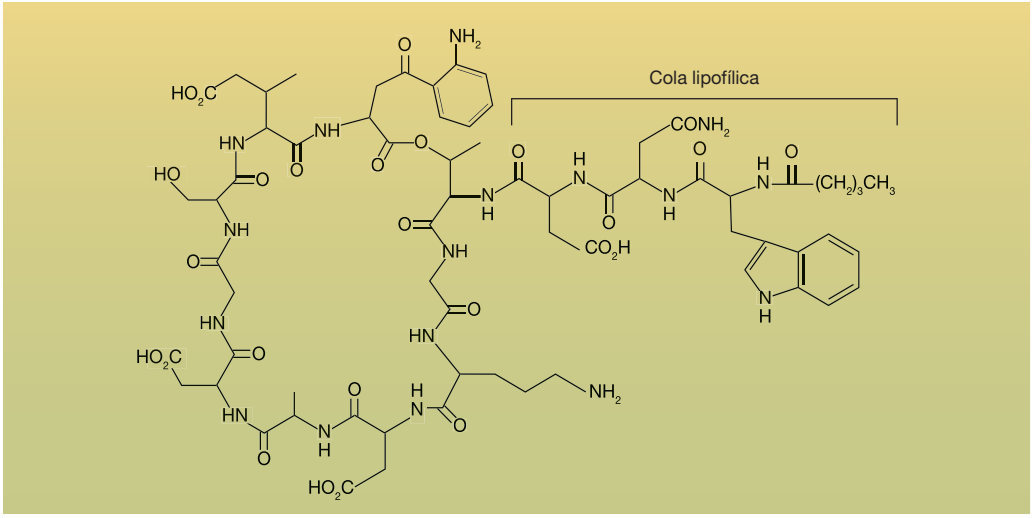


Figura 63-2. Estructura de la daptomicina.

ra sus funciones favoreciendo la salida de potasio, fundamentalmente, y la consiguiente detención de los procesos de síntesis proteica y de ácidos nucleicos.

1.1. Actividad antibacteriana

Es activa sobre bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus* β-hemolítico y enterococos, incluidos los resistentes a vancomicina sobre los que presenta mayor actividad que estreptograminas o linezolid. Aunque *S. pneumoniae* es también sensible *in vitro* a la daptomicina, este antibiótico carece de actividad bactericida en el tratamiento de la neumonía broncoalveolar debido a la interacción del antibiótico con el surfactante pulmonar. También son sensibles *in vitro* los anaerobios grampositivos.

1.2. Características farmacocinéticas

Debe administrarse por vía intravenosa. Su unión a proteínas es elevada (90%) y su distribución es buena, especialmente en tejidos muy vascularizados. Se elimina por filtración glomerular sin metabolizar, con una semivida de eliminación de 8-9 h. La dosis habitual (4 mg/kg/24 h) debe reducirse en la insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min) a una dosis de 4 mg/kg/48 h; su uso se recomienda sólo si el beneficio clínico supera al riesgo potencial.

1.3. Reacciones adversas

Durante al tratamiento con daptomicina se han observado incrementos en la CPK (de más de cinco veces el límite normal más alto) asociados a dolores musculares, miositis, mioglobinemia y rabdomiólisis, por lo que se recomienda medir la CPK plasmática basal y semanalmente durante el tratamiento. Debe evitarse en paciente con riesgo aumentado de miopatía (p. ej., en la insuficiencia respiratoria grave) y a los que reciban tratamiento con otros fármacos asociados a miopatía (p. ej., fibratos o ciclosporina).

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En España este antibiótico ha sido aprobado únicamente para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos en adultos a una dosis de 4 mg/24 h. El antibiótico debe ser diluido en solución de ClNa y administrarse en infusión intravenosa de 30 min. Por su actividad limitada a bacterias grampositivas, puede ser necesaria la asociación de otros antibióticos para cubrir las gramnegativas si se sospecha una infección mixta.

2. Dalbavancina

Es un lipoglucopéptido con actividad antibacteriana que es dependiente de la concentración y se ejerce sobre estafilococos coagulasa positivos sensibles o resistentes a cloxacilina, y coagulasa negativos. Su actividad se conserva en especies resistentes a vancomicina, estreptograminas y linezolid. Presenta también potente actividad sobre estreptococo β-hemolítico y, en general, todas las bacterias grampositivas, tanto aerobias como anaerobias.

No se absorbe por vía oral, por lo que se debe administrar por vía intravenosa, como ocurre con los restantes glucopéptidos. Se une en proporción elevada (90%) a proteínas plasmáticas y su semivida de eliminación es extraordinariamente larga (149-250 h), lo cual permite la administración de una sola dosis semanal. La tolerancia es buena; se ha notificado escasa incidencia de hipotensión, alteraciones digestivas, leucocitopenia e hipopotasemia. Aunque este antibiótico se encuentra todavía en fase de investigación, en los datos publicados no se han descrito el síndrome del cuello rojo, la nefrotoxicidad o la ototoxicidad propios de la vancomicina.

III. OXAZOLIDINONAS

1. Características químicas

Este grupo fue desarrollado inicialmente en la década de 1980, y descartado para su uso clínico por la toxicidad observada en animales de experimentación. Posteriormente se obtuvieron dos nuevos derivados, el **eperezolid** y el **linezolid** con actividad antibacteriana similar a las moléculas iniciales pero bien tolerados. En la actualidad sólo está autorizado en España el linezolid.

Su estructura química, muy diferente a la de otros grupos de antibióticos, consta de una oxazolidinona básica. La actividad antibacteriana aumenta por la adición de un grupo hidroxi-acetilo al nitrógeno heterocíclico del sitio B y la sustitución por flúor en posición 3 (fig. 63-3).

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Inhiben la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S; esta unión es inhibida competitivamente por cloranfenicol y lincosamidas, lo que sugiere un sitio de fijación común. Sin embargo, las oxazolidinonas producen el efecto inhibidor de la síntesis de proteínas por un mecanismo diferente: la unión de estos antibióticos tiene lugar en un punto muy próximo al sitio en el que se produce la unión entre las dos subunidades ribosómicas (50S y 30S), de tal forma que queda inhibida la formación del complejo de iniciación 70S, quedando por tanto bloqueada la síntesis de proteínas. Este exclusivo mecanismo de acción explica que no se hayan descrito resistencias cruzadas entre este grupo y otros antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas. El efecto es bacteriostático sobre la mayor parte de las especies bacterianas.

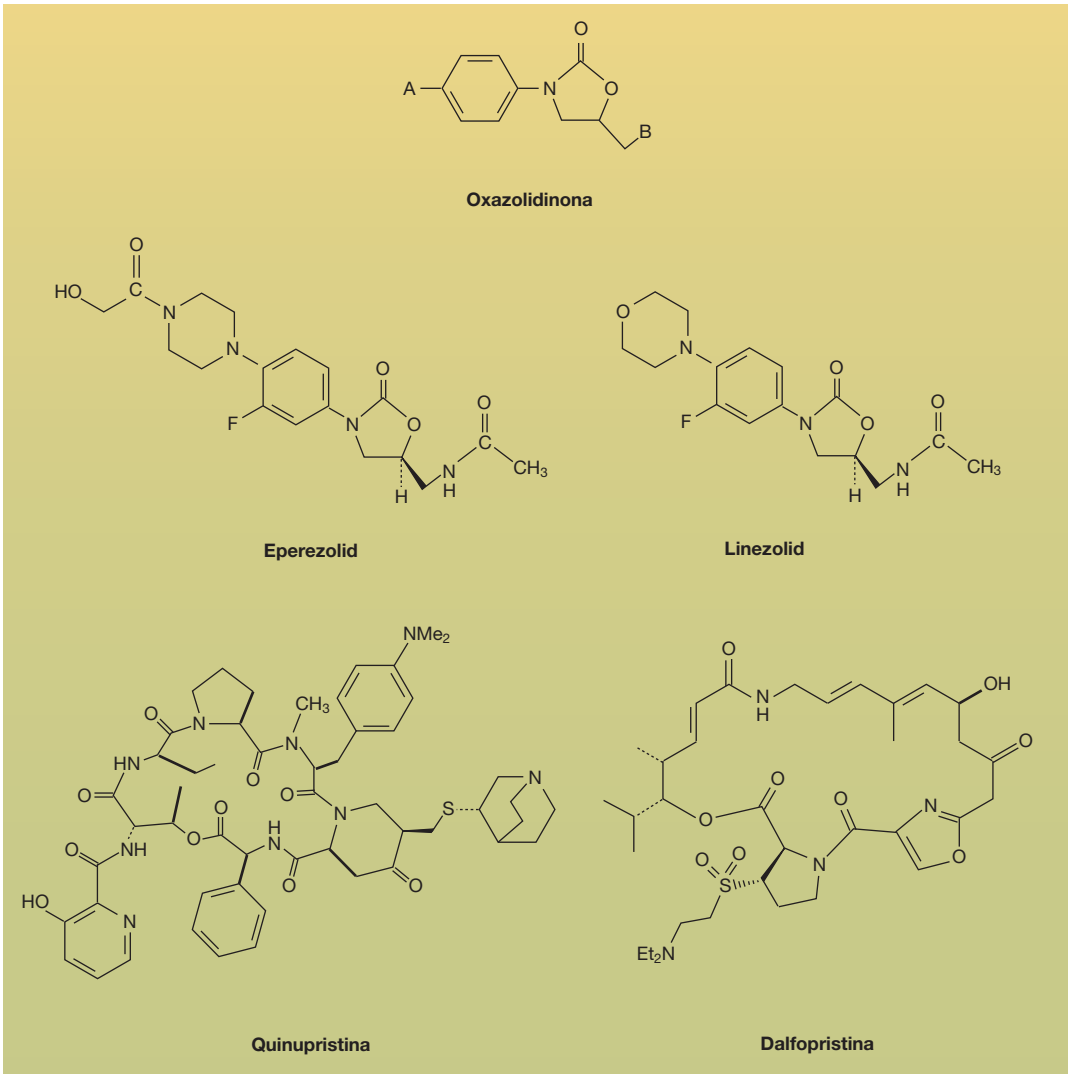


Figura 63-3. Estructura de las oxazolidinonas y estreptograminas.

La resistencia bacteriana a linezolid y eperezolid no es fácilmente inducible. No obstante, estudios *in vitro* han demostrado la existencia de cepas de *S. aureus* y *E. faecalis* que requieren concentraciones mayores de oxazolidinonas. En ellas los ribosomas presentan una menor capacidad de unión que los de las bacterias sensibles. Estudios posteriores demostraron que esta resistencia se asocia con mutaciones genéticas específicas del ARNr. La resistencia es cruzada para ambas oxazolidinonas pero, como se ha señalado, no para antibióticos de otros grupos.

3. Actividad antibacteriana

La importancia de este nuevo grupo radica en el hecho de que su actividad sobre bacterias grampositivas incluye numerosas especies bacterianas resistentes a otros grupos de antibióticos: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pyogenes* y *agalactiae* y *Enterococcus faecalis* y *faecium* resistentes a vancomicina. Además, presentan actividad *in vitro* sobre *Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium,* lo que abre una nueva posibilidad para el tratamiento de infecciones por estas bacterias que cada día presenta mayores dificultades (tabla 63-4).

4. Características farmacocinéticas

El linezolid se absorbe muy bien por vía oral (con una biodisponibilidad de prácticamente el 100%), alcanzando la concentración máxima en sangre 1-2 h después de su administración. También puede administrarse por vía intravenosa. En el plasma se une a proteínas en un 30%. Es parcialmente metabolizado en el hígado por oxidación (no por CYP450), y se elimina por mecanismos no renales (65%) y por la orina (30%) sin modificar. Su semivida de eliminación es de 4,5-5,5 h. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal, pero en pacientes hemodializados es necesaria la administración de una dosis posdiálisis.

Tabla 63-4. Actividad antibacteriana de linezolid y estreptograminas

	Linezolid	Quinupristina dalfopristina
Bacterias grampositivas		
Streptococcus aureus	S	S
Staphylococcus epidermidis	S	S
Streptococcus pneumoniae sensibles y resistentes a penicilina	S	S
Streptococcus pyogenes	S	S
Streptococcus agalactiae	S	S
Enterococcus faecalis sensibles y resistentes a vancomicina	S	R
Enterococcus faecium sensibles y resistentes a vancomicina	S	S
Listeria monocytogenes	S	S
Bacterias anaerobias		
Prevotella melaninogenica	—	S
Clostridium (no *difficille*)	S	S
Peptostreptococcus	S	—

R: resistente; S: sensible.

5. Reacciones adversas

Aunque habitualmente el linezolid es bien tolerado, puede provocar decoloración de la lengua, foliculitis, cefalea, náuseas, vómitos o estreñimiento; recientemente se ha observado algún caso de mielosupresión (anemia, leucocitopenia y trombocitopenia), por lo que se recomienda realizar controles hematológicos semanales, sobre todo en tratamientos prolongados.

Además, las oxazolidinonas son inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (MAO), lo que puede dar lugar a interacciones con sustancias que actúan sobre neurotransmisores adrenérgicos o serotonérgicos. Se ha descrito un aumento significativo de la presión arterial en pacientes con tratamiento concomitante con descongestionantes nasales que contengan seudoefedrina, o durante el tratamiento con dopamina. El efecto puede verse también si se ingieren alimentos que contengan tiramina (algunos quesos o vinos). Sin embargo, hasta el momento no se han observado efectos secundarios derivados de la asociación de linezolid a antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque se recomienda usarlos con precaución hasta que esté demostrada su seguridad.

6. Aplicaciones terapéuticas

Por su toxicidad hematológica en tratamientos prolongados y su alto precio, este antibiótico, a pesar de su actividad antibacteriana, no ha sido autorizado en Europa para aplicación en infecciones por *Enterococcus faecalis*.

Su uso, restringido a pacientes hospitalizados, se limita al tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a meticilina o glucopéptidos, en infecciones por neumococo resistentes a penicilina y en infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina o teicoplanina. La dosis es de 600 mg/12 h por vía oral o intravenosa.

IV. ESTREPTOGRAMINAS

1. Características químicas

Aunque este grupo de antibióticos, por su estructura química (fig. 63-3), pertenece a la familia macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, lo incluimos en este capítulo por cons-

tituir una alternativa terapéutica en infecciones por bacterias grampositivas.

Los dos componentes, **quinupristina** y **dalfopristina,** se utilizan asociados formando un único fármaco (Synercid®). Ambos derivan de las estreptograminas: pristinamicina IA (quinupristina) y pristinamicina IIB (dalfopristina). Cada derivado por separado posee escasa actividad antibacteriana, pero su unión produce un importante incremento de actividad; este efecto sinérgico se explica por su mecanismo de acción.

2. Mecanismo de acción y resistencia

La quinupristina y la dalfopristina inhiben la síntesis de proteínas por unirse de forma irreversible a diferentes puntos de la subunidad ribosómica 50S, dando lugar a un complejo terciario estable quinupristina-ribosoma-dalfopristina. La quinupristina inhibe la elongación de la cadena peptídica en la síntesis de proteínas bacteriana, mientras que la dalfopristina inhibe la peptidiltransferasa.

Aunque hasta este momento es todavía poco importante desde un punto de vista clínico, se ha observado la existencia de bacterias con menor respuesta a estos antibióticos, lo que puede estar relacionado con modificaciones en los ribosomas que se acompañan de una capacidad reducida para la unión de estreptograminas. Parece que este mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos y puede ser responsable de resistencia para macrólidos, lincosamidas y quinupristina; en cambio, no afecta a la sensibilidad a dalfopristina. En especies bacterianas en las que se desarrollan resistencias que afectan sólo a uno de los dos componentes de las estreptograminas, puede lograrse un efecto inhibidor pero no bactericida.

3. Actividad antibacteriana

Presentan actividad sobre bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus* y *Streptococcus* resistentes a penicilinas. Poseen actividad sobre *Enterococcus faecium*, sensibles a resistentes a glucopéptidos, pero su actividad es escasa sobre *E. faecalis*. Además, son sensibles *Listeria monocytogenes* y *Clostridium* con excepción de *C. difficile,* que presenta menor sensibilidad (tabla 63-4).

4. Características farmacocinéticas

Es necesaria la administración por vía intravenosa, en infusión en 60 min, diluida en dextrosa al 5%. En el plasma se encuentran unidas a proteínas plasmáticas en un 20-30% (dalfopristina) y un 50-55% en el caso de la quinupristina; su distribución tisular es buena, con excepción del sistema nervioso central por alcanzar concentraciones insuficientes en el LCR. Penetran, en forma activa, en los macrófagos, donde se han observado concentraciones 30-50 veces superiores a las observadas en el líquido extracelular. Ambos componentes son metabolizados en el hígado por enzimas del citocromo P450, hecho que es importante tener en cuenta porque origina numerosas interacciones farmacológicas, eliminándose en proporción elevada por vía biliar. Su semivida de eliminación es de 60-90 min.

5. Aplicaciones terapéuticas

Aunque su actividad antibacteriana se extiende a otras especies, para evitar la aparición de resistencias su uso debe restringirse al tratamiento de infecciones graves por *S. aureus* resistentes a meticilina, *E. faecium* resistentes a glucopéptidos o por neumococos resistentes a penicilina. La dosis es de 7,5 mg/kg/8 h, en infusión intravenosa de 60 min.

6. Reacciones adversas

Son escasas, aunque pueden producir con una frecuencia elevada dolor, inflamación y alteraciones del endotelio vascular (flebitis). También se han descrito mialgias y artralgias, alteraciones gastrointestinales poco frecuentes e hiperbilirrubinemia.

Las interacciones son muy numerosas y similares a las que producen los macrólidos, con fármacos metabolizados por el sistema enzimático CYP450: ciclosporina, tacrolimus, carbamazepina y otros (v. cap. 64).

BIBLIOGRAFÍA

Allington DR, Riley MP. Quinuprintin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther. 2001;23:24-44.

Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. Am Fam Phys. 2002;65:663-70.

Ariza J, Pujol M, Peña C, et al. Vancomycin in surgical infections due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. Lancet. 1999;353:1587-8.

Avison MB, Bennet PM, Howe RA, Walsh TR. Preliminary analysis of the genetic basis for vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* strain Mu 50. JAC. 2002;49:225-60.

Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. Med Toxicol. 1988;3:376-86.

Biedenbach DJ, Ross JE, Fritsche TR, et al. Activity os dalbavancin tested againts Staphylococcus spp. and β-Hemolytic *Streptococcus* spp. Isolated from 52 geographically diverse medical centers in the United States. J Clin Microbiol. 2007;45:998-1004.

Boger DL. Vancomycin, teicoplanin and ramoplanin: synthetic and mechanistic studies. Med Res Rev. 2001;21:256-381.

Bonten MJ, Willens R, Weinstein RA. Vancomycin resistant enterococci: why are they here and where do they come from? Lancet Infect Dis. 2001;1:314-25.

Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;47:823-54.

Bush K, Macielag M. New approaches in the treatment of bacterial infections. Curr Opin Chem Biol. 2000;4:433-9.

Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. Lancet. 2001;358: 1975-82.
Gao Y. Glycopeptide antibiotics and development of inhibitors to overcome vancomycin resistance. Nat Prod Rep. 2002;19:100-7.
Hair PI, Keam SJ. Daptomycin. A review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and Staohylococcus aureus bacteriemia. Drugs. 2007;67:1483-512.
Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet. 1997;350:1670-3.
Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin-dalfopristin: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs. 1999;58:1061-97.
Linden PK, Moellering RC, Wood CA, et al. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections with quinupristin/dalfopristin. Clin Infect Dis. 2001;33:1816-23.
Lundtrom TS, Sober JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. Infect Dis Clin North Am. 2000;14:463-74.
Luzzati R, Sanna A, Allegranzi B, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of vancomycin in patients undergoing prosthetic mammary surgery. JAC. 2000;45:243-5.
Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet. 1986;11:257-82.
Pea F, Donatella P, Baraldo M, Furlanut M. Optimisation of vancomycin regimen in neutropenic haematological patients with normal renal function. Multiple daily doses may be preferable. Clin Drug Invest. 2000;19: 213-8.
Pootoolal J, Neu J, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2002;42:381-408.
Pope SD, Roecker AM. Dalbavancin. A novel lipopglycopeptide antibacterial. Pharmacotherapy. 2006;26:908-18.
Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet. 1990;18:184-209.
Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. Antimicrob Ag Chemother. 1990;34:792-5.
Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med. 1999;340:517-24.
Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 1999;340:493-501.
Waldvogen FA. New resistance in *Staphylococcus aureus.* N Engl J Med. 1999;340:556-7.
Wilson APR. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 2000;39:167-83.
Zurenkp GE, Gibson JK, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:470-6.

64 Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos

A. Mediavilla, J.R. Azanza y J. Honorato

I. MACRÓLIDOS

1. Origen y estructura química

Bajo esta denominación se agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares (fig. 64-1). El número de compuestos incluidos en este grupo ha experimentado un considerable aumento en los últimos años con el objetivo de: *a)* mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; *b)* mejorar la absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido; *c)* prolongar la semivida y, por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis; *d)* disminuir los efectos adversos especialmente de tipo gastrointestinal, y *e)* reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas.

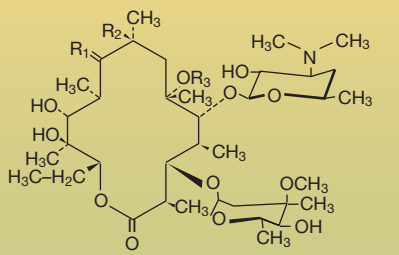
Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos: *a)* los que poseen un anillo lactónico de 14 átomos: **eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina** y **fluritromicina; *b)*** los que presentan un anillo lactónico de 15 átomos: **azitromicina,** y *c)* los que poseen un anillo de 16 átomos: **espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina** y **roquitamicina** (figura 64-1).

Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades farmacológicas y bacteriológicas de los distintos preparados.

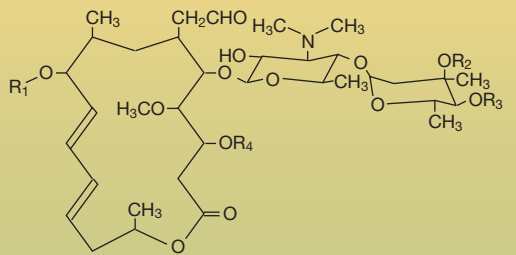
2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse el sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Actualmente se acepta que los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de traslocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de translocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina, y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los macrólidos del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ácido ribonucleico (ARN) y 33 proteínas diferentes.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostático o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección. Hay que tener en cuenta que los macrólidos se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB) y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida es dependiente del tiempo.



	R_1	R_2	R_3
Eritromicina	O	H	H
Claritromicina	O	O	CH_3
Fluritromicina	O	F	H
Roxitromicina	$NOCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	H	H



	R_1	R_2	R_3	R_4
Espiramicina	Forosamina	H	H	H
Josamicina	H	H	$COCH_2CH(CH_3)_2$	$COCH_3$
Miocamicina	$COCH_3$	$COCH_3$	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH_3$
Roquitamicina	H	$COCH_2CH_3$	$CO(CH_2)_2CH_3$	H

Figura 64-1. Estructuras de diversas familias de macrólidos.

A concentraciones subinhibitorias se mantiene el efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un espacio de tiempo que es variable para los diferentes macrólidos.

La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

a) Muchas bacterias gramnegativas (enterobacterias) son intrínsecamente resistentes a la eritromicina debido a la dificultad de este antibiótico, una base débil, para atravesar la membrana externa de la pared bacteriana. Sin embargo, la administración oral de eritromicina produce concentraciones elevadas de este antibiótico en la luz intestinal, reduciendo de forma significativa la flora aerobia gramnegativa.

b) Mutación cromosómica que provoca alteraciones en el sitio de fijación de la subunidad 50S, por lo que disminuye la afinidad a la eritromicina y, con frecuencia, a otros macrólidos y lincosaminas. Este tipo de resistencia se produce en un solo paso y se ha demostrado en *Bacillus subtilis, Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli;* probablemente ocurre también en *Staphylococcus aureus*.

c) Alteraciones en el ARN ribosómico de la subunidad 50S, mediadas por la transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina. Esta modificación reduce también la fijación del antibiótico a la subunidad ribosómica. La particularidad de este mecanismo consiste además, en que la ARN-metilasa es inducible por pequeñas concentraciones de la propia eritromicina, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana, con lo cual resulta ineficaz la siguiente exposición de la bacteria a concentraciones inhibidoras de eritromicina. Se ha demostrado este mecanismo en *S. aureus y* probablemente exista en *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis*.

Además, se han descrito mecanismos de inactivación enzimática de los macrólidos por esterasas y fosforilasas bacterianas. En cepas de *E. coli* se ha identificado una esterasa capaz de hidrolizar el anillo lactónico de los macrólidos de 14 átomos, lo que les confiere una alta resistencia a estos antibióticos (CMI de 4.000 µg/mL).

Las resistencias pueden ser cruzadas entre los diferentes componentes del grupo; sin embargo, hay que tener en cuenta que algunas especies bacterianas resistentes a la eritromicina lo son también a los demás macrólidos, cuya molécula tiene 14 átomos (claritromicina, oleandomicina, etc.), pero no a los macrólidos de 16 átomos (espiramicina, josamicina, etc.), mientras que en otras especies bacterianas (p. ej., neumococo) la resistencia a la eritromicina está asociada a la resistencia a los demás macrólidos y lincosaminas.

3. Actividad antibacteriana

Como puede apreciarse en la tabla 64-1, los macrólidos poseen en general una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos, como se señaló en el apartado anterior, son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los neumococos resistentes a penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto nivel de resistencia (CMI de 0,1-1 µg/mL o CMI ≥ 2,0 µg/mL), suelen ser resistentes a eritromicina y a los restantes macrólidos, aunque la claritromicina puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes.

Es importante señalar, por su interés clínico actual, el progresivo aumento de resistencias en las infecciones por *S. pneumoniae.* Aunque la eritromicina es altamente eficaz sobre esta bacteria, actualmente en España el porcentaje de neumococos resistentes a eritromicina es superior al 15%, y habitualmente esta resistencia es cruzada para azitromicina y claritromicina. Por otra parte, aproximadamente el 40% de las cepas que presentan sensibilidad intermedia para penicilina (CMI de 0,12-1,0 µg/mL) y el 60-65% de las cepas resistentes a penicilina (CMI ≥ 2,0 µg/mL) son también resistentes a los macrólidos.

Ningún macrólido es activo sobre estafilococos resistentes a la meticilina ni sobre enterococos. Aproximadamente, el 80% de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los macrólidos, y la eritromicina es la que presenta una mayor actividad.

La importancia de la eritromicina y, en general, de todo el grupo de macrólidos, se ha incrementado en los últimos años al haber aumentado la frecuencia de infecciones producidas por bacterias en general poco sensibles a otros antibióticos (*Legionella, Mycoplasma, Chlamydia* o *Campylobacter*) sobre las que los macrólidos presentan, con algunas diferencias que comentaremos a continuación, una gran actividad (tabla 64-1). *In vitro* la claritromicina presenta mayor actividad sobre gérmenes anaerobios grampositivos, *Chlamydia trachomatis* y *Legionella pneumophila;* su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae,* especies que presentan mayor sensibilidad a azitromicina.

La actividad de los macrólidos sobre el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es mayor que sobre *M. tuberculosis*. La claritromicina, que es la que posee mayor actividad sobre micobacterias, presenta una CMI_{90} superior a 10 µg/mL sobre *Mycobacterium tuberculosis;* sin embargo, la CMI_{90} sobre MAC es de 4 µg/mL y para la eritromicina de 64 µg/mL. La asociación de clofazamina o rifabutina potencia la actividad de claritromicina sobre estas especies bacterianas.

La claritromicina presenta una actividad 10-50 veces mayor que eritromicina y 4-8 veces más potente que azitromicina sobre *M. chelonae* (CMI_{90} de 0,25-0,5 µg/mL). Tanto la claritromicina como la azitromicina son más potentes que la eritromicina sobre *M. fortuitum*.

Tabla 64-1. Macrólidos: actividad antibacteriana

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Miocamicina	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Diritromicina
Streptococcus grupos A, B, C y G	S	S	S	S	S	S	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S
Enterococcus sp.	R	R	R	R	R	R	R
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	S	S	S	S	S[a]	S[a]	S
Staphylococcus aureus resistente a meticilina	R	R	R	R	R	R	R
Listeria monocytogenes	S	S	S	S	S	S	S
Neisseria gonorrhoeae	S[b]	—	—	—	S[b]	S[b]	—
Neisseria meningitidis	S	—	—	—	—	S	—
Moraxella catarrhalis	S	S	S	S	S	S	S
Haemophilus influenzae	S[b]	—	—	—	S	S	—
Legionella sp.	S	S	S	S	S	S	S
Haemophilus ducreyi	S	—	—	—	—	S	—
Chlamydia	S	S	S	S	S	S	S
Mycoplasma pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S
Mycobacterium avium	—	—	—	—	S	S	—
Actinomyces	S	S	S	S	S	S	S
Prevotella melaninogenica	—	—	—	—	S	S	—
Clostridium (no *difficile*)	S[b]	—	—	—	S	S	—
Peptostreptococcus	S[b]	—	—	—	S[b]	S	—
Propionibacterium acnes	S	—	—	—	S	S	—
Helicobacter pylori	S	—	—	—	S[a]	—	—

R: resistente.
[a] S: mayor actividad.
[b] S: sensibilidad variable.

Asimismo es importante señalar la actividad de los macrólidos sobre varios patógenos entéricos: *Campylobacter jejuni*, que es más sensible a azitromicina, o *Helicobacter pylori*, cuya sensibilidad a claritromicina es similar a la de la ampicilina. Los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina, poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *Borrelia burgdorferi*.

Son también sensibles a este grupo de antibióticos *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Treponema pallidum*.

Espiramicina, claritromicina y azitromicina poseen una actividad superior a los restantes macrólidos sobre *Toxoplasma gondii*.

4. Características farmacocinéticas

La eritromicina base es inactivada rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se ha comercializado en forma de cápsulas con cubierta entérica. Además, para mejorar la biodisponibilidad oral de la eritromicina se han preparado diferentes sales (estolato, estearato, etilsuccinato o propionato) que son más estables en medio ácido. El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa que es posteriormente absorbida. El etilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es mucho más completa (tabla 64-2), siendo menos afectada por la presencia de alimentos.

Aunque se han demostrado variaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de eritromicina tras la administración de las diferentes sales por vía oral, éstas no tienen, en general, una repercusión clínica importante. La eritromicina para la administración intravenosa se utiliza en forma de gluceptato o lactobionato, sales más solubles en agua, con las que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores que las correspondientes a la misma dosis administrada por vía oral. La vía intramuscular es muy dolorosa, por lo que para administración parenteral sólo se utiliza la vía intravenosa.

La absorción oral de los nuevos macrólidos es mejor que la de la eritromicina; la biodisponibilidad de la claritromicina es más del doble y la de azitromicina 1,5 veces mayor. La existencia de alimentos en el estómago influye de forma variable sobre la absorción de los macrólidos, pues mientras que en el caso de azitromicina se reduce hasta valores que pueden llegar a ser del 50%, la absorción oral de claritromicina mejora en el estómago lleno, lo qué esta relacionado, al menos en parte, con una mayor estabilidad en el medio ácido.

La máxima concentración plasmática ($C_{máx}$) se alcanza con cualquiera de los macrólidos 1,5-3 h después de su administración por vía oral y es importante señalar que ésta es

Tabla 64-2. Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	Concentración máxima (mg/L)	Tiempo máximo (h)	Semivida (h)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
1. Anillo lactónico de 14 átomos						
Eritromicina						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 vía oral	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	—	—	500 vía intravenosa	—	—
Oleandomicina	0,8	—	1	500 vía oral	—	—
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150 vía oral	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500 vía oral	42-70	12-14
17-OH-claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	—	36
Diritromicina	0,48	4-4,5	30-44	500 vía oral	19	1,2-2,9
2. Anillo lactónico de 16 átomos						
Espiramicina	7-8	—	2	2-3 g/día vía oral	30	< 10
	2,5	—	5,16	500 intravenosa	—	—
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	500 vía oral	15	< 20
Diacetilmidecamicina	1,8	1	2	1.000 vía oral	—	< 10
3. Anillo lactónico de 15 átomos						
Azitromicina	0,62	2,5	40	500 vía oral	40	6-15

significativamente más baja tras la administración de azitromicina y diritromicina, lo que se debe a su rápida distribución tisular.

La distribución de los macrólidos es buena en todo el organismo; el volumen de distribución de eritromicina en la fase de equilibrio estacionario es de 45 L aproximadamente en el adulto y su unión a proteínas del 60-90% fijándose fundamentalmente a la α_2-globulina.

Debido a su alta liposolubilidad, los macrólidos alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos, habiéndose demostrado con algunos de los derivados concentraciones tisulares muy superiores a las plasmáticas que persisten durante períodos que pueden ser muy prolongados. Las concentraciones de azitromicina en la próstata, amígdalas, pulmón, riñón y mucosa gástrica son 10-100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas. También este antibiótico alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas en los macrófagos alveolares, en la mucosa bronquial y en el esputo. En próstata, amígdalas y tejido pulmonar, la concentración de azitromicina se mantiene durante días ($t_{1/2}$ de 2-4 días).

La diritromicina y la claritromicina se comportan de forma similar, aunque la relación tejido/plasma no es tan grande en el caso de la claritromicina.

Es importante señalar la alta concentración intracelular que los macrólidos alcanzan. Por ejemplo, la eritromicina en los macrófagos alveolares llega a alcanzar concentraciones 9-23 veces mayores en el interior de las células que en el líquido extracelular y en los leucocitos polimorfonucleares, 4-24 veces mayores. Esta elevada concentración intracelular es importante en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias que se localizan intracelularmente, aunque hay que tener en cuenta que la penetración de un antibiótico en la célula no garantiza su acción antibacteriana a ese nivel, y además tampoco garantiza que la disminución de la concentración del antibiótico en el espacio extracelular se acompañe de una reducción a nivel intracelular. Asimismo, el hecho de que la concentración plasmática de un antibiótico se reduzca hasta niveles inferiores a la CMI para una determinada bacteria, aunque la concentración tisular permanezca elevada puede representar un inconveniente importante en el tratamiento de las bacteriemias.

El paso al líquido cefalorraquídeo (LCR) es escaso en general para los macrólidos en condiciones normales. En caso de meningitis, tras la administración de dosis elevadas por vía intravenosa, se pueden alcanzar concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones por gérmenes muy sensibles, como *S. pneumoniae*. Sin embargo, la concentración que alcanzan algunos macrólidos en el tejido cerebral pueden ser mucho mayores que en el LCR, lo que podría explicar su utilidad en la toxoplasmosis cerebral, como se ha comprobado experimentalmente en el tratamiento con azitromicina de esta enfermedad en ratones.

La eritromicina atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en el feto concentraciones plasmáticas de aproximadamente el 2% en relación con la concentración materna, pero se pueden encontrar concentraciones mayores en los tejidos fetales y en líquido amniótico. El fármaco se elimina por la leche materna, donde alcanza concentraciones aproximadamente del 50% de la plasmática.

Los macrólidos son metabolizados por enzimas del sistema microsómico hepático asociado a citocromo P450, especialmente CYP3A4. La eritromicina se concentra en el hígado, donde es parcialmente metabolizada por desmetilación; se elimina fundamentalmente por la bilis, donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas. Parcialmente puede reabsorberse en el intestino eliminándose por heces en gran proporción. Alrededor del 4,5% de una dosis oral y el 15% de una dosis parenteral se eliminan por orina en forma activa. La semivida de eliminación de este antibiótico es de 1,5 h en condiciones normales. En pacientes anúricos puede prolongarse hasta 5 h pero, aunque habitualmente no se recomienda modificar las dosis en la insuficiencia renal, algunos autores aconsejan aumentar el intervalo entre dosis. Ni la hemodiáli-

sis ni la diálisis peritoneal disminuyen la concentración plasmática de la eritromicina, por lo que no son necesarias dosis adicionales después de estos procedimientos.

Como puede apreciarse en la tabla 64-2, existen diferencias farmacocinéticas importantes entre la eritromicina y los restantes macrólidos, siendo especialmente destacable el incremento en la semivida de eliminación de algunos compuestos: 3,5-7 h para la claritromicina, aproximadamente 13 h para la roxitromicina, 40 h para la azitromicina y 30-44 h para la diritromicina.

La eliminación de la claritromicina se produce también por metabolismo hepático fundamentalmente (78%) y por excreción renal. Uno de sus metabolitos (14-hidroxi) conserva actividad antibacteriana. En el caso de la azitromicina, la mayor parte del fármaco absorbido se elimina por la bilis en forma de fármaco activo o como metabolitos bacteriológicamente inactivos; sólo entre el 6 y el 15% se elimina en forma activa por la orina. Algunos estudios farmacocinéticos señalan la escasa importancia que tiene el metabolismo hepático en la eliminación de azitromicina, considerando que la excreción transintestinal es el principal mecanismo de eliminación; este fármaco, por lo tanto, se elimina fundamentalmente por las heces y una pequeña proporción por orina.

Por último, la diritromicina es rápidamente transformada en el metabolito biológicamente activo, eritromicilamina, por hidrólisis no enzimática. Tras la administración oral de diritromicina, el 62-81% de la dosis se elimina por las heces fundamentalmente en forma de eritromicilamina, y la eliminación por la orina es muy escasa.

En Estados Unidos se ha aprobado una nueva formulación de azitromicina de liberación prolongada que permite el tratamiento de la sinusitis o la neumonía adquirida en la comunidad con *una sola* dosis. Esta nueva formulación está formada por microesferas que contienen dihidrato de azitromicina en una cantidad equivalente a 2 g de azitromicina. La liberación prolongada se produce por difusión del antibiótico a través de los poros existentes en las microesferas, alcanzando concentraciones intracelulares mayores que las obtenidas con la formulación de liberación rápida, aunque la $C_{máx}$ se alcanza más tarde ($t_{máx}$ = 5 h). La azitromicina de liberación prolongada debe administrarse con el estómago vacío para lograr su completa absorción intestinal y parece ser bien tolerada. Los datos publicados indican que su eficacia es comparable a la obtenida con otras alternativas terapéuticas utilizadas habitualmente en el tratamiento de las infecciones señaladas (levofloxacino, claritromicina, etc.) que requieren 7-10 dias de tratamiento, lo que mejora considerablemente el cumplimiento terapéutico.

5. Reacciones adversas e interacciones

Este grupo de antibióticos se caracteriza por su escasa toxicidad, y es uno de los más seguros de los que se utilizan en la actividad terapéutica.

Tras la administración de eritromicina puede aparecer dolor abdominal, a veces muy intenso, en ocasiones acompañado de náuseas, vómitos y/o diarrea. Estas alteraciones pueden producirse tanto tras la administración oral como parenteral.

Estas alteraciones se han relacionado con un efecto activador de la eritromicina sobre el receptor de la motilina, péptido que inicia al peristaltismo intestinal uniéndose a un receptor específico que se encuentra localizado en la membrana de neuronas entéricas, situadas en mayor proporción en el antro gástrico y cuyo número es decreciente a lo largo del intestino (v. cap. 43). La eritromicina se une a dicho receptor, desplazando a la motilina, pero produce un efecto similar al suyo. Probablemente este mecanismo también puede estar relacionado con la estenosis hipertrófica pilórica, descrita en niños durante el tratamiento con eritromicina. El efecto activador del receptor de la motilina se ha visto con algunos otros macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos, pero no se ha observado con azitromicina que posee un anillo de 15 átomos.

Por vía intravenosa, los macrólidos pueden producir tromboflebitis, cuya incidencia es menor si se administran en infusión lenta: al menos de 60 min para la eritromicina, recomendándose una infusión todavía más lenta (2-3 h) en el caso de la azitromicina.

Los macrólidos se incluyen en el grupo de fármacos que pueden prolongar el intervalo QT en el ECG, por lo que deben evitarse en pacientes que presentan mayor riesgo de presentar arritmias. Esta acción es agravada por inhibidores de CYP3A4. Se han descrito arritmias ventriculares graves *(torsades de pointes)* en pacientes tratados con eritromicina, roxitromicina y claritromicina.

También se han descrito reacciones alérgicas que cursan con erupción cutánea, fiebre y eosinofilia, que desaparecen al suspender el tratamiento. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los tractos gastrointestinal y vaginal, producidas por *Candida* o bacilos gramnegativos.

Puede causar colestasis hepática, efecto que se describió con el estolato y que durante mucho tiempo se consideró exclusivo de él. En la actualidad, sin embargo, se ha encontrado el mismo cuadro en pacientes que tomaron el antibiótico en forma de etilsuccinato u otros ésteres.

Se caracteriza por comenzar a los 10 días aproximadamente de iniciar el tratamiento y por cursar con dolor abdominal, náuseas y vómitos, seguidos por ictericia, fiebre que puede estar acompañada de leucocitosis, eosinofilia y aumento de las transaminasas. El estudio anatomopatológico revela colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos; en algún caso se ha detectado necrosis celular en el parénquima hepático. La hepatotoxicidad prácticamente no aparece en niños. La suspensión del tratamiento hace reversible el cuadro en días o algunas semanas, pero puede aparecer de nuevo rápidamente si se vuelve a administrar el antibiótico. Se han demostrado falsos positivos en los niveles de GOT cuando su determinación se realiza por procedimientos colorimétricos más que por técnicas enzimáticas, que al parecer se deben a la presencia en la sangre de alguna sustancia contenida en el estolato. Al parecer, el proceso hepático representa una reacción de hipersensibilidad.

La administración de eritromicina, especialmente en dosis altas o cuando se administra a personas de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal, tanto por vía oral como parenteral, puede producir sordera que a veces va precedida de vértigo o acufenos. El efecto se caracteriza por su rápida instauración y su desaparición igualmente rápida cuando se

suspende el tratamiento. La toxicidad acústica también se ha descrito en pacientes tratados con azitromicina, aunque puede tardar varias semanas en aparecer y su duración es más prolongada (de hasta 11 semanas).

Aunque con los demás macrólidos pueden esperarse efectos adversos similares a los de la eritromicina, su uso en clínica demuestra que su tolerancia digestiva es, en general, mucho mejor. Tras la administración de azitromicina se observa: diarrea (3,6%), náuseas (2,5%) y dolor abdominal (2,5%) entre los efectos adversos más frecuentes; también se han descrito cefalea, vértigo (1,3%) y aumento de las transaminasas (1,5%). La incidencia de efectos adversos es del 4-30% para claritromicina, habiéndose descrito tiempo de protrombina prolongado, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y aumento de enzimas hepáticas y, tras la administración de dosis elevadas, sordera reversible que es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático por enzimas del citocromo P450 (v. cap. 10, tabla 10-2). Aunque la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (fig. 64-2), se ha demostrado que estos antibióticos inducen la síntesis enzimática en el sistema citocromo P450 a nivel microsómico y, como consecuencia, son transformados por desmetilación y oxidación, dando lugar a los correspondientes metabolitos que posteriormente forman complejos al unirse al hierro del citocromo P450. Este complejo carece de actividad metabólica, quedando reducida, por lo tanto, la biotransformación de aquellos fármacos cuyo metabolismo depende de la actividad de dicho sistema. Como puede verse en la figura 64-2, algunos macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos de carbono que tienen un amino-azúcar con una amina terciaria (p. ej., troleandomicina, eritromicina y sus profármacos) forman nitrosoalcanos, reducen el metabolismo y pueden originar interacciones (grupo 1). Sin embargo, otros, entre los que se incluyen derivados semisintéticos (midecamicina, miocamicina, josamicina, fluritromicina, roxitromicina y claritromicina) producen interacciones con menor frecuencia (grupo 2). Se considera que la espiramicina, la azitromicina, la roquitamicina y la diritromicina no originan este tipo de interacciones (grupo 3).

Se han descrito interacciones relevantes con repercusión clínica importante cuando se administran macrólidos junto a derivados ergotamínicos, anticonceptivos orales, carbamezepina, teofilina, cafeína, lovastatina, algunas benzodiazepinas, disopiramida, warfarina, fenazona, metilprednisolona, alfentanilo, ciclosporina, digoxina, terfenadina, triazolam, midazolam y bromocriptina.

Entre los macrólidos del grupo 2 hay que señalar el aumento en las concentraciones plasmáticas de terfenadina y el consiguiente aumento en su cardiotoxicidad; también se ha descrito con este macrólido una reducción en el aclaramiento de teofilina y carbamazepina. Asociando midecamicina a ciclosporina se ha comprobado también la existencia de interacción con el incremento en la toxicidad renal producida por el inmunodepresor cuyas concentraciones plasmáticas aumentan. Como consecuencia de este tipo de interacciones, por lo tanto, se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuyo metabolismo resulta inhibido y, por lo tanto, una mayor toxicidad.

En consecuencia, los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450. También deben asociarse con precaución o asociarse sólo si es imprescindible, los macrólidos del grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, es importante señalar que la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

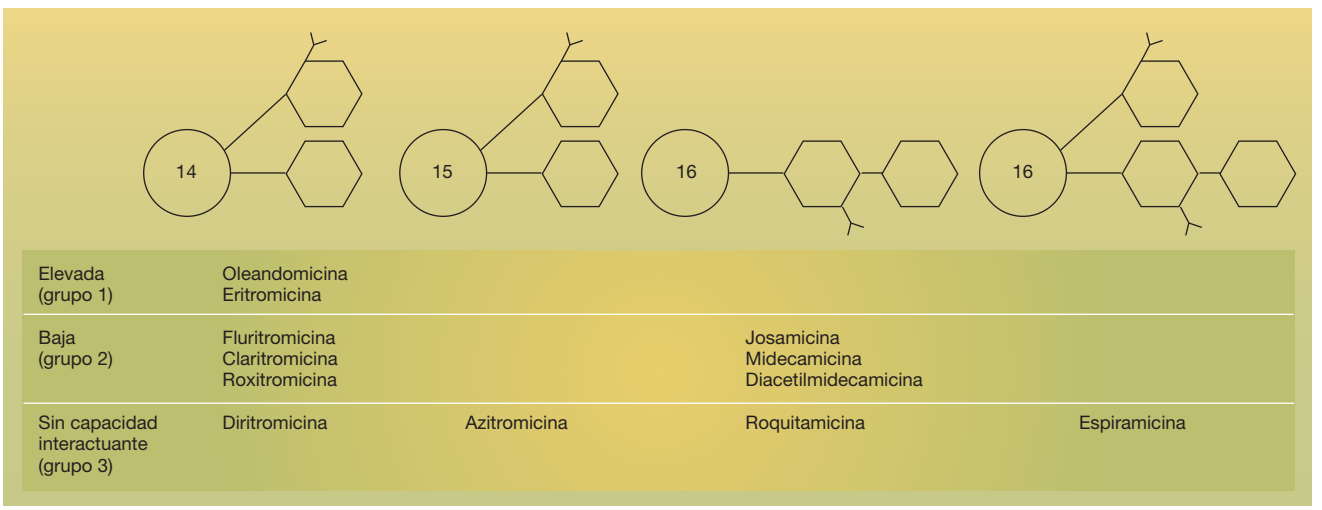


Figura 64-2. Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos. (De Periti et al., 1993.)

6. Aplicaciones terapéuticas

Los macrólidos se caracterizan por ser antibióticos de primera elección en un escaso número de infecciones; sin embargo, son numerosas sus indicaciones como alternativa a las penicilinas, especialmente en pacientes alérgicos a ellas.

Son de primera elección en neumonía por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae,* tos ferina, difteria y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*. Se utilizan como alternativa a las tetraciclinas en las infecciones por *Chlamydia trachomatis,* especialmente cuando las tetraciclinas están contraindicadas (niños menores de 8 años y embarazadas).

La eritromicina base, asociada a neomicina, administradas por vía oral, se utiliza como profilaxis en cirugía colorrectal, en la que disminuye de forma significativa el número de complicaciones sépticas. También son eficaces los macrólidos en el tratamiento de infecciones por *Moraxella catarrhalis, Eikenella corrodens* y *Listeria monocytogenes*.

De acuerdo con su espectro de actividad antibacteriana (tabla 64-1), los macrólidos presentan algunas diferencias que es necesario considerar al indicar su utilidad clínica: *a)* la eritromicina es la más eficaz, como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta, en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas y en las infecciones por neumococo sensible a penicilina; *b)* en infecciones respiratorias por *H. influenzae,* la azitromicina es el macrólido más eficaz; *c)* la claritromicina es el macrólido de elección en las infecciones por *Myocobacterium avium complex* y es más activo sobre *Helicobacter pylori,* y es necesaria la asociación con omeprazol en el tratamiento de la úlcera péptica para que sea eficaz (v. cap. 44); *d)* en la otitis media, donde los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis,* los macrólidos constituyen una buena alternativa, pudiendo utilizarse azitromicina o claritromicina; *e)* estos dos macrólidos son también los más eficaces sobre *B. burgdorferi,* por lo que pueden constituir un tratamiento válido en la enfermedad de Lyme, y *f)* la espiramicina puede ser útil en la profilaxis de la meningitis meningocócica puesto que alcanza concentraciones en saliva suficientes, por lo que constituye una alternativa a la rifampicina, la ceftriaxona o el ciprofloxacino. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo erradica a la bacteria en el 85% de los casos, porcentaje que disminuye hasta el 59% a los 12 días de la administración del antibiótico; además, la espiramicina debe tomarse a intervalos de 6 h durante 5 días, lo que produce una elevada tasa de incumplimiento terapéutico.

Como conclusión podemos considerar a los macrólidos un grupo de antibióticos cuyo uso en clínica ha aumentado notablemente en los últimos años, debido fundamentalmente a la aparición de derivados con mejor tolerancia y mayor espectro de actividad antibacteriana que la eritromicina. Sin embargo, hay que tener en cuenta: *a)* que este grupo constituye el tratamiento de primera elección en muchas infecciones, especialmente por gérmenes grampositivos, en pacientes alérgicos a penicilina, y *b)* que se trata de un grupo de antibióticos con actividad sobre un número importante de bacterias poco sensibles a otros antibióticos. Ambas características aconsejan un uso moderado para evitar la selección de cepas bacterianas resistentes. Las dosis habituales para los macrólidos se indican en la tabla 64-3.

II. CETÓLIDOS

A pesar de su semejanza estructural con los macrólidos, estos antibióticos se consideran como un nuevo grupo por su actividad sobre bacterias como el neumococo, extraordinariamente frecuentes, cuyo índice de resistencia para los antibióticos de primera elección se ha incrementado en los últimos años. Actualmente se encuentra ya disponible en España la **telitromicina,** aunque hay otros derivados, como la **cetromicina** (ABT 773), que se encuentran en fase avanzada de investigación clínica.

Tabla 64-3. Macrólidos. Dosificación

	Adultos		Niños		Recién nacidos	
Antibiótico	**Oral**	**Parenteral**	**Oral**	**Parenteral**	**< 1 semana**	**> 1 semana**
Eritromicina	250-500 mg/6 h	500-1.000 mg/6 h	30-50 mg/kg/día	15-50 mg/kg/día	20 mg/kg/día (en 2 dosis)	40 mg/kg/día (en 4 dosis)
Diacetilmidecamicina	600 mg/8 h	—	35-50 mg/kg/día (en 2,3 dosis)	—	—	—
Josamicina	500-1.000 mg/6-12 h	—	50 mg/kg/día (en 2 dosis)	—	—	—
Roxitromicina	150-300 mg/12-24 h	—	2,5-5 mg/kg/12 h	—	—	—
		—		—	—	—
Claritromicina	500 mg/12 h	—	7,5 mg/kg/12 h	—	—	—
Azitromicina	500 mg (día 1) y 250 mg/24 h (días 2-5)	500 mg/24 h	10-12 mg/kg (día 1) y 1-5 mg/kg/24 h (días 2-5)	—	—	—
Diritromicina	500 mg/24 h		—			

1. Estructura química

Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina A. Conservan en su estructura el anillo lactónico de 14 átomos y el azúcar D-desosamina unido en posición 5. Las diferencias más importantes, que condicionan su actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas, son la desaparición del azúcar neutro L-cladinosa de la posición 3 y la subsiguiente oxidación del 3-hidroxilo a un grupo cetónico funcional (fig. 64-3).

2. Mecanismo de acción y actividad antibacteriana

Su mecanismo de acción es similar al de los macrólidos: inhiben la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S en un sitio muy próximo a la peptidiltransferasa, si bien se unen al ribosoma con mayor afinidad. Además, presentan un efecto inhibidor sobre la formación de la subunidad ribosómica 50S; se ve también alterada, a concentraciones elevadas, la formación de la subunidad 30S.

La actividad antibacteriana se mantiene en estreptococos resistentes a los macrólidos. Se ha comprobado que mutantes de *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos con anillo de 14, 15 y 16 átomos y a penicilina, conservan sensibilidad a la telitromicina, lo que hace a este antibiótico muy útil en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana, constituyendo ésta su principal indicación terapéutica. Son también sensibles *S. pyogenes* resistente a eritromicina, *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, C. pneumoniae, U. urealyticum, Bordetella pertussis, Corynebacterium* y *Listeria monocytogenes*.

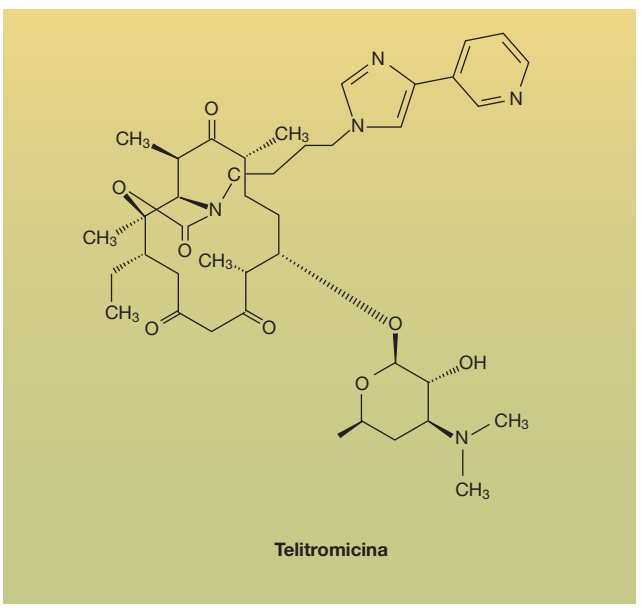


Figura 64-3. Estructura de cetólidos.

El efecto de los cetólidos, a diferencia del de los macrólidos, parece ser dependiente de la concentración, y se ha descrito un efecto postantibiótico variable: 8,9 h para *S. pyogenes,* 9,7 h para *S. pneumoniae* (susceptible a macrólido), más de 1,7 h para *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos, y entre 2 y 5 h para las restantes especies bacterianas.

3. Características farmacocinéticas

La telitromicina se absorbe muy bien por vía oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente un 60%. La absorción es rápida, alcanza la máxima concentración plasmática en 60 min y se ve modificada por los alimentos.

Por su carácter lipofílico, los cetólidos poseen una excelente distribución en los tejidos, y alcanzan elevadas concentraciones intracelulares, en especial en macrófagos y polimorfonucleares, lo que es de relevancia en infecciones por microorganismos intracelulares. El paso a través de la membrana es activo, requiere la presencia de Ca^{2+} y posiblemente otro sistema mensajero implicado en reacciones de fosforilización. Los macrólidos inhiben la penetración intracelular de los cetólidos, lo que sugiere mecanismos comunes de transporte.

En el plasma, el antibiótico se une a proteínas en un 70%. Aproximadamente el 70% de una dosis de telitromicina es metabolizada en el hígado por CYP3A4 y otras enzimas no-CYP, y se han identificado cuatro metabolitos. Su semivida de eliminación es de 7 h. El 12,7% se elimina sin modificar por la orina y un 7%, también en forma activa, se elimina por las heces. En presencia de insuficiencia renal grave debe reducirse la dosis un 50%, hecho que es especialmente importante en pacientes con afectación hepática coexistente.

4. Reacciones adversas e interacciones

Como los macrólidos, son antibióticos bien tolerados, con un perfil de reacciones adversas similar al de la claritromicina y la azitromicina. Se han descrito trastornos digestivos: diarrea, náuseas y vómitos. Con menor frecuencia (0,4%) se han obervado reacciones alérgicas, alteraciones hepáticas, colitis seudomembranosa, eritema multiforme y visión borrosa. Hasta este momento no se han observado los trastornos auditivos ni cardiovasculares descritos para los macrólidos. Tras revisar la eficacia y seguridad de telitromicina, las agencias de medicamentos han advertido de que el uso de este antibiótico está asociado con un mayor riesgo de los siguientes efectos adversos graves: empeoramiento de la miastenia *gravis,* pérdida transitoria de conciencia y alteraciones temporales de la visión, lo que obliga a limitar el uso de telitromicina en las indicaciones que se señalan en el punto 5.

Por su metabolismo hepático (CYP3A4), los cetólidos pueden aumentar las concentraciones de fármacos que utili-

zan el mismo sistema metabólico. Aunque hasta este momento se dispone de pocos datos, se ha descrito aumento de la concentración plasmática de cisaprida, sinvastatina, digoxina, teofilina y midazolam.

5. Aplicaciones terapéuticas

La principal indicación es el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (neumocócica) resistente a penicilina y macrólidos. En toda la Unión Europea se ha restringido su uso en el tratamiento de otras infecciones respiratorias (amigdalitis, bronquitis y sinusitis), en las que sólo podrá administrarse cuando sean producidas por bacterias resistentes a macrólidos o β-lactámicos y para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos. La dosis es de 800 mg/24 h.

III. TETRACICLINAS

1. Origen y características químicas

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas. La primera de ellas, la **clortetraciclina,** fue obtenida en 1948 a partir de *Streptomyces aurofaciens* y por ello recibió el nombre de aureomicina. En 1950 se aisló de *Streptomyces rimosus* la **oxitetraciclina.** La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, de ahí su denominación, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno (fig. 64-4). Una nueva subfamilia está constituida por la **glicilciclinas,** cuyo producto actualmente utilizado es la **tigeciclina.** Las principales diferencias entre las diferentes tetraciclinas radican en su comportamiento farmacocinético y por ello suelen clasificarse atendiendo a la duración de su acción farmacológica (v. apartado 4).

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad ribosómica 30S. Bloquean la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento (v. fig. 62-2).

Además de este mecanismo básico, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros los implicados en la fosforilación oxidativa. Mediante este mecanismo de acción, las tetraciclinas producen un efecto bacteriostático, aunque en ocasiones, si las bacterias son muy sensibles y la concentración alcanzada es elevada, pueden provocar su destrucción.

La penetración en el citoplasma bacteriano se realiza mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y posteriormente por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador.

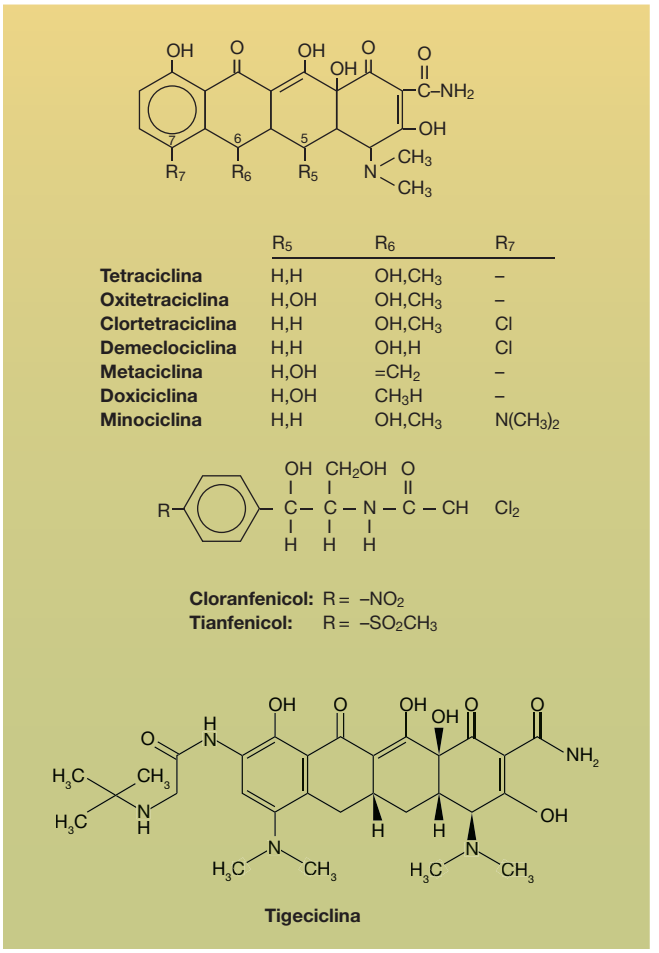


Figura 64-4. Estructura de las tetraciclinas y del cloranfenicol.

La *resistencia* a las tetraciclinas va asociada a una reducción en la capacidad de acumular el antibiótico como consecuencia de las alteraciones producidas en los mecanismos de transporte. En la mayor parte de las bacterias grampositivas y gramnegativas, la resistencia es mediada por plásmidos, aunque algunas cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas en clínica son resistentes por mutación. La resistencia mediada por plásmidos es inducible, es decir, el nivel de resistencia aumenta en presencia de concentraciones subinhibitorias del antibiótico.

Este mecanismo de resistencia ha sido bien estudiado en *E. coli* donde se ha comprobado que la menor acumulación intracelular de tetraciclina es el resultado de una disminución en la penetración del antibiótico y de la adquisición de un mecanismo, dependiente de energía, que transporta al antibiótico desde el interior hasta el exterior de la bacteria.

La **tigeciclina,** del nuevo grupo de las glicilciclinas, actúa precisamente inhibiendo el mecanismo por el que las tetraciclinas son «expulsadas» del interior del citoplasma bacteriano, lo que permitiría una acción más prolongada. Sin embargo, el desarrollo de inhibidores de este sistema no es sencillo porque parece no ser único.

Se han descrito otros sistemas de resistencia, como la síntesis de enzimas inactivadoras. La resistencia puede ser cruzada entre los diferentes fármacos de esta familia, si bien la doxiciclina y la minociclina pueden continuar siendo activas dado que, al ser más lipófilas que otras tetraciclinas, pueden penetrar en el interior del citoplasma bacteriano sin necesidad de sistema de transporte. La resistencia de las bacterias se produce lentamente (escalones múltiples).

3. Actividad antiinfecciosa

Inicialmente, el espectro antibacteriano se consideró muy amplio; no obstante, la presión prescriptora realizada durante las décadas de 1950 y 1960 fue una merma notable de la actividad de los fármacos de esta familia, hasta el punto de que hoy en día no existe prácticamente especie bacteriana que presente sensibilidad en todas sus cepas.

En la tabla 64-4 se exponen las CMI de las tetraciclinas más utilizadas y las especies bacterianas incluibles en el espectro de estos antibióticos. En general puede considerarse que el espectro de las tetraciclinas incluye gran cantidad de bacterias, si bien se trata de microorganismos poco frecuentes. Además, las tetraciclinas en concentraciones elevadas tienen actividad frente a los protozoos *Balantidium coli, Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas).

No existen diferencias notables en la actividad de los diferentes componentes de esta familia aunque la minociclina y la doxiciclina presentan, en general, mayor actividad.

4. Características farmacocinéticas

Como se ha comentado, el comportamiento farmacocinético de estos fármacos genera mayores diferencias. De hecho, la duración de la acción farmacológica expresada por la semivida de eliminación permite establecer tres grupos de fármacos (tabla 64-5).

La absorción de las tetraciclinas se realiza en las primeras porciones del intestino delgado, siendo en general de carácter moderado en su cantidad (30-70%), con la excepción de las tetraciclinas de acción prolongada que se absorben en gran cantidad (90%); alcanzan la $C_{máx}$ entre 1 y 3 h después de la administración. La concentración plasmática máxima obtenida tras la ingesta de 500 mg de tetraciclina es de 4 mg/L, mientras que con 200 mg de doxiciclina o minociclina se alcanzan 2-3 mg/L.

La absorción de las tetraciclinas puede interferirse de forma notable si se administran junto con alimentos u otras sustancias que contengan cationes divalentes o trivalentes: calcio, magnesio, manganeso, aluminio, cinc o hierro. La quelación del catión por parte del antibiótico provoca la alteración de la estructura química, reduciéndose la absorción hasta niveles mínimos. Esta interacción parece afectar con menor intensidad las tetraciclinas de acción prolongada.

Aun cuando algunas tetraciclinas circulan en plasma unidas a proteínas en gran proporción, todas tienen un volumen de distribución muy elevado, superior al agua del organismo. La facilidad con que estos antibióticos difunden a la mayoría de los tejidos, parece que está relacionada con su liposolubilidad. La minociclina y la doxiciclina son las más lipófilas a pH fisiológico, lo que puede explicar la mayor concentración que alcanzan en saliva y lágrimas, que son suficientes para eliminar el meningococo en personas portadoras.

Las tetraciclinas pasan la placenta, alcanzando concentraciones en líquido amniótico y plasma umbilical del 10-60% de la concentración plasmática. Se concentran en el tejido óseo y dental del feto, por lo que no deben administrarse a embarazadas. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan concentraciones del 5-25% de la plasmática, incluso sin inflamación meníngea.

Se excretan por orina, bilis, lágrimas, saliva y leche materna, principalmente en forma activa. La vía de eliminación es la renal, a través de la filtración glomerular, aunque en el caso de las tetraciclinas de larga duración la vía más importante es la excreción biliofecal, tras sufrir circulación enterohepática. La minociclina y la doxiciclina son metabolizadas en el hígado, probablemente por conjugación con ácido glucurónico. La proporción de fármaco metabolizado puede ser del 50%.

Tabla 64-4. Actividad antibacteriana *in vitro* de las tetraciclinas

	Tetraciclina	Doxiciclina	Minociclina
Grampositivas			
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	S[a]	S[a]	S
Streptococcus pyogenes	S[a]	S[a]	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S
Streptococcus viridans spp.	S[a]	S[a]	S
Enterococcus faecalis	R	R	R
Listeria monocytogenes	S	S	S
Gramnegativas			
Klebsiella spp.	S[a]	S[a]	S[a]
Neisseria gonorrhoeae	S[a]	S	S[a]
Haemophilus influenzae	S	S	S
Pseudomonas pseudomallei	S	—	—
Shigella	S[a]	S[a]	S[a]
Neisseria meningitidis	S	S	S
Campylobacter jejuni	S	S	S
Legionella sp.	S	S	S
Brucella	S	S	S
Micoplasmas y clamidias			
Mycoplasma pneumoniae	S	S	S
Ureaplasma urealyticum	S	S	S
Chlamydia	S	S	S

S[a]: sensibilidad variable.
R: resistente; S: normalmente sensible.

Tabla 64-5. Características farmacocinéticas de las tetraciclinas

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento renal (mL/min/1,73 m²)	Semivida (h)	V_d (L)	Recuperación urinaria (%)
De acción corta						
Clortetraciclina	30	47	32	6	100	18
Oxitetraciclina	58	35	99	9	128	70
Tetraciclina	77	65	74	8	108	60
De acción intermedia						
Demeclociclina	66	91	35	12	121	39
Metaciclina	58	90	31	14	79	60
De acción larga						
Doxiciclina	93	93	20	18	50	42
Minociclina	95	76	9	16	60	6

La insuficiencia renal afecta de forma diferente a las tetraciclinas; mientras que la doxiciclina y la minociclina no sufren modificación alguna de su aclaramiento, las restantes experimentan una reducción de éste que justifica la necesidad de realizar ajuste posológico. Las tetraciclinas son mal hemodializadas, especialmente las que circulan fijadas en alto porcentaje a proteínas, y no pueden ser eliminadas por diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las reacciones adversas pueden ser frecuentes y graves. La mayor parte de ellas puede relacionarse con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección) o con su capacidad para fijarse a determinados tejidos (huesos, dientes, hígado y riñón).

a) Aparato digestivo. Las más frecuentes son náuseas, vómitos y ardor epigástrico, que pueden afectar hasta al 15% de los pacientes tratados. Es relativamente frecuente la aparición de alteraciones en las mucosas oral y faríngea, así como la coloración negra de la lengua relacionada con superinfección micótica.

Se han descrito ulceraciones esofágicas en relación con la disolución y dispersión en el esófago de la forma farmacéutica oral, por lo que debe recomendarse la ingesta del medicamento con abundante cantidad de agua. Son frecuentes las diarreas producidas por superinfección por *Staphylococcus, Enterococcus,* levaduras e incluso casos aislados de colitis seudomembranosa.

De forma excepcional, las tetraciclinas producen una degeneración grasa del hígado de comienzo y evolución súbitos, que puede ocasionar la muerte del paciente. Es característico que esta entidad se presente en mujeres embarazadas y niños, aunque también se ha descrito en adultos. Sus manifestaciones clínicas son: náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, elevación de la urea y acidosis con evolución hacia la insuficiencia hepática grave. Con gran frecuencia se asocia a pancreatitis aguda. Al parecer, esta reacción adversa puede relacionarse con concentraciones elevadas de los fármacos.

b) Riñón y medio interno. Las tetraciclinas pueden inhibir la transformación de aminoácidos en proteínas, produciendo un equilibrio nitrogenado negativo, es decir, un efecto antianabólico. Este hecho puede provocar un incremento del nitrógeno ureico y, por ello, de las concentraciones plasmáticas de urea y de nitrógeno ureico en sangre (BUN).

En pacientes con insuficiencia renal, esta situación es especialmente peligrosa, puesto que pueden desarrollarse síntomas de uremia o agravarse los existentes. La demeclociclina puede ocasionar un síndrome de diabetes insípida nefrogénica; por ello se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El tratamiento con tetraciclinas con fecha de caducidad cumplida puede provocar un síndrome de Lignac-De Toni-Fanconi ocasionado probablemente por algunos productos tóxicos presentes tras la degeneración del fármaco, como epitetraciclina y anhidrotetraciclina. Este síndrome se caracteriza por poliuria, polidipsia, glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia y acidosis.

c) Huesos y dientes. Las tetraciclinas son capaces de depositarse en dientes y huesos, especialmente si se encuentran en fase de desarrollo, formando un quelato con el calcio. Pueden interferir en la osteogénesis. Los depósitos de estos fármacos en el diente parece que son irreversibles, mientras que los presentes en el hueso pueden desaparecer a medida que progresa la remodelación de este tejido. Las consecuencias prácticas son relevantes al producir manchas en los dientes de color amarillo o marrón si se administran durante el embarazo, especialmente a partir del tercer mes y hasta el momento en que se produce la calcificación completa de los dientes en el niño, es decir, 7 u 8 años. La oxitetraciclina puede producir menor efecto.

d) Piel y mucosas. La fotosensibilidad es un fenómeno muy frecuente y, aunque su intensidad suele ser leve cursando con eritema y edema, en ocasiones puede cursar con urticaria, pápulas, exfoliación, reacción liquenoide, etcétera.

Todas las tetraciclinas pueden producir este efecto, aunque la implicada con mayor frecuencia es la demeclociclina; con doxiciclina y minociclina son excepcionales. Dentro de este contexto se han descrito asimismo onicólisis y decoloración ungueal, que suele presentarse

algunos días después de la exposición solar y siempre precedida de las lesiones cutáneas. Como efectos adversos cutáneos han de incluirse también los propios de las manifestaciones alérgicas que, aunque poco frecuentes, pueden presentarse en forma de exantema morbiliforme, urticaria, eritema exudativo multiforme, vesículas y erupción fija.

e) Otros efectos. La minociclina puede provocar, habitualmente 48 h después del inicio del tratamiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, irritabilidad, ataxia y mareos. Este cuadro, que corresponde al de un vértigo, cede rápidamente al suspender el tratamiento. Además, las tetraciclinas pueden producir un síndrome de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños, también denominado seudotumor cerebral. Las manifestaciones clínicas son cefalea, vómitos, mareos, acufenos y visión borrosa y/o doble. Pueden objetivarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Este síndrome desaparece rápidamente al suspender el tratamiento, aunque en ocasiones pueden transcurrir varias semanas hasta su completa recuperación.

Se han descrito también: empeoramiento sintomático de pacientes con miastenia grave, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y síndrome de lupus eritematoso.

La administración por vía intramuscular resulta muy dolorosa y por vía intravenosa puede producir tromboflebitis.

Interacciones. Las tetraciclinas pueden estar implicadas en gran número de interacciones. Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los *antibióticos bactericidas*, especialmente β-lactámicos.

La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir de forma significativa si se administran con las *comidas*. Forman complejos con cationes di o trivalentes, por lo que la absorción de las tetraciclinas puede estar reducida claramente si se administran junto a *sales de aluminio*, *calcio* o *magnesio* en fármacos antiácidos. Los *anti-H_2* también pueden reducir la absorción oral de estos antibióticos, aunque el significado clínico de esta interacción no parece que sea muy importante.

Algunos *antiepilépticos* (carbamazepina, fenitoína y barbitúricos) pueden reducir a la mitad la semivida de eliminación de la doxiciclina por aumentar el metabolismo hepático del antibiótico, fenómeno que también se produce si la doxiciclina se toma junto a *etanol*, especialmente cuando la ingestión de ésta es crónica.

El *metoxifluorano*, utilizado en anestesia, aumenta el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a tetraciclinas.

Por último, las tetraciclinas reducen el efecto de los *anticonceptivos* y potencian el de los *anticoagulantes orales*.

6. Aplicaciones terapéuticas

Las múltiples indicaciones que hace algunos años tenían estos antibióticos han ido reduciéndose paulatinamente porque existen otros antibacterianos más eficaces y mejor tolerados. No obstante, continúan existiendo algunas enfermedades infecciosas en las que tienen una indicación electiva; en otras se consideran antibióticos de segunda elección, que deben prescribirse en aquellas circunstancias en que no puede utilizarse el de elección preferente (tabla 64-6).

a) Dosificación general. Tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina se administran por vía oral en adultos a las dosis de 1-2 g/día, según la gravedad de la infección, en tomas de 250-500 mg cada 6 h; por vía intravenosa, la dosis es de 250-500 mg cada 12 h. En niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 25-50 mg/kg/día en cuatro tomas; la dosis por vía intravenosa es de 10-20 mg/kg/día en dos dosis.

Demeclociclina y metaciclina se administran por vía oral en adultos a la dosis de 600 mg/día, en 2-4 tomas, y en niños 6-12 mg/kg/día en 2-4 tomas.

La doxiciclina por vía oral se administra a la dosis de 100 mg cada 12 h el primer día, y 100 mg una o dos veces al día en días sucesivos según la gravedad de la infección. En niños mayores de 8 años y peso inferior a 45 kg, la unidad de dosis es de 2,2 mg/kg, con la misma secuencia que en adultos. Por vía intravenosa, 200 mg el primer día en infusión de 0,5 mg/mL, y 100-200 mg en días sucesivos.

La minociclina por vía oral en adultos se administra a la dosis de 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg cada 12 h o 50 mg cada 6 h en días sucesivos. La unidad en niños es de 2 mg/kg. Por vía intravenosa, la dosis es idéntica a la oral.

Por razón de coste, la tetraciclina es el fármaco más empleado; hay circunstancias, sin embargo, en que están justificadas las tetraciclinas de acción mantenida, con el fin de conseguir un mejor cumplimiento terapéutico para obtener mayor tolerancia gástrica al administrarlas con alimento sin que interfiera en su absorción, conseguir mejor penetrabilidad en ciertos tejidos o administrarla (caso de la doxiciclina) si existe insuficiencia renal.

b) Brucelosis. Las tetraciclinas son los fármacos de elección, tanto en las formas agudas como en las crónicas, dada la gran sensibili-

Tabla 64-6. Indicaciones terapéuticas

Primera elección

- Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
- Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*
- Brucelosis (asociada a gentamicina en pacientes graves)
- Granuloma inguinal *(Calymmatobacterium granulomatis)*
- Infecciones por *Chlamydia*
- *Helicobacter pylori* (más metronidazol y subsalicilato de bismuto)
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda (asociada a otros antibióticos)
- Infección por *Rickettsia*
- Uretritis inespecífica
- Síndrome uretral agudo
- Cólera *(Vibrio cholerae)*
- Infección por *Vibrio parahemolyticus* y *V. vulnificus*

Alternativa terapéutica

- Acné intenso
- Actinomicosis
- *Anthrax*
- *Campylobacter fetus*
- *Clostridium tetani*
- *Eikenella corrodens*
- Tularemia
- Leptospira
- *Nocardia*
- *Pasteurella multocida*
- *Pseudomonas pseudomallei*
- *Treponema pallidum*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Yersina pestis*
- *Xanthomonas*
- *Mycobacterium marinum*

Profilaxis

- Meningitis meningocócica (minociclina)
- Cirugía intestinal

dad que conservan las especies de *Brucella* a estos antibióticos (CMI < 1 µg/mL). Los tratamientos demasiado cortos (2 o 3 semanas) favorecen las recaídas, por lo que algunos autores recomiendan en la actualidad tratamientos de al menos 6 semanas, con lo que se reducen las recidivas.

c) Cólera. Se administran por vía oral durante 4 días, junto con las medidas terapéuticas de rehidratación. Tienen también valor profiláctico para los familiares de los pacientes.

d) Infecciones por clamidias. Comprenden: uretritis no gonocócica, enfermedad inflamatoria pélvica, epididimitis, linfogranuloma venéreo, psitacosis, tracoma, conjuntivitis de inclusión y queratoconjuntivitis. En el *tracoma,* la dosis de doxiciclina es 2,5-4 mg/kg durante 40 días. En la *conjuntivitis de inclusión* se puede utilizar la vía tópica, cuatro veces al día durante 3 semanas, pero en adultos es mejor utilizar la vía oral durante 3 semanas. En la *psitacosis,* el tratamiento es de 12-14 días.

Chlamydia trachomatis a menudo es responsable, sola o asociada a otros microorganismos, de las *infecciones por transmisión sexual.* En las infecciones uretrales, intracervicales o rectales de adultos producidas por este agente, la dosis es de 500 mg cada 6 h de tetraciclina o de 100 mg cada 12 h de doxiciclina durante 7 días; la eritromicina es una alternativa. En la *enfermedad inflamatoria pélvica aguda* (que incluye endometritis, salpingitis, parametritis y peritonitis), *C. trachomatis* puede coexistir con otros gérmenes, como *Neisseria gonorrhoeae,* anaerobios, bacilos gramnegativos o *Mycoplasma hominis;* por ello el tratamiento exige la asociación de diversos antibióticos; uno de ellos puede ser la doxiciclina por vía intravenosa u oral según la gravedad del cuadro, con un tiempo total de tratamiento de 14 días.

En el caso del *linfogranuloma venéreo* se administran 500 mg de tetraciclina cada 6 h o 100 mg de doxiciclina cada 12 h durante 14-21 días.

e) Otras infecciones por transmisión sexual. En el *granuloma inguinal* por *Calymmatobacterium granulomatis,* la administración de tetraciclina se mantiene durante 3 semanas o hasta que la lesión desaparezca.

Las infecciones *gonocócicas* actuales presentan características que obligan a modificar el tratamiento clásico: es cada vez más frecuente la existencia conjunta de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* la existencia de complicaciones graves, la presencia de gérmenes resistentes a β-lactámicos o a tetraciclinas, y resulta difícil a veces diagnosticar la infección por clamidias. En consecuencia, se recomienda cada vez más utilizar dosis únicas de β-lactámicos (v. nombres y dosis en cap. 64), seguidas de tetraciclina, 500 mg cada 6 h, o doxiciclina, 100 mg cada 12 h, durante 7 días, en las infecciones gonocócicas uretrales, intracervicales y rectales de adultos. En el caso de gonococia con alergia a β-lactámicos, se pueden emplear también tetraciclinas, aunque algunos prefieren la espectinomicina.

En la *sífilis* de pacientes alérgicos a la penicilina, la tetraciclina se emplea a la dosis de 500 mg cada 6 h durante 15 días si la sífilis es de menos de 1 año o durante 30 días si es de más de 1 año.

f) Infecciones por rickettsias. Son igualmente útiles las tetraciclinas y el cloranfenicol.

g) Otras infecciones. Las tetraciclinas se emplean en las neumonías atípicas producidas por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Francisella* y *Legionella* (aunque en este último caso, las tetraciclinas constituyen una alternativa a la eritromicina). Asimismo, se utilizan en la fiebre recurrente, la melioidosis (junto con cloranfenicol si la infección es grave), la peste bubónica, la enfermedad de Lyme (en adultos) y la leptospirosis.

Representan una terapia alternativa en el acné en su forma grave, la actinomicosis, el ántrax, la gastroenteritis provocada por *Yersinia enterocolitica y Campylobacter jejuni,* la angina de Vincent, la enfermedad de Whipple, la esprue tropical, ciertas infecciones producidas por *Listeria,* y la tularemia. En las «diarreas del viajero» sirve la doxiciclina como alternativa del cotrimoxazol; a veces se utiliza de forma profiláctica, aunque en principio no es recomendable.

En cuanto a su utilización en infecciones por protozoos, véase el capítulo 70.

No deben utilizarse durante el embarazo ni en niños; asimismo, deben emplearse con gran precaución cuando exista insuficiencia renal, situación en la que debe considerarse la elección de la doxiciclina por ser el único fármaco de esta familia que no requiere modificación de la posología.

7. Glicilciclinas

La **tigeciclina** es el primer antibiótico autorizado del grupo de las glicilciclinas, derivadas de las tetraciclinas, con las que presentan diferencias farmacocinéticas notables así como en su actividad antibacteriana.

Debido a su escasa biodisponibilidad oral, la tigeciclina tiene que administrarse por vía intravenosa. La distribución es buena, alcanzando concentraciones suficientes en la mayoría de los tejidos. El 60% de la dosis administrada se elimina por las heces, vía excreción biliar, y un 30% aproximadamente por la orina. Tanto en bilis como en orina el fármaco se encuentra fundamentalmente en forma activa, aunque también se han podido demostrar algunos metabolitos, de los cuales uno de los más importantes es la N-acetil-9-aminominociclina. Su semivida de eliminación es de 40 h.

Actúa sobre un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias, entre las que se incluyen *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Enterococcus faecalis* y *faecium*, *Acinetobacter baumanii* y *Stenotrophomonas maltophilia.* Además son sensibles algunas enterobacterias (incluidas cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β-lactamasas de espectro extendido) y, entre los anaerobios, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile.*

En España se ha autorizado su uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y en infecciones intraabdominales complicadas. La dosis recomendada (100 mg inicial, seguida de 50 mg/12 h) debe reducirse en la insuficiencia hepática grave. No se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Entre los efectos adversos tienen especial importancia los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y excepcionalmente, pancreatitis). También puede producir flebitis, aumento de amilasa, transaminasas y bilirrubina, exantema cutáneo y prurito.

Durante el tratamiento con tigeciclina, por último, puede prolongarse el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de protrombina, habiéndose descrito un aumento de un 20-40% del efecto anticoagulante de la warfarina, lo que constituye la única interacción con importancia clínica descrita.

IV. FENICOLES

1. Origen y características químicas

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el **cloranfenicol** y el **tianfenicol,** derivados del ácido dicloroacético. El cloranfenicol posee un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol (fig. 64-4). El cloranfenicol se aisló inicialmente (1947) de una cepa de *Streptomyces venezuelae,* aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Ambos fármacos se fijan a la subunidad 50S del ribosoma tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma se realiza de tal forma que impide la fijación del aminoacil-ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático (v. fig. 62-2).

El mecanismo de resistencia bacteriana más importante es la elaboración de enzimas inactivantes. Se trata de acetil transferasas capaces de acetilar al cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo de resistencia es extracromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de algunos bacilos gramnegativos, e inducibles en el de cocos grampositivos. Existe también resistencia cromosómica consistente en impermeabilidad de la bacteria para el antibiótico.

3. Actividad antiinfecciosa

Los dos fármacos de esta familia pueden considerarse antibióticos de amplio espectro, aunque su uso masivo en otros tiempos haya representado una merma considerable de su actividad. Ambos fármacos tienen un espectro similar, en el que destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae, Salmonella, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas mallei* y la totalidad de bacterias anaerobias, frente a los que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad (tabla 64-7).

Son también habitualmente sensibles diferentes especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus, Vibrio, Shigella, Actinomyces, Mycoplasma, Listeria, Chlamydia* y *Rickettsias.*

Las bacterias con mayor tasa de resistencia pertenecen a la familia de bacilos gramnegativos: *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa.*

Tabla 64-7. Actividad antibacteriana *in vitro* del cloranfenicol

Microorganismo	Intervalo de CMI (μg/mL)
Grampositivas	
Streptococcus pyogenes	S
Streptococcus viridans	S
Streptococcus pneumoniae	S
Enterococcus	R
Staphylococcus aureus	S[a]
Staphylococcus epidermidis	R
Listeria	S
Gramnegativas	
Haemophilus influenzae	S
Escherichia coli	S[a]
Klebsiella pneumoniae	S
Neisseria gonorrhoeae	S
Neisseria meningitidis	S
Salmonella spp.	S
Anaerobias	
Bacteroides fragilis	S
Clostridium perfringens	S
Peptococcus	S
Peptostreptococcus	S

R: resistente; S: normalmente sensible.
[a] Sensibilidad variable.

4. Características farmacocinéticas

Ambos fármacos pueden administrarse por vía oral, puesto que tras su absorción se alcanzan concentraciones plasmáticas adecuadas. El cloranfenicol puede administrarse en forma de esteropalmitato, profármaco inactivo que sufre hidrólisis en el duodeno por acción de la lipasa pancreática, permitiendo la absorción del antibiótico. Ésta suele ser completa, lo que justifica que los niveles conseguidos tras la administración por esta vía sean iguales a los obtenidos tras administrar la misma dosis por vía intravenosa. La absorción de cloranfenicol no esterificado es también completa y puede superar a la del esteropalmitato; asimismo, la absorción del tianfenicol es excelente.

La difusión de estos antibióticos es muy elevada, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, incluidos el LCR (60-80% de la concentración plasmática sin relación con la inflamación meníngea), el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, etcétera.

La conjugación con proteínas plasmáticas es superior en el caso de cloranfenicol (45-60%) respecto al tianfenicol (5-10%). La mayor diferencia entre ambos fármacos radica en el sistema que el organismo utiliza para su eliminación. Así, mientras que el tianfenicol es excretado en su mayor parte en forma activa por el riñón a través de filtración glomerular, el cloranfenicol sólo se elimina en forma activa por esta vía en escasa cantidad (10% de la dosis). El cloranfenicol se elimina a través de metabolismo hepático mediado por compo-

nentes del sistema microsómico y, concretamente, mediante conjugación con ácido glucurónico por la intervención de la glucuroniltransferasa. Además, sufre otras transformaciones: nitrorreducción, acetilación, etc. Los metabolitos que carecen de actividad antibacteriana son eliminados en parte por la bilis, sufriendo circulación enterohepática que justifica su escasa eliminación por las heces. La semivida de ambos fármacos es de unas 4 h en condiciones normales, sufriendo en el caso del cloranfenicol un notable incremento en pacientes con insuficiencia hepática funcional (neonatos) y orgánica (cirrosis).

La insuficiencia renal no modifica sustancialmente la semivida del cloranfenicol, aunque ocasiona la acumulación de sus metabolitos, que pueden resultar tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad más importante del cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:

a) Depresión de la médula ósea dependiente de la dosis. Esta reacción está relacionada con el efecto inhibidor directo del antibiótico sobre la síntesis mitocondrial de proteínas. Se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes, lo que indica una reducción en la síntesis de hemoglobina.

Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dependiente de la dosis y reversible al suspender la administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores de 25 mg/L.

b) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrásica que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dependiente de la dosis. Se han descrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de cloranfenicol.

Puesto que la patogenia de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (dos por semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/μL.

La afectación neurológica puede producirse tras la administración tópica o sistémica. En el primer caso se han descrito alteraciones del VIII par craneal, con pérdida de audición tras la instilación de gotas óticas. En el segundo es típica la neuropatía óptica y periférica, que suele relacionarse directamente con la dosis administrada.

El *síndrome gris* del recién nacido supuso una auténtica epidemia en la década de 1960 al estar muy extendido el uso de este antibiótico en prematuros. El cuadro clínico se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y *shock* con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevadísima tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de cloranfenicol que presentan los neonatos tratados sin ajustar la posología y que se deben a la reducción de la metabolización por déficit de glucuroniltransferasa. Esta toxicidad, junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obliga a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (v. cap. 8). Si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25 mg/kg.

Al igual que otros antibióticos, el cloranfenicol puede causar alteraciones digestivas: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, y también son posibles las sobreinfecciones micóticas y bacterianas. Los fenómenos alérgicos son infrecuentes. El cloranfenicol produce efectos inmunosupresores, celulares y humorales, cuya trascendencia práctica no se ha evaluado. El tianfenicol participa del patrón global de toxicidad, aunque la toxicidad sobre la médula ósea es al parecer menos frecuente y grave, habiéndose descrito al menos en una ocasión aplasia medular.

Interacciones. El cloranfenicol es capaz de inhibir la actividad del sistema microsómico hepático (citocromo P450); por ello puede reducir el aclaramiento de diversos fármacos con riesgo de intoxicación si no se produce la consiguiente reducción posológica de tolbutamida, fenitoína, ciclofosfamida, anticoagulantes orales y ciclosporina A. El paracetamol puede reducir el metabolismo del cloranfenicol, mientras que los barbitúricos, la rifampicina y la fenitoína pueden incrementarlo.

6. Aplicaciones terapéuticas

Es difícil encontrar el lugar exacto que puede ocupar el cloranfenicol en la terapia antibacteriana actual. Parece evidente que el riesgo de toxicidad sobre la médula ósea debe actuar como freno al realizar la prescripción de este fármaco, pero también resulta evidente que este antibiótico dispone de un perfil terapéutico muy interesante, en particular respecto a su actividad frente a algunas especies bacterianas problemáticas y su importantísima capacidad de penetración tisular. Por ello, este fármaco puede resultar una alternativa especialmente valiosa en determinadas enfermedades infecciosas.

a) Meningitis bacteriana. En las producidas por *H. influenzae* resistentes a ampicilina, aunque en el momento actual existen otros antibióticos eficaces con menor toxicidad (cefotaxima y ceftriaxona), el cloranfenicol continúa siendo una alternativa válida y es de elección en pacientes alérgicos a los β-lactámicos. El mismo razonamiento cabe aplicar a otras meningitis bacterianas (*S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*) o a infecciones de otra localización (epiglotitis, neumonías, etc.) producidas por los mismos gérmenes.

b) Absceso cerebral. En terapia empírica constituye una alternativa válida, asociado con una penicilina o no.

c) Infecciones por anaerobios. El cloranfenicol es uno de los antibióticos más activos sobre bacterias anaerobias, incluido *Bacteroides*

fragilis, por lo que en este tipo de infecciones debe ser considerado junto a los restantes antibióticos eficaces: clindamicina, metronidazol, cefoxitina, cefmetazol, penicilinas anti-*Pseudomonas*, etc., decidiendo su utilización obviamente de acuerdo con su farmacocinética, actividad y toxicidad.

d) Salmonelosis. El cloranfenicol continúa siendo un antibiótico de primera línea en la fiebre tifoidea, en particular en las formas más graves, pero la ampicilina, la amoxicilina, el cotrimoxazol y el mecilinam son igualmente activos, siendo preferidos por algunos autores. En el estado de portador, el cloranfenicol no debe emplearse, y son preferibles la ampicilina o el cotrimoxazol cuando clínicamente estén indicados.

Las gastroenteritis agudas por *Salmonella* suelen ser autolimitadas y no requieren tratamiento antiinfeccioso; pero si la salmonelosis es grave o invasiva, con bacteriemia, se debe emplear cloranfenicol, ampicilina, amoxicilina o cotrimoxazol, teniéndose en cuenta la posibilidad de que se desarrollen resistencias.

e) Rickettsiosis. El cloranfenicol es una buena alternativa de las tetraciclinas en los casos en que éstas estén contraindicadas (embarazo, insuficiencia hepática, niños menores de 8 años y alergia a tetraciclinas), o si se necesita la administración intravenosa.

f) Otras infecciones. Es alternativa de las tetraciclinas en el tratamiento de: brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente y tularemia; se emplea asociado a las tetraciclinas en las melioidosis. En algunas infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuoso y vítreo, tanto en administración tópica como sistémica.

g) Dosificación. Debe estar dirigida a conseguir unas concentraciones séricas estables, con máximos de entre 10 y 20 mg/L y mínimos de entre 5 y 10 mg/L; máximos superiores a 25 mg/L y mínimos superiores a 10 mg/L pueden ocasionar toxicidad hematológica. Como ya se ha indicado, la variabilidad para una misma dosis puede ser muy grande en recién nacidos, niños pequeños, enfermos hepáticos, enfermos renales que reciban succinato y pacientes que tomen otros fármacos que pueden originar interacciones; en estos grupos se deben controlar las concentraciones plasmáticas.

La dosis habitual de cloranfenicol en el adulto, oral e intravenosa, es de 50 mg/kg/día, repartida en cuatro dosis; en las meningitis, 100 mg/kg/día en cuatro dosis. En recién nacidos menores de 2 semanas o de peso inferior a 2 kg se utiliza una dosis de 25 mg/kg/día cada 12 h; en niños de más de 4 semanas, 50-75 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis por vía oral o intravenosa.

El tianfenicol se administra a dosis de 25-50 mg/kg/día en 2-3 dosis. A diferencia del cloranfenicol, debe ajustarse la dosis de este fármaco cuando existe insuficiencia renal.

V. LINCOSAMIDAS

1. Origen y estructura química

Las lincosamidas comprenden dos antibióticos con importancia clínica: la **lincomicina** y su derivado **clindamicina.** La lincomicina es producida por *Streptomyces lincolnensis.* Contienen un aminoácido unido a un amino zúcar (fig. 64-5); la clindamicina es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la lincomicina, caracterizándose por poseer mayor actividad antibacteriana y mejor absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se emplea con mucha mayor frecuencia que la lincomicina.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las lincosamidas se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el que inhiben la síntesis de proteínas, parece que inhiben la peptidil-transferasa, interfiriendo en principio la unión del sustrato aminoacil-ARNt al sitio A de la subunidad ribosómica 50S (v. fig. 62-2). Se ha demostrado, además, en algunas especies bacterianas, como *Bacteroides fragilis,* que la clindamicina favorece la fagocitosis.

Las resistencias a la clindamicina ocurren por mecanismos similares a los descritos para la eritromicina. La resistencia es cruzada entre ambas lincosamidas y la transferencia por plásmidos puede llevar conjuntamente la resistencia a la eritromicina.

3. Actividad antibacteriana

Tienen un espectro de acción semejante, que incluye bacterias grampositivas y bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas; no son sensibles las aerobias gramnegativas (tabla 64-8). La clindamicina es de dos a cuatro veces más potente que la lincomicina. Su actividad se extiende sobre el estreptococo α-hemolítico y β-hemolítico, *S. pneumoniae* y *S. aureus,* aunque existen ya cepas resistentes; también es susceptible *C. diphtheriae.*

Destaca su gran actividad sobre anaerobios, incluido *B. fragilis,* siendo también activa en infecciones por *Fusobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Bifidobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium perfringens* y *Clostridium tetani,* y varias especies de *Actinomyces.* Son también susceptibles la mayoría de las cepas de *Mycoplasma pneumoniae.*

Tabla 64-8. Actividad antibacteriana de la clindamicina y el ácido fusídico

	CMI (μg/mL)	
	Clindamicina	**Ácido fusídico**
Staphylococcus aureus	S	S
Staphylococcus epidermidis	R	S[a]
Streptococcus, grupos A, B, C y G	S	S[a]
Enterococcus faecalis	S[a]	S
Streptococcus pneumoniae	S	S[a]
Peptococcus	S	—
Peptostreptococcus	S	S
Clostridium perfringens	S	—
Bacteroides fragilis	S	—

R: resistente; S: sensible.
[a] Sensibilidad variable.

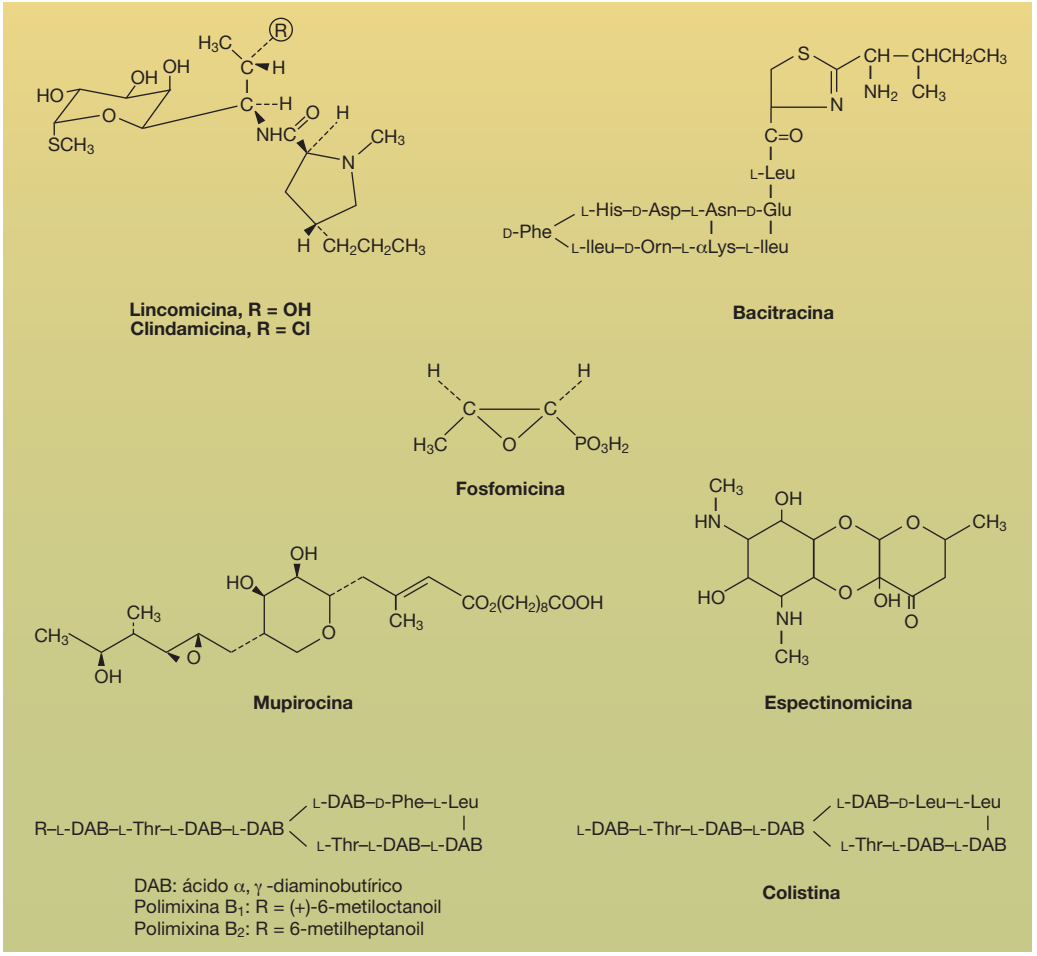


Figura 64-5. Estructuras de las lincosamidas y otros antibióticos.

4. Características farmacocinéticas

La clindamicina se absorbe bien después de su administración por vía oral (tabla 64-9); la presencia de alimentos en el estómago no modifica la absorción, que es mucho más completa que la de la lincomicina. Después de su administración oral el $t_{máx}$ es de 1 h, alcanzando una $C_{máx}$ de 2,8 mg/L con una dosis de 150 mg. Como en el caso de la eritromicina, existen diferentes clases de clindamicina para su administración oral. El palmitato se absorbe en forma de éster y enseguida es hidrolizado a clindamicina, que es la forma biológicamente activa en el suero. Para administración parenteral se emplea el fosfato de clindamicina, que por vía intramuscular alcanza una concentración máxima de 4-5 mg/L a las 2 h,

Tabla 64-9. Características farmacocinéticas de las lincosamidas y el ácido fusídico

Fármaco	Dosis (mg)	Concentración máxima en sangre (µg/mL)	Vida media plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Clindamicina	150 mg oral	2,5	2,4	3,4-6
	300 mg IM	4,8-6		
	600 mg IV	10		
Lincomicina	300 mg IV	8-22	4-5	13,0
Ácido fusídico	500 mg oral	14-38		

IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa.

con una dosis de 300 mg. La distribución es buena, alcanzando concentraciones altas en hueso y líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Llega muy mal al sistema nervioso central, pero atraviesa la barrera placentaria. La unión a proteínas es del 60-95% y se elimina fundamentalmente por vía biliar, alcanzando en bilis, si no existe obstrucción, niveles muy altos. La eliminación urinaria es muy escasa (6-10%), habiéndose detectado, tanto en bilis como en orina, dos metabolitos activos. La semivida de la clindamicina es de 2-2,5 h en adultos sanos; en caso de anuria puede prolongarse hasta 6 h, aunque si la función hepática es normal, no es necesario modificar la dosificación. No se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas

En general la clindamicina es un antibiótico poco tóxico. Se han descrito alteraciones locales: dolor en inyección intramuscular y tromboflebitis cuando el fármaco se administra por vía intravenosa. La inyección intravenosa rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular, por lo que debe administrarse en infusión de 20-60 min.

También se han observado reacciones alérgicas, cuya incidencia es baja y de escasa gravedad (erupción cutánea, urticaria y, a veces, fiebre) aunque en ocasiones se han observado eritema multiforme y reacciones anafilactoides. En algunos casos puede producir alteraciones hematológicas (discrasias sanguíneas, neutrocitopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). Puede provocar bloqueo neuromuscular, por lo que, asociado a fármacos con el mismo efecto, puede desencadenar apnea. Aunque no se considera un fármaco hepatotóxico, puede aumentar las transaminasas (GOT y GTP) con relativa frecuencia.

Los efectos adversos más importantes producidos por la clindamicina se localizan en el tracto gastrointestinal (dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea) y, de ellos, el más importante es la *colitis seudomembranosa.* Este cuadro, producido por *Clostridium difficile,* se asoció tradicionalmente al tratamiento con clindamicina, pero en la actualidad se sabe que puede aparecer, como toda sobreinfección, durante el tratamiento con otros antibióticos y, aunque afecta a pacientes de cualquier edad, es más frecuente en mujeres de edad avanzada. La incidencia, según algunos datos, es del 0,01-10% y los síntomas pueden comenzar durante la primera semana de tratamiento o 4-6 semanas después de terminado éste. El cuadro cede en la mayoría de los casos sin tratamiento específico, pero los casos graves y los ancianos deben tratarse con vancomicina oral (500 mg/6 h); como alternativas pueden emplearse metronidazol o bacitracina.

6. Aplicaciones terapéuticas

La clindamicina es uno de los antibióticos más eficaces en el tratamiento de las infecciones por *anaerobios,* aunque existen varias alternativas igualmente eficaces (cloranfenicol, cefoxitina, cefmetazol, etc.). Es una alternativa válida a las penicilinas en las infecciones por *S. aureus* (osteomielitis y artritis séptica), sobre todo en los pacientes alérgicos a penicilinas. No puede utilizarse en el absceso cerebral por *S. aureus* debido a su escasa penetración en el sistema nervioso central. Está indicada, asociada a otros antibióticos, en las infecciones abdominales graves; se utiliza también asociada a otros antibióticos (habitualmente aminoglucósidos) en la profilaxis quirúrgica gastrointestinal. Por último, por su espectro antibacteriano puede sustituir a la eritromicina en el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles en pacientes alérgicos a penicilina.

La dosis de clindamicina en el adulto es de 150-450 mg cada 6 h, y en el niño, 10-20 mg/kg/día en 3-4 dosis. Para la lincomicina, de menos utilidad, las dosis son: en adultos, 500 mg cada 6-8 h, y en niños, de 30 a 60 mg/kg/día en 3-4 dosis (tabla 64-10).

VI. OTROS ANTIBIÓTICOS

1. Mupirocina

Antibiótico también denominado ácido seudomónico, que posee una estructura química totalmente distinta a la del resto de los antibióticos, por lo que no puede ser incluido en ningún grupo (fig. 64-5). Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al competir con la isoleucina por su sitio de fijación a la enzima isoleucil-ARN sintetasa; esta enzima cataliza la formación de isoleucil-ARN que transporta isoleucina al ribosoma para ser incorporado a la cadena de aminoácidos en crecimiento. Produce un efecto bacteriostático o, cuando se alcanzan concentraciones elevadas, bactericida.

Se administra exclusivamente por vía tópica, porque tras la administración sistémica es metabolizado casi por completo y con gran rapidez en el hígado dando lugar a la formación de un metabolito inacti-

Tabla 64-10. Dosificación de las lincosamidas y el ácido fusídico

	Adultos		Niños		Recién nacidos	
Antibiótico	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	< 1 semana	1-4 semanas
Clindamicina	150-450 mg/6 h	150-900 mg/6 h	2-5 mg/kg/6 h	2,5-10 mg/kg/6 h	No recomendada	
Lincomicina	500 mg/6-8 h	600-1.000 mg/8-12 h	10-15 mg/kg/6-8 h	2,5-5 mg/kg/6 h		
Ácido fusídico	500-1.000 mg/8 h	580 mg/8 h (IV)	6,6-16,6 mg/kg/8 h	6,6 mg/kg/8 h		

vo. Su absorción por la piel es muy escasa. Su actividad es mayor a pH ácido, siendo especialmente sensibles *S. aureus,* incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis,* así como estreptococos. Son también sensibles algunas bacterias gramnegativas (*E. coli, H. influenzae, N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*), aunque se requieren concentraciones más elevadas. No presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos de espectro antibacteriano similar, pero pueden desarrollarse resistencias a mupirocina cuando se utiliza en tratamientos prolongados.

El fármaco es muy útil en el tratamiento de infecciones cutáneas por gérmenes sensibles, y su eficacia es comparable a la obtenida tras la administración oral de cloxaciclina o dicloxacilina y superior a la alcanzada con eritromicina. Sin embargo, cuando la infección es muy extensa, existe celulitis o aparecen signos sistémicos de infección, debe considerarse el tratamiento con antibióticos por vía oral o parenteral.

Aunque este antibiótico suele ser muy bien tolerado, se han descrito, en aproximadamente el 2% de los pacientes, reacciones adversas locales (dermatitis de contacto, prurito o eritema). Si el fármaco se utiliza en el tratamiento de quemaduras infectadas, ulceraciones y otras lesiones de la piel muy extensas, existe la posibilidad de nefrotoxicidad por absorción del polietilenglicol contenido en el vehículo (excipiente).

2. Polimixinas

Las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos (fig. 64-5), con un peso molecular de unos 1,1 kD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa;* aunque se han aislado varios, sólo se utilizan la **polimixina B** y la **polimixina E** o **colistina,** porque su índice terapéutico es algo más favorable. Una unidad de polimixina B sulfato equivale a 0,1 µg de polimixina base. De la colistina (la E) se usa la sal metanosulfonato sódico o **colistimetato.**

Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de trifosfato de adenosina (ATP), al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos. El calcio reduce la actividad antibacteriana *in vitro* porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana. La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

El sulfato de polimixina B es ligeramente más activo y tóxico que el sulfato de colistina y mucho más que el colistimetato. Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, de las que hay que destacar *Pseudomonas aeruginosa,* a la que inhiben a concentraciones inferiores a 8 mg/L; son también sensibles *Salmonella, Shigella, Haemophilus, Bordetella, Pasteurella y Vibrio.* Suelen ser resistentes *Proteus, Providentia* y *Serratia.* Las polimixinas carecen de actividad frente a *Neisseria,* bacterias grampositivas, anaerobios y hongos.

No se absorben en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque lo hacen en el del prematuro y del recién nacido. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni pasan con facilidad a los líquidos pleurales o sinoviales; atraviesan, en cambio, la barrera placentaria. Su administración en infecciones sistémicas requiere la vía parenteral, y la intratecal en caso de meningitis; no se recomienda la vía intramuscular por ser muy dolorosa. Se emplea también en aplicación local en forma de aerosol o de soluciones tópicas o, excepcionalmente, por vía oral para infecciones intestinales (v. más adelante).

La polimixina B, a la dosis de 1,5 mg (25.000 U)/kg/día por vía intravenosa, proporciona concentraciones de 5 mg/L, que suelen ser activas frente al 95% de los cultivos de *P. aeruginosa;* esta misma eficacia se consigue con niveles de 5-8 mg/L de colistina a la dosis de 2,5-5 mg/kg/día por vía intramuscular. Puesto que se eliminan completamente por orina, por procesos de filtración, se alcanzan concentraciones urinarias de 10-160 mg/L que se mantienen hasta 2-3 días después de haber suspendido el antibiótico. Las semividas son de 2-4,5 h para la colistina y de 6-7 h para la polimixina B, pero en pacientes anúricos aumentan hasta 48-72 h, por lo que deben reducirse las dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 64-11).

Los efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad, que limitaron notablemente sus posibilidades de utilización. Pero datos recientes, obtenidos de pacientes que han requerido tratamiento intravenoso especialmente en infecciones respiratorias por *Pseudomonas* o *Acinetobacter* multirresistentes, sugieren una toxicidad considerablemente menor a la recogida en estudios antiguos. A dosis equiactivas las diferentes polimixinas producen un grado similar de toxicidad. Son infrecuentes las reacciones alérgicas.

La nefrotoxicidad es dependiente de la dosis y se debe a una acción directa sobre las células de los túbulos contorneados; este efecto es potenciado por otros agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y algunas cefalosporinas. Aun a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos en el 20% de los pacientes (sedimento urinario anormal, aumento de creatinina); la necrosis tubular aparece en el 1-2%, especialmente si las dosis son excesivas en sí mismas o en función de la insuficiencia renal.

La neurotoxicidad se manifiesta en forma de parestesias periorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, somnolencia y confusión. Concentraciones altas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura que puede alcanzar al diafragma y provocar paro respiratorio; este bloqueo es parcialmente reversible con sales de calcio, y no con neostigmina.

No son antibióticos de elección en ningún caso pero constituyen una alternativa en el tratamiento de infecciones por gramnegativos

Tabla 64-11. Dosificación de polimixinas de acuerdo con la función renal

		Si el aclaramiento de creatinina es		
	Normal o > 80%	30-80%	< 30%	Anuria
Colistimetato	3-5 mg/kg/día	Primer día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg/día	Primer día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg cada 2-3 días	Primer día: 2,5 mg; después, 1,5 mg/kg cada 5-7 días
Polimixina B sulfato	2,5-3 mg/kg/día	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg/día	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg cada 2-3 días	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1 mg/kg cada 5-6 días

(*P. aeruginosa* fundamentalmente) resistentes a otros antibióticos, o en pacientes que no los toleran. Si se trata de una meningitis, la polimixina B se debe emplear por vía intratecal.

La dosis de polimixina B en adulto con función renal normal es de 1,5-2,5 mg (15.000-25.000 U)/kg/día en infusión intravenosa. Por vía intramuscular, 2,53 mg/kg/día en 4-6 dosis. Para el colistimetato, 3-5 mg/kg/día (intravenosa o intramuscular) en 2-3 dosis. En las meningitis, 5-10 mg al día intratecal en adultos, y 2 mg/día en niños menores de 2 años; se mantiene la dosificación durante 3-5 días, y después en días alternos durante 3 semanas. En caso de insuficiencia renal, se deben modificar las dosis según se indica en la tabla 64-11.

La importancia de la colistina ha aumentado en la actualidad para el tratamiento de infecciones respiratorias por bacterias multirresistentes. Además de por vía intravenosa, se utiliza por vía inhalatoria, en forma de aerosoles, en las infecciones por *Pseudomonas*, en la fibrosis quística, y en las infecciones respiratorias graves por esta misma bacteria o por *Acinetobacter baumanii,* especialmente frecuentes y graves en las unidades de cuidados intensivos. Las dosis utilizadas varían entre 1 y 6 mU/día, dividiendo esta dosis en 3-4 administraciones diarias. Los resultados obtenidos en clínica son muy favorables y la aparición de efectos adversos escasa; aunque se han descrito algunos casos de nefrotoxicidad, son menos frecuentes y de menor gravedad que los que ocurren tras la administración intravenosa.

En forma de cremas, soluciones y colirios se utilizan en infecciones locales, dérmicas, oculares u óticas; con frecuencia se asocian a la bacitracina o a la neomicina.

Por vía oral se ha empleado en gastroenteritis por *E. coli,* en niños, a la dosis de 15-20 mg/kg/día en 2-3 dosis, aunque la dosis habitual por esta vía es de 3-5 mg/kg/día.

3. Bacitracina

Las bacitracinas constituyen un grupo de polipéptidos producidos por unas cepas de *Bacillus subtilis;* suelen estar mezclados en los preparados comerciales, si bien predomina la bacitracina A (fig. 64-5).

Es bactericida; actúa en membrana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglucano al impedir la regeneración del lípido transportador. Su actividad antibacteriana se centra principalmente en las bacterias grampositivas (estafilococos, estreptococos, *C. difficile*); son resistentes las gramnegativas, aunque muestra cierta acción frente a *Neisseria* y *H. influenzae*. Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que debe administrarse por vía parenteral si ha de actuar en infecciones sistémicas; alcanza las concentraciones máximas en 1-2 h y mantiene niveles bactericidas durante 4-6 h. Se distribuye a los tejidos pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se elimina lentamente por filtración glomerular.

Es muy nefrotóxica, provocando necrosis glomerular y tubular. Por vía intramuscular es muy dolorosa. En uso tópico puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

En la práctica, su empleo se limita a la aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares de origen estafilocócico y estreptocócico, debido a su fuerte toxicidad. Por vía oral puede ser útil en colitis seudomembranosa por *C. difficile* como alternativa a la vancomicina.

En pomadas, la bacitracina se aplica a la concentración de 500 U/g, y en solución a la concentración de 10.000 U/mL. Por vía intramuscular, la dosis es de 900 U/kg/día en niños de menos de 2,5 kg, divididas en 2-3 dosis. Por vía oral en la colitis seudomembranosa, 25.000 U, cuatro veces al día, durante 7-10 días.

4. Espectinomicina

Es un antibiótico aminociclitol (fig. 64-5) producido por *Streptomyces spectabilis*. Aunque no es un aminoglucósido, ya que no contiene un aminoazúcar ni enlace glucosídico, su mecanismo de acción es parecido; actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma, donde probablemente inhibe la etapa de la traslocación en la síntesis de proteínas, quizá porque interfiera en el movimiento del ARNm en relación con la subunidad 30S del ribosoma.

Aunque su espectro se extiende a varias bacterias grampositivas y gramnegativas, en la práctica queda limitado a la *N. gonorrhoeae* (CMI < 15 μg/mL), tanto a las cepas que producen β-lactamasa como a aquellas en las que la resistencia es de origen cromosómico; las demás bacterias sensibles a la espectinomicina suelen adquirir resistencia con facilidad. También los gonococos pueden desarrollar resistencias, pero en la clínica este fenómeno es todavía poco frecuente. Debe tenerse en cuenta que la espectinomicina no es eficaz frente a *Chlamydia* y *Treponema,* gérmenes de transmisión sexual; por eso sólo se empleará en las infecciones gonocócicas no complicadas.

Se absorbe mal en el tubo digestivo. En aplicación intramuscular se alcanza el nivel máximo en 1 h, y a las 8 h los niveles medios son aún de 16 mg/L tras una dosis de 2 g. El 80% se elimina sin metabolizar por vía urinaria, alcanzando en orina concentraciones de 1.000 mg/L; la semivida es de 1-3 h cuando la función renal es normal, o mayor si está alterada. Difunde mal a la saliva, razón por la que no es útil en las gonococias faríngeas.

Es poco tóxica; se han descrito molestias digestivas diversas, prurito, urticaria, escalofríos y algún caso aislado de anafilaxia.

Se emplea sobre todo en la gonorrea anogenital no complicada, cuando el germen es sensible a la espectinomicina y no a los β-lactámicos, o el paciente es alérgico a éstos. La tetraciclina es otro antibiótico recomendado en estos casos, pero hay que tener presente que no se debe utilizar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 8 años, ni en la gonococia anorrectal frecuente en hombres homosexuales; la espectinomicina, por lo tanto, cubre mejor a estos grupos, siempre que la gonococia no se acompañe de otras infecciones.

En la gonorrea, la dosis en adultos es de 2 g en dosis única, o 4 g en regiones con alto índice de resistencias; en niños con menos de 45 kg, 40 mg/kg en dosis única. En las infecciones gonocócicas diseminadas, 2 g cada 12 h durante 3 días.

5. Fosfomicina

Descubierto inicialmente en cultivos de varias especies de *Streptomyces,* en la actualidad se obtiene por síntesis. Es una pequeña molécula (ácido *cis*-1,2-epoxipropilfosfónico; fig. 64-5), caracterizada por la unión entre un C y un grupo fosfórico y la presencia de un anillo epóxido. La sal cálcica es insoluble (vía oral) y la sódica es soluble (vía parenteral).

Su acción es bactericida y consiste en bloquear el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana (v. fig. 61-5). Presenta analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP), elemento que debe asociarse a la N-acetilglucosamina para formar la UDP-N-acetilglucosamina piruvato y, posteriormente, UDP-N-acetilmurámico. La fosfomicina compite con el PEP e inhibe a la transferasa responsable de la asociación del PEP con la N-acetilglucosamina. Para poder actuar, la fosfomicina ha de ser transportada al interior de las bacterias por sistemas que requieren α-glicerofosfato y glucosa-fosfato.

El espectro antibacteriano es moderadamente amplio, si bien dentro de él existen cepas muy resistentes, pudiéndose originar la resistencia en el curso del tratamiento. De acuerdo con sus CMI *in vitro,*

muestra buena actividad frente a *E. coli, Salmonella, Shigella, Neisseria* y *S. aureus;* su actividad es moderada o inconstante (por la frecuencia de resistencias) frente a *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Serratia marcescens* y *S. pneumoniae*. No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos.

Por vía oral se absorbe el 30-40%; con 2 g, el $t_{máx}$ es de 4 h y la $C_{máx}$ de unos 7 mg/L. Por vía intramuscular el $t_{máx}$ es de 1 h y la $C_{máx}$ alcanza valores 3-5 veces mayores que por vía oral. Puede administrarse en infusión intravenosa a razón de 500 mg/h, produciendo niveles constantes de 60 mg/L. Difunde muy bien a los tejidos, atraviesa moderadamente la barrera hematoencefálica y llega al feto y el líquido amniótico. Se elimina casi completa y velozmente por riñón, por mecanismos de filtración, concentrándose en orina (300-500 mg/L) después de una dosis oral. La semivida es de 1,5-2 h.

La toxicidad es escasa: reacciones gastrointestinales y ligero aumento de transaminasas.

La principal aplicación terapéutica es en las infecciones urinarias por gérmenes sensibles; la dosis es de 500 mg cada 6 h. Por vía parenteral puede ser alternativa en infecciones de otros órganos, pero debe tenerse en cuenta la facilidad con que pueden aparecer resistencias en régimen de monoterapia. La dosis por vía intramuscular es de 1 g cada 8 h, y por vía intravenosa, 2-4 g cada 6-8 h.

6. Ácido fusídico

Es producido por el hongo *Fusidium coccineum;* tiene estructura esteroidea relacionada con la cefalosporina P. Su actividad antibacteriana se limita casi exclusivamente a las bacterias grampositivas (tabla 64-8), siendo útil en particular en las infecciones por *S. aureus,* incluidas las cepas productoras de penicilinasa y las resistentes a la meticilina. A diferencia de las cefalosporinas, actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria, por interferir el factor G implicado en los procesos de translocación.

Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas plasmáticas en el 97% y se distribuye con facilidad a los tejidos y líquidos orgánicos, incluidas las colecciones purulentas; atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica. Es metabolizado parcialmente, pero se elimina sobre todo por bilis y heces y en muy escaso grado por la orina (tabla 64-9).

Su toxicidad es escasa; puede producir algunas molestias gástricas o diarrea y, en ocasiones, erupción dérmica.

El ácido fusídico es una alternativa en el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a otros antibióticos, si bien es preferible no emplearlo solo para evitar la aparición de resistencias a él. La dosificación está indicada en la tabla 64-10.

BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa sobre telitromicina. 30 de marzo de 2007. Disponible en: www.agemed.es

Ambrose PJ. Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate. Clin Pharmacokinet. 1984;9:222-38.

Betriu C, Rodríguez-Avial I, Sánchez BA, et al. In vitro activities of tygecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteri in Spain. Antimicrobial Ag Chemother. 2002;46:892-5.

Bizjak ED, Haug III MT, Schilz RJ, et al. Intravenous azithromycin-induced ototoxicity. Pharmacother. 1999;19:245-8.

Bradford PA, Weaver DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin ans skin-structure infections and complicated intra-abdominla infections. CID. 2005;41(Suppl 5):315-32.

Brogden RN, Peters DH. Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;48:599-616.

Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs. 1997;53:349-57.

Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines, a tetracycline efflux pump inhibitors. Drug Resist Update. 2002;5:119-25.

De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, et al. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes. An overview. Drug Safety. 2002;25:263-86.

Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polimixins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. CID. 2005;40:1333-41.

Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polimyxins: a systematic review of the evidence from old ans recent studies. Critical Care. 2005;10:R-27. Disponible en: http://ccforum.com/content/10/1/R-27

Finch RG, Brown EM, Spencer RC, editors. Azithromycin: further clinical experience. J Antimicrob Chemother. 1996;37(Suppl C):1-161.

Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. Ann Pharmacother. 1999;33:218-28.

Garnier R, Castot A, Louboutin P, Muzard D, Conso F. Intolerance à la minocycline: à propos d'une épidémie de troubles vestibulaires. Thérapie. 1981;36:313-7.

Guay DRP. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diaseases. Drugs. 1996;51:515-36.

Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:1710-9.

Harrison TS, Keam S. Azithromycin extended release. A review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US. Drugs. 2007;67:773-92.

Kanfer A, Daniel F, Vigeral P, Mery JP. Oto-toxicité de l'érythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. Therapie. 1980;35:365-7.

Kramer WG. Comparative bioavailability of intravenous and oral chloramphenicol in adults. J Clin Pharmacol. 1984;24:181-6.

Kucers A. Chloramphenicol, erithromycin, vancomycin, tetracyclines. Lancet. 1982;2:425-30.

Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infectious in immunocompetent patients. Drugs. 1997;53:973-1004.

Leclercq R. Will resistance to ketolides develop in *Streptococcus pneumoniae*? J Infect. 2002;44(Suppl A):11-6.

Lorenz J. Clinical efficacy of new antibacterial therapies in at-risk populations. J Infect. 2002;44(Suppl A):25-30.

Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of Tigecycline. CID. 2005;41(Suppl 5):333-40.

Murakami K, Tateda K, Matsumoto T, et al. Efficacy of a novel tetracycline derivative, glycylcycline, against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a mouse model of pneumonia. JAC. 2000;46:629-31.

Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. J Antimicrob Chemother. 1987;20(Suppl B):81-8.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia coli* that is highly resistant to erythromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:1354-7.

Oleske JM. Phillips I. Clindamycin: bacterial virulence and host defence. J Antimicrob Chemother. 1983;12(Suppl C):1-124.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet. 1992;23:106-31.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. Drug Safety. 1993;9:346-64.

Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1992;44:117-64.

Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs. 1992;44:750-99.
Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. J Antimicrob Chemother. 1987;20(Suppl B):89-100.
Ristuccia AM. Chloramphenicol: clinical pharmacology in pediatrics. Therap Drug Monitor. 1985;7:159-67.
Saivin S, Hovin G. Clinical pharmacokinetics of doxicicline and minocycline. Clin Pharmacokinet. 1988;15:355-66.
Shalit I, Marks MI. Chloramphenicol in the 1980s. Drugs. 1984;28:281-91.
Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, et al. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. Antimicrob Ag Chemother. 1985;27:495-8.
Toscano, WA, Storm DR. Bacitracin. Pharmacol Ther. 1982;16:199-210.
Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial. Int J Clin Pract. 2006;60:1662-72.
Vincent PC. Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. Drugs. 1986;31:52-63.
Wallace DC. Assignement of the chloramphenicol resistance gene to mitochondrial deoxyribonucleic acid and analysis of its expression in cultured human cells. Mol Cell Biol. 1981;1:697-710.
Watanakunakorn C, Glotzbacker C. Effects of combinations of clindamycin with gentamicin, tobramycin and amikacin against *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 1990;6:785-91.
Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. Drugs. 2007;67:903-14.
Zhanel GG, Walters M, Noreddin A, et al. The ketolides. A critical review. Drugs. 2002;62:1771-804.
Zimmermann T, Laufen H, Riedel K, et al. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteer. Clin Drug Invest. 2001;21:527-36.
Véanse también referencias del capítulo 60.

65 Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos

J.R. Azanza, B. Sádaba, A. Mediavilla y J. Flórez

I. QUINOLONAS

1. Estructura química y clasificación

Desde la aparición del primer miembro de este grupo en 1962, el **ácido nalidíxico,** obtenido por síntesis a partir de la cloroquina, su importancia ha ido aumentando de forma paralela al descubrimiento o síntesis de nuevos compuestos: **ácido oxolínico, ácido piromídico, cinoxacino** y **ácido pipemídico.** Todos ellos tienen un espectro dirigido hacia bacilos gramnegativos y se han utilizado preferentemente como antisépticos urinarios, intestinales y biliares. En 1973 apareció la primera quinolona con un átomo de flúor: la **flumequina,** pero es en 1978 cuando se inicia la era de las quinolonas fluoradas con la síntesis del **norfloxacino** y otros numerosos compuestos (tabla 65-1). En la actualidad están comercializados en España: **ácido pipemídico, norfloxacino, ofloxacino, levofloxacino, ciprofloxacino** y **moxifloxacino.**

Todos ellos se caracterizan por poseer un amplio espectro que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias, y por estar dotados de propiedades farmacológicas que los hacen útiles para el tratamiento de infecciones sistémicas.

La estructura química está basada en el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, del que derivan 4 grupos (naftiridina, cinolina, quinoleína y piridopirimidina) según las distintas sustituciones por nitrógeno en los diferentes átomos: posiciones 1 y 8 para la naftiridina, 1 y 2 para las quinolinas, 1 para la quinoleína y 1, 6 y 8 para la piridopirimidina (fig. 65-1). Las mayores ventajas conseguidas en cuanto a la actividad y el espectro de la molécula se deben a la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperazínico heterocíclico en el 7, que aumentan la actividad antibacteriana y su espectro frente a bacterias grampositivas, *Pseudomonas,* enterobacterias, etc.

Atendiendo a su estructura química se clasifican en diversos grupos. Existe otro tipo de clasificación, semejante a la utilizada con las cefalosporinas, que las subdivide en cuatro generaciones. En la tabla 65-1 se exponen integradas ambas clasificaciones.

2. Mecanismo de acción

Esencialmente, este grupo de sustancias quimioterapéuticas producen un efecto bactericida. Penetran en la bacteria

Tabla 65-1. Clasificación de las quinolonas

- **I. Primera generación**
  - 1. *Derivados de la naftiridina*
    - No fluoradas
      - Ácido nalidíxico
    - Fluoradas
      - Enoxacino
      - Tosufloxacino
  - 2. *Derivados de la cinolina*
    - Cinoxacino
  - 3. *Derivados de la piridopirimidina*
    - Ácido pipemídico o piperámico
    - Ácido piromídico
  - 4. *Derivados de la quinoleína*
    - No fluoradas
      - Ácido oxolínico
      - Acrosoxacino (rosoxacino)
      - Droxacino
      - Miloxacino
      - Tioxacino
    - Monofluorquinolonas
      - Flumequina
- **II. Segunda generación (derivados de la quinoleína)**
  - Monofluorquinolonas
    - Amifloxacino
    - Ciprofloxacino
    - Irloxacino o pirfloxacino
    - Levofloxacino
    - Norfloxacino
    - Ofloxacino
    - Pefloxacino
  - Difluorquinolonas
    - Difloxacino
    - Lomefloxacino
  - Trifluorquinolonas
    - Fleroxacino
    - Temafloxacino
- **III. Tercera generación (derivados de la quinoleína)**
  - Monofluorquinolonas
    - Gatifloxacino
    - Grepafloxacino
  - Difluorquinolonas
    - Esparfloxacino
  - Trifluorquinolonas
    - Tosufloxacino
- **IV. Cuarta generación (derivados de la quinoleína)**
  - Monofluorquinolonas
    - Clinafloxacino
    - Moxifloxacino

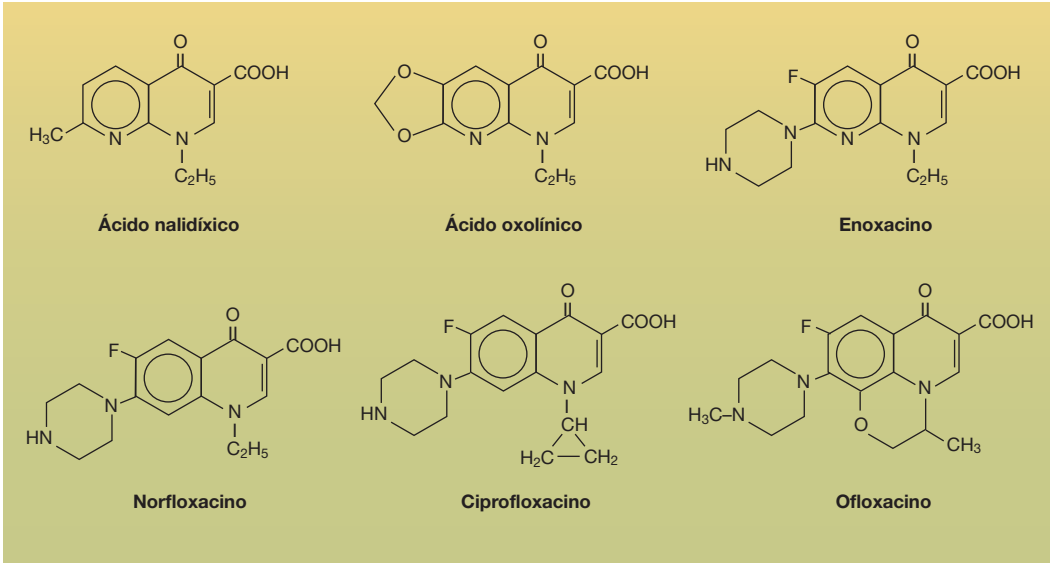


Figura 65-1. Estructura química de quinolonas.

a través de las porinas, no afectándoles la integridad de la pared celular. Una vez dentro de la célula actúan inhibiendo una enzima que prepara el ácido desoxirribonucleico (ADN) para la transcripción, la ADN-girasa (por ello se denominan «inhibidores de la girasa»). Esta enzima está compuesta de cuatro subunidades (dos subunidades A y dos B) y es la responsable del enrollamiento de las bandas de ADN.

Las quinolonas actúan interfiriendo en la síntesis del ADN al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP y catalizada por la girasa; esta enzima es también responsable de otras actividades necesarias para la integridad del ADN, como son la unión y separación de las bandas que lo componen y la hidrólisis del ATP, que por lo tanto también serán alteradas.

Las quinolonas, además, a concentraciones mayores que las necesarias para inhibir la ADN-girasa pueden inhibir la topoisomerasa II, enzima cuya secuencia de aminoácidos presenta homología con la girasa y cuyo papel es también de gran importancia en la reacción de superenrollamiento del ADN. Recientemente se ha comprobado la acción del ácido oxolínico y el norfloxacino sobre la topoisomerasa IV de *E. coli*. La acción inhibidora sobre la topoisomerasa II de las células eucariotas, relacionada sobre todo con nuevos derivados, podría asociarse con una potencial actividad antitumoral (v. cap. 59).

Estos fármacos no modifican la estructura de los cromosomas humanos, ya que la topoisomerasa II de las células humanas está formada únicamente por dos subunidades en lugar de cuatro.

La acción bactericida se observa principalmente en el caso de las fluoroquinolonas, que además es bifásica: para cada quinolona existe una concentración bactericida máxima por encima de la cual la actividad disminuye, pero que vuelve a aumentarse si se incrementa más la concentración. Esta característica parece que se explica por el hecho de que con ciertas concentraciones la acción bacteriostática impide la síntesis de proteínas que participan en la acción bactericida.

También disminuye la actividad bactericida si previamente se ha inhibido la síntesis de proteínas en las bacterias; por ello, no es recomendable su utilización conjunta con sustancias que inhiban la síntesis proteica o el ácido ribonucleico (ARN) bacteriano (rifampicina y cloranfenicol), ya que puede reducirse de forma significativa la actividad bactericida *in vitro*. No obstante, *in vivo* la combinación de fluoroquinolonas y rifampicina es una de las pautas recomendadas en el tratamiento de algunas infecciones osteoarticulares.

Se ha relacionado la eficacia de las fluoroquinolonas con la consecución de un cociente área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria (AUC/CMI) superior a 100. Este hecho ha tenido como consecuencia que se haya propuesto un incremento de las dosis y/o acortamiento del intervalo de administración, cuando se administra en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) se sitúa próxima al punto de corte de 1 mg/L.

3. Actividad antibacteriana

Presentan un espectro antibacteriano dirigido principalmente contra las bacterias gramnegativas, pero los nuevos compuestos 4-quinolónicos actúan también frente a bacterias grampositivas, algunos anaerobios y micobacterias.

Los primeros componentes de esta familia antimicrobiana, o quinolonas de primera generación, tenían un espectro que incluía sólo a los bacilos gramnegativos pertenecientes al grupo de las enterobacterias. Las modernas 4-fluoroquinolonas tienen un espectro más amplio: *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Neisseria,* varios *Staphyloco-*

ccus (incluyendo cepas productoras de β-lactamasas), *Streptococcus, Acinetobacter, Gardnerella vaginalis, Legionella, Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes, Chlamydia* y *Mycoplasma* (tabla 65-2).

El ciprofloxacino tiene una actividad moderada sobre *Streptococcus pneumoniae,* en contraste con la nuevas quinolonas, de tercera o cuarta generación, como son el levofloxacino, trovafloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino o clinafloxacino, cuya actividad es mucho mayor.

Las fluoroquinolonas son también activas sobre micobacterias. El ciprofloxacino, el ofloxacino y el esparfloxacino son activos sobre *Mycobacterium tuberculosis, M. fortuitum, M. kansaii* y algunas cepas de *M. chelonae;* en general su actividad es reducida sobre *M. avium-intracellulare* (v. cap. 66). La duración del efecto postantibiótico para las quinolonas varía entre 1 y 2 h, aumentando con el incremento de la concentración plasmática y el tiempo de exposición a estos antibióticos.

4. Resistencia bacteriana

Las resistencias que presentan las bacterias frente a este grupo de sustancias quimioterapéuticas son cruzadas entre las de la primera generación y parece serlo también entre las fluoroquinolonas entre sí. Pero no parece que exista resistencia cruzada entre ambos grupos ni con otros agentes quimioterapéuticos y antibióticos.

Las quinolonas de primera generación presentan resistencias de tipo cromosómico que se deben a impermeabilidad o a mutación de la enzima sobre la que actúan. Existe resistencia cruzada entre los ácidos nalidíxico, oxolínico y piromídico, aunque muchas cepas continúan siendo sensibles al pipemídico por no afectar a este último la impermeabilidad a los otros. En la práctica clínica se han observado resistencias en un solo escalón que al parecer se deben a la utilización de dosis insuficientes.

En las fluoroquinolonas, las resistencias por plásmidos son infrecuentes. Las más importantes clínicamente son de tipo cromosómico, debidas a modificación enzimática de la subunidad A de la girasa o a la impermeabilidad probablemente originada por modificarse los lipopolisacáridos de la pared celular de la bacteria, con lo que se alterarían las porinas e impedirían la entrada en la bacteria del fármaco quimioterapéutico. Las resistencias por alteraciones de la permeabilidad son más frecuentes en el caso de *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas.*

Con la comercialización y el uso probablemente abusivo de las modernas fluoroquinolonas se ha observado un notable incremento de las resistencias, especialmente en bacilos gramnegativos. Esta situación obliga a considerar de forma muy rigurosa las indicaciones de estos fármacos quimioterapéuticos.

5. Características farmacocinéticas

Las quinolonas de primera generación se caracterizan por presentar todas ellas buena absorción tras su administración oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 80% (tabla 65-3). También las fluoroquinolonas se absorben bien por vía oral, alcanzando su $t_{máx}$ al cabo de 1-3 h; pero existen diferencias entre ellas con respecto a su velocidad de absorción y al porcentaje de dosis absorbida (tabla 65-3). Aunque la presencia de alimentos no reduce de forma significativa la absorción oral de las quinolonas en general, puede

Tabla 65-2. Sensibilidad comparada de los microorganismos más comunes a las diferentes quinolonas

Bacterias	Nalidíxico	Norfloxacino	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Gatifloxacino	Moxifloxacino
Cocos grampositivos						
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	0	±	±	++	++	++
Streptococcus pneumoniae	0	0	0	+	+	+
Bacilos gramnegativos						
Escherichia coli	±	+	++	++	++	++
Haemophilus influenzae	±	+	++	++	++	++
Klebsiella pneumoniae	±	+	++	++	++	++
Proteus spp.	±	++	++	++	++	++
Pseudomonas aeruginosa	0	±	++	±	±	±
Serratia spp.	0	+	+	±	—	—
Cocos gramnegativos						
Neisseria gonorrhoeae	±	+	+	+	+	+
Otros microorganismos						
Brucella spp.	0	0	+	++	—	—
Chlamydia spp.	0	0	±	+	+	+
Legionella pneumophila	±	±	+	++	++	++
Mycobacterium tuberculosis	0	±	++	++	—	—
Mycoplasma spp.	0	0	±	+	+	+

0: sin actividad; ±: actividad moderada; +: activo; ++: muy activo; —: sin información.

Tabla 65-3. Datos farmacocinéticos de las quinolonas

	Fracción de absorción (%)	Semivida (horas)	Unión a proteínas (%)	V_d (L/kg)	Eliminación	
					Orina (%)	Heces (%)
Ácido nalidíxico	80	1,5	80-90	0,3-0,4	80	5
Ciprofloxacino	60-85	3,5-4,5	19-43	2-3	40-60	15-20
Clinafloxacino	90	4-7	50		40-75	
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-72	18
Esparfloxacino	90	15-20	40	3,6	40	50-55
Fleroxacino	> 90	10	32	> 1	85	3
Gatifloxacino	96	7	20	1,5-2	63-84	5
Levofloxacino	100	6-8	24-38	1,1	80	—
Moxifloxacino	90	12-14	50	1,7-2,7	20	61
Norfloxacino	35-45	4	14	1,7-2	30-50	30
Ofloxacino	85-95	7	8-30	1,3-1,8	70-90	4
Pefloxacino	95	12	25	1,2-1,9	50-70	8-20

retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. La absorción oral de levofloxacino es prácticamente completa, por lo que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la administración oral son similares a las logradas tras la administración intravenosa. La absorción oral es interferida por las sales de aluminio o magnesio, por lo que deben administrarse en tiempos diferentes.

Las antiguas quinolonas alcanzan concentraciones plasmáticas insuficientes y de corta duración, por lo que no son eficaces para el tratamiento de infecciones sistémicas. Las concentraciones que alcanzan en tejidos y fluidos orgánicos son, excepto en el riñón y la orina, pequeñas e inferiores a las obtenidas en sangre.

El escaso porcentaje de unión a proteínas que presentan la mayoría de las fluoroquinolonas, el bajo grado de ionización y la elevada solubilidad en agua favorecen su transporte al territorio extravascular, alcanzando concentraciones incluso superiores a las plasmáticas en muchos tejidos (mucosa bronquial y gástrica, riñón, pulmón y líquido sinovial); la concentración que logran en esputo, piel, músculo, útero o saliva es superior al 50% de la plasmática, siendo sólo inferiores las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR), grasa y ojo. Probablemente como consecuencia de la concentración que las fluoroquinolonas alcanzan en macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, en los tejidos infectados estos antibióticos se encuentran en niveles que superan los plasmáticos y los de los mismos tejidos en condiciones normales.

Las fluoroquinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se eliminan por la leche, por lo que deben evitarse durante la lactancia.

Existen diferencias notables en el grado de metabolismo hepático que sufren las fluoroquinolonas: ofloxacino, levofloxacino y gatifloxacino son prácticamente eliminadas sin modificar por orina. Sin embargo, el pefloxacino y esparfloxacino son transformados en derivados con actividad antibacteriana reducida. El ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino, lomefloxacino y norfloxacino se eliminan parcialmente por metabolismo hepático y parcialmente por el riñón. En el hígado, la biotransformación ocurre por reacciones de oxidación en las que intervienen enzimas del sistema citocromo P450, o mediante reacciones de conjugación. Tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar pueden encontrarse en la orina y en la bilis; algunos sufren circulación enterohepática, y en las heces se detectan concentraciones elevadas.

El aclaramiento renal del norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino y lomefloxacino ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. El 15% aproximadamente de la dosis de ciprofloxacino administrada por vía intravenosa se elimina por secreción transintestinal.

La semivida de eliminación varía: para las fluoroquinolonas oscila entre 4 y 14 h; para el ciprofloxacino, el ofloxacino, el norfloxacino y el enoxacino es de 5-7 h, mientras que para el pefloxacino, grepafloxacino, trovafloxacino y moxifloxacino alcanza unas 12 h aproximadamente. Las fluoroquinolonas son poco dializables. La insuficiencia renal prolonga la semivida de eliminación, y en ocasiones es necesario reducir la dosis o ampliar el intervalo de administración (tabla 65-4).

Las importantes diferencias existentes en los mecanismos de excreción utilizados por las diferentes quinolonas explican el hecho de que no se pueda generalizar al tratar de la potencial modificación de las dosis en la insuficiencia renal. Se requiere una reducción de la dosis habitual a la mitad o duplicar el intervalo entre dosis, cuando ClCr es inferior a 50 mL/min para ofloxacino y levofloxacino; norfloxacino, ciprofloxacino, gatifloxaxino, enoxacino y lomefloxacino sólo necesitan modificación de la dosis en los pacientes con ClCr inferior a 30 mL/min y no requieren modificación ácido nalidíxico, moxifloxacino, grepafloxacino y pefloxacino. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal reducen poco la concentración plasmática de las quinolonas (máximo: 28% para pefloxacino).

6. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia general de efectos adversos es baja (8-10%) y en su mayoría de carácter leve. Todas las quinolonas pue-

den originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucocitopenia, eosinofilia o trombocitopenia. Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de depresión medular. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) pueden producir hemólisis y anemia. Las quinolonas pueden producir alteraciones de la función hepática, fundamentalmente en forma de incremento asintomático de las transaminasas. De forma excepcional se han descrito alteraciones más graves; la mayor incidencia se ha observado con el grepafloxacino.

Las fluoroquinolonas se han asociado con prolongación del espacio QTc del electrocardiograma, un efecto dependiente de la dosis; esto se vio especialmente con el esparfloxacino y grepafloxacino.

A nivel renal pueden originar aumento de la creatinina sérica. Las fluoroquinolonas, además, pueden producir cristaluria, sobre todo en orina alcalina. Se han observado algunas alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, reacciones maníacas o psicóticas, insomnio y parestesias (principalmente en personas predispuestas). Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de hipertensión intracraneal en niños pequeños. También pueden provocar reacciones alérgicas, como prurito y urticaria. Se han asociado reacciones de fotosensibilidad con los fármacos que presentan un halógeno en posición 8; la incidencia más elevada se ha observado con lomefloxacino y esparfloxacino. Se han observado asimismo alteraciones visuales, más frecuentes con el ácido nalidíxico, que en ocasiones puede producir visión borrosa, diplopía, fotofobia y anomalías en la percepción del color o de la acomodación.

En animales de laboratorio se ha puesto de manifiesto su acumulación en el cartílago articular. Se han descrito algunos casos de artropatía al parecer relacionada con la administración de alguna quinolona, hecho que podría confirmar la toxicidad articular observada en animales. También se han descrito cuadros de tendinitis, con mayor frecuencia en el tendón de Aquiles.

Por lo tanto, su uso debe evitarse en las siguientes situaciones: en niños y adolescentes por encontrarse en período de crecimiento, en el embarazo (principalmente, durante el primer trimestre y último mes), insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, ancianos y pacientes con lesiones en el sistema nervioso central (SNC) (por estar más predispuestos a presentar alteraciones neurológicas) y, por último, en pacientes con antecedentes de sensibilización.

Interacciones. Se han descrito numerosas interacciones entre quinolonas y otros fármacos (tabla 65-5), existiendo diferencias significativas entre los diferentes derivados: *a)* el enoxacino, el ciprofloxacino y el pefloxacino reducen el aclaramiento de teofilina entre el 20 y el 50%, aumentando en consecuencia sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad; sin embargo, el norfloxacino, el ofloxacino y el ácido nalidíxico no producen este efecto; *b)* el enoxacino reduce también

Tabla 65-4. Dosificación y principales indicaciones de las quinolonas

Quinolonas	Dosis	Insuficiencia renal		
		Leve	Moderada	Grave
Ácido nalidíxico	1 g/6 h oral	—	—	No usar
Ácido oxolínico	750 mg/12 h oral			
Ácido pipemídico	400 mg/12 h			
Ácido piromídico	1,5-3 g/día en 3-4 tomas			
Acrosoxacino	Gonococia 300 mg oral dosis única (en ayunas) Chancro blanco 150 mg/12 h × 3 días			
Cinoxacino	500 mg/12 h	250 mg/8 h	250 mg/12 h	250 mg/24 h
Ciprofloxacino	250-750 mg/12 h oral 200-300 mg/12 h IV	—	—	250-750 mg/24 h
Esparfloxacino	200-400 mg/24 h	—	—	200 mg/48 h
Gatifloxacino	200-400 mg/24 h oral	—	200 mg/24 h	200 mg/24 h
Fleroxacino	200-400 mg/24 h	—	—	—
Levofloxacino	500 mg/24 h oral, IV	250 mg/24 h	125 mg/24 h	125 mg/48 h
Lomefloxacino	400 mg/12-24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/48 h	1/2 DN[a]/72 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h oral	—	—	—
Norfloxacino	400 mg/12 h	—	—	400 mg/24 h
Ofloxacino	100-300 mg/12 h o 400 mg/día oral 400 mg/12 h oral	DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/4 DN[a]/24 h
Pefloxacino[b]	400 mg/8-12 h oral, IV	—	—	—

IV: vía intravenosa.
[a] DN: dosis normal.
[b] Es preciso ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática.

Tabla 65-5. Interacciones más importantes de las quinolonas

Primer fármaco	Segundo fármaco	Efecto
Ácidos nalidíxico, oxolínico, pipemídico y piromídico	Alcalinos	Incrementan las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas
Ácido nalidíxico	Anticoagulantes (warfarina)	Incremento de la warfarina libre Mayor efecto anticoagulante
Quinolonas orales	Hidróxido de aluminio o magnesio, sucralfato	Disminuye la absorción de quinolonas
	Metoclopramida	↑ Motilidad intestinal, ↓ tiempo de vaciado del estómago, ↑ $t_{máx}$
	Probenecida	↓ Excreción, ↑ semivida
Ácido pipemídico Enoxacino Ciprofloxacino	Teofilina Cafeína	↓ Aclaramiento teofilina, ↑ semivida

el aclaramiento de cafeína, warfarina y antipirina, y *c)* aunque no se dispone de datos concluyentes sobre la interacción ciclosporina-fluoroquinolonas, se ha descrito un aumento en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina tras la administración simultánea de ciprofloxacino.

El incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede explicarse por una inhibición de tipo competitivo producida por un metabolito formado, 4-oxoquinolona, sobre el sistema citocromo P450 en el hígado.

Además, los antiácidos que contienen sales de magnesio y aluminio y el sucralfato reducen la absorción de quinolonas; probablemente, los antagonistas H_2 producen un efecto similar.

Se ha descrito un incremento de alteraciones del SNC, sobre todo de convulsiones, al asociar alguna quinolona con foscarnet o con algún antiinflamatorio no esteroideo (AINE), sobre todo con fenbufeno. La asociación con antiarrítmicos del tipo procainamida o amiodarona puede desencadenar arritmias tipo *torsades de pointes*.

7. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación de las quinolonas y su modificación por insuficiencia renal se resumen en la tabla 65-4.

7.1. Quinolonas de primera generación

Estas quinolonas, dadas sus características farmacológicas, están indicadas únicamente en el tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario producidas por gérmenes sensibles. Los ácidos nalidíxico y pipemídico pueden utilizarse también para el tratamiento de infecciones intestinales (disentería bacilar, salmonelosis y enterocolitis por *Escherichia coli*) o para erradicar portadores. Mención aparte merece el acrosoxacino, cuya indicación se dirige al tratamiento de infecciones por gonococo y *Haemophilus ducreyi*.

7.2. Fluoroquinolonas

El norfloxacino se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias, pero sus aplicaciones se amplían a infecciones intestinales (disentería bacilar y salmonelosis), infecciones biliares, profilaxis de la diarrea de los viajeros y descontaminación intestinal en inmunodeprimidos.

El resto de las fluoroquinolonas, gracias a su amplio espectro antibacteriano, gran difusión tisular (concentraciones elevadas en tejidos pulmonares, bronquial, óseo, etc.), semivida prolongada, buena absorción oral y resistencia no cruzada con otros antibióticos, pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio número de enfermedades infecciosas, preferentemente en pacientes hospitalizados. Sus indicaciones más importantes son las siguientes:

a) Infecciones urinarias. Constituyen una de las principales indicaciones de este grupo de antibióticos, pero es necesario considerar diferentes tipos de enfermedades:

α) Cistitis aguda no complicada. El uso de fluoroquinolonas debe evitarse, por existir otras alternativas válidas, para evitar el desarrollo de resistencias.

β) Pielonefritis aguda no complicada. Aunque también en este caso existen otras alternativas terapéuticas que pueden ser válidas (muchos β-lactámicos, excepcionalmente aminoglucósidos), las fluoroquinolonas pueden ser utilizadas, sobre todo si el paciente tolera la vía oral y no existe ninguna contraindicación.

γ) Infecciones urinarias complicadas. Constituyen una indicación para la administración de fluoroquinolonas siempre que el microorganismo responsable sea sensible o se produzca una buena evolución clínica después de haber iniciado el tratamiento; en este caso puede ser necesario recurrir a asociaciones de antibióticos.

∂) Uretritis. A pesar de la creciente disminución en la sensibilidad del gonococo a las fluoroquinolonas, la uretritis gonocócica suele evolucionar favorablemente tras una dosis única de cualquiera de los derivados (ofloxacino, p. ej., que presenta además una actividad similar a doxiciclina sobre clamidias).

ε) Prostatitis. La dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de antibiótico en próstata y la mayor facilidad con que las fluoroquinolonas difunden, obligan a considerar este grupo de antibióticos en el tratamiento de la prostatitis.

b) Infecciones respiratorias *(H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, P. aeruginosa),* sobre todo las producidas por bacilos gramnegativos o por

microorganismos multirresistentes. Las quinolonas de tercera y cuarta generación son una alternativa en el tratamiento de procesos de vías respiratorias producidas por *S. pneumoniae*. Son especialmente útiles para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística e infecciones recurrentes en los que los principales responsables sean bacilos gramnegativos. Asimismo, el ciprofloxacino y el ofloxacino podrían ser útiles para el tratamiento de infecciones producidas por *Legionella*. En neumonías no espirativas, por bacterias aerobias gramnegativas, es muy útil el ciprofloxacino.

c) Infecciones gastrointestinales, incluyendo las causadas por *Salmonella, Shigella, E. coli* y *Campylobacter*.

d) Infecciones osteoarticulares. Gracias a su excelente penetración en el hueso se han utilizado con éxito en el tratamiento de osteomielitis crónica producidas principalmente por bacterias gramnegativas.

e) Infecciones ginecológicas (anexitis, endometritis y salpingitis); en estos casos deben asociarse a metronidazol dada su poca actividad frente a anaerobios, sobre todo *Bacteroides fragilis*.

f) Otras infecciones: piel y tejidos blandos, biliares, septicemias, otorrinolaringológicas, etcétera.

g) Profilaxis: en *inmunodeprimidos,* por su amplio espectro de actividad bacteriana, aunque con frecuencia se requiere la asociación con otros antibióticos (glucopéptidos fundamentalmente). En la *meningitis meningocócica,* en pacientes mayores de 14 años, en la que ha demostrado una eficacia similar a rifampicina, tras la administración de una sola dosis de 750 mg.

En todo caso, la gran eficacia de estos fármacos y la comodidad que proporciona su uso oral no deben permitir que su prescripción se extienda a cualquier tipo de enfermedad infecciosa bacteriana, más aún cuando algunas bacterias han mostrado gran facilidad para desarrollar de forma rápida mecanismos de resistencia. Las modernas fluoroquinolonas son demasiado imprescindibles para algunos pacientes como para permitir que su uso incorrecto pueda incidir de forma negativa en su actividad.

Como norma general, y quizá con la excepción de las infecciones del tracto urinario, estos fármacos deberían restringirse a aquellas situaciones en las que: *a)* la bacteria presente multirresistencia; *b)* la infección se localice en tejidos poco asequibles a otros fármacos, o *c)* existan contraindicaciones para utilizar otros antibacterianos. Sólo mediante el seguimiento de este tipo de criterios será posible continuar incluyendo estos fármacos quimioterapéuticos, a lo largo del tiempo, entre los antibacterianos de amplio espectro.

II. SULFAMIDAS

Son sustancias quimioterapéuticas sintéticas derivadas de la para-aminobenceno-sulfonamida (sulfanilamida), caracterizadas por un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2) (fig. 65-2). Para mantener la actividad antibacteriana es esencial que el grupo amino en posición 4 quede libre. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no alteran la actividad bacteriostática sino que modifican las propiedades farmacocinéticas. Del gran número de sulfamidas existente, sólo unas pocas son utilizadas hoy en la práctica médica. Es frecuente clasificarlas según sus características farmacocinéticas, las cuales condicionan en gran medida su uso (tabla 65-6).

1. Mecanismo de acción

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pteridina para formar el ácido tetrahidropteroico; presentan gran afinidad por la tetrahidropteroico-sintetasa. La sulfamida puede ser incorporada al dihidropteroato (fig. 65-3). La presencia de PABA o timidina (producto final de síntesis que requiere ácido fólico) reduce la actividad antibacteriana, puesto que la acción inhibidora es competitiva. El resultado último de esta alteración de la síntesis de ácido fólico es una disminución de nucleótidos, con inhibición del crecimiento bacteriano.

Se cree que también actúan inactivando otras enzimas, como deshidrogenasa o carboxilasa, produciendo una inhibición del metabolismo intermediario bacteriano.

2. Actividad antibacteriana

En términos generales, las sulfamidas son activas frente a un amplio espectro de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, así como frente a *Chlamydia, Plasmodium, Toxoplasma, Mycobacterium leprae, Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Existe una gran variedad en la sensibilidad según las cepas y el grado de resistencia que hayan podido desarrollar, lo cual se mani-

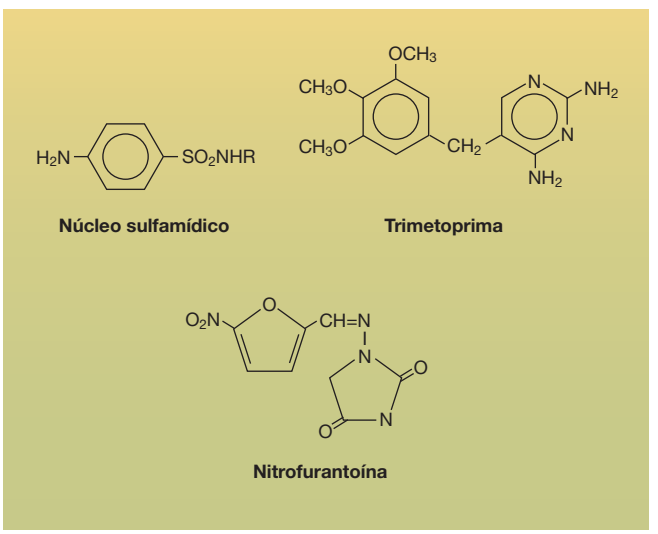


Figura 65-2. Estructura química del radical sulfamídico, trimetoprima y nitrofurantoína.

Tabla 65-6. Clasificación de las sulfamidas y su dosificación

1. De eliminación rápida (semivida: < 4-7 h)	
Sulfametazina (sulfadimidina)	Como trisulfapirimidinas (junto con sulfamerazina y sulfadiazina): inicial, 3-4 g; después, 1 g cada 6 h
Sulfisoxazol	Inicial, 2-4 g; después, 4-8 g/día en 4-6 dosis Niños > 2 años: inicial, 25 mg/kg; después, 150 mg/kg/día en 6 dosis
2. De eliminación media (semivida: 11-24 h)	
Sulfadiazina	Véase sulfametazina
Sulfamerazina	Véase sulfametazina
Sulfametoxazol	Inicial, 2 g; después, 1 g cada 8-12 h Niños: inicial, 50-60 mg/kg; después, 25-30 mg/kg cada 12 h
3. De eliminación lenta (semivida: > 60 h)	
Sulfadoxina	Véase su dosificación en tratamiento de malaria
4. De acción intestinal, poco absorbibles	
Ftalilsulfatiazol	
Sulfasalazina (salazopirina) sulfapiridina + 5-aminosalicílico	Véase capítulo 45
5. De uso tópico	
Sulfacetamida	
Sulfadiazina argéntica	
Sulfamilón (acetato de mafénido, en quemaduras)	

fiesta en forma de intervalos de CMI muy amplios. Los microorganismos más sensibles son *Chlamydia trachomatis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* y *Nocardia.* Las CMI se expresan en la tabla 65-7.

3. Resistencia antimicrobiana

La resistencia a las sulfamidas se presenta con cierta facilidad. De hecho, se observan entre el 20 y el 40% de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Neisseria meningitidis, Pseudomonas* spp., *Neisseria gonorrhoeae, Shigella* y *Streptococcus.* Cabe destacar el meningococo con más del 80% de cepas resistentes.

Los microorganismos desarrollan resistencias por diferentes mecanismos: *a)* mutaciones cromosómicas espontáneas, o *b)* transferencia de plásmidos (factor R). En el primer caso resulta una superproducción de PABA *(Staphylococcus aureus* y *N. gonorrhoeae)* o un cambio estructural de la tetrahidropteroico sintetasa, reduciendo su afinidad por las sulfamidas *(E. coli).* Las resistencias por factores R son más frecuentes que las anteriores, sobre todo las que se deben a una disminución de la permeabilidad celular a las sulfamidas y a la producción de enzimas resistentes a la acción de estos fármacos. Muchas veces ocurren simultáneamente varios de estos mecanismos. La resistencia no es cruzada con otros fármacos antiinfecciosos, aunque sí entre las diferentes sulfamidas.

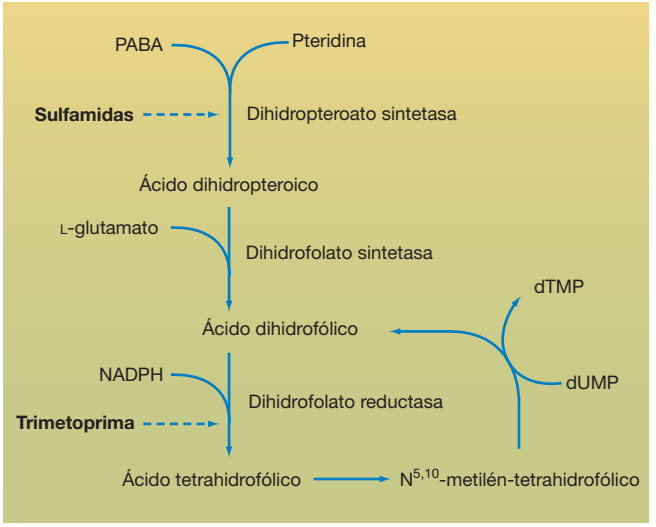


Figura 65-3. Mecanismo de la acción antibacteriana de las sulfamidas y la trimetoprima. PABA: ácido para-aminobenzoico.

4. Características farmacocinéticas

La mayoría de las sulfamidas se absorben rápidamente en el tubo digestivo (estómago e intestino, sobre todo delgado) en forma no ionizada, salvo aquellas que presentan grupos asociados a N_1. La fracción de absorción oscila entre el 70 y el 90%. Por otras vías (rectal, piel o mucosas), la absorción es reducida, aunque se detectan niveles en sangre con la administración tópica cutánea. Tras la administración oral se alcanzan concentraciones máximas en sangre al cabo de 24 h, con valores de 50-150 mg/L.

En general, las sulfamidas se distribuyen bien a todos los tejidos y líquidos, incluyendo LCR, sinovial, pleural y peritoneal, alcanzando el 30-80% de las concentraciones plasmáticas. Atraviesan la barrera placentaria con niveles detectables en sangre fetal y líquido amniótico. Se detectan pequeñas cantidades en bilis, secreción prostática, saliva, sudor, lágrimas y leche. La penetración meníngea aumenta al hacerlo la permeabilidad capilar en situaciones de inflamación. Penetran mejor las sulfamidas de semivida corta, sobre todo la sulfadiazina. Las sulfamidas retardadas se concentran selectivamente en el hígado y son excretadas por la bilis, sufriendo circulación enterohepática. La salazopirina posee un importante tropismo por el tejido conjuntivo de la submucosa intestinal.

La unión a proteínas es muy variable, desde el 22% para el sulfatiazol hasta el 98% para la sulfadoxina, siendo generalmente menor en las sulfamidas de semivida corta. Sufren metabolización hepática mediante N-acetilación, glucuronidación e hidroxilación; tanto el fármaco activo como sus metabolitos se eliminan por orina. La acetilación transforma la sulfamida en un compuesto más tóxico e inactivo; la glucuronidación también la inactiva, pero reduce su toxicidad por su mayor solubilidad.

En algunos casos, la eliminación renal del fármaco original se realiza mediante secreción tubular activa (sulfatiazol y sulfametizol), en otros casos por filtración glomerular seguida de reabsorción tubular (sulfametoxazol, sulfadiazina y sulfamerazina) y en otros por secreción tubular y reabsorción (sulfisomidina y sulfafurazol). El metabolito acetilado se elimina sobre todo por secreción tubular. La reabsorción tu-

Tabla 65-7. Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol in vitro: intervalos de concentración mínima inhibitoria (CMI) (µg/mL)

Microorganismo	Sulfametoxazol	Trimetoprima	Trimetoprima/sulfametoxazol (µg/mL: 1/20)
Grampositivos			
Staphylococcus aureus	8-64	0,15-2	0,04-1,6
Streptococcus pneumoniae	4-128	0,004-5	0,05-1,5
Streptococcus pyogenes	0,5-16	0,02-1	0,015-0,4
Enterococcus faecalis	25-250	0,15-0,5	0,015-0,4
Corynebacterium diphtheriae	25-75	0,15-0,5	0,015-0,4
Listeria monocytogenes	3-75	0,05-1,5	0,015-0,15
Bacillus anthracis	12-100		
Clostridium perfringens		2-50	
Propionibacterium acnes		0,07	
Gramnegativos			
Escherichia coli	4-64	0,01 a > 5	0,005 a > 5
Klebsiella spp.	8-128	0,15-0,5	0,05-3,1
Proteus mirabilis	8-128	0,15-1,5	0,05-0,15
Serratia marcescens	25 a > 1.000	0,8-50	0,4-50
Salmonella sp.	16-128	0,01-0,4	0,05-0,15
Shigella sp.	2-32	0,04-0,8	0,02-0,5
Haemophilus influenzae	1-16	0,1-12,5	0,04-50
Neisseria gonorrhoeae	4-32	0,2-128	0,15-3,1
Neisseria meningitidis	0,25 a > 100	3,1-50	0,01-1,6
Pseudomonas aeruginosa	> 100-200	50-1.000	3,1-100
Citrobacter freundii		0,2	
Vibrio cholerae		0,2	
Otros			
Nocardia asteroides	2-16	3-100	1,5
Chlamydia trachomatis	0,1	20	—
Burkholderia cepacia		1-2	—
Stenotrophomonas maltophilia		> 32	> 32
Bacteroides fragilis		> 4	—

bular está influida por el pH de la orina, el pKa del fármaco y el flujo urinario. Al alcalinizar la orina, se bloquea la reabsorción, favoreciendo así la eliminación de las sulfamidas cuyo aclaramiento depende de este mecanismo. La solubilidad en orina de las diferentes sulfamidas y sus metabolitos varía mucho de un producto a otro, determinando el riesgo de precipitación y aparición de cristaluria.

La semivida de eliminación depende directamente de la liposolubilidad y del pKa, y es independiente del grado de unión a proteínas. En la insuficiencia renal se reduce el aclaramiento, por lo que debe ajustarse la posología. El metabolito acetilado se acumula y puede llegar a alcanzar niveles tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad de las sulfamidas aparece en el 5% de los casos; a veces, con carácter grave, sobre todo la producida por mecanismos de hipersensibilidad. Por ello se desaconseja utilizar las sulfamidas de acción prolongada.

Las reacciones más frecuentes son las gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. En piel y mucosas se producen reacciones de hipersensibilidad; las más frecuentes (1-3%) son las erupciones maculopapulares pruriginosas acompañadas de fiebre, que aparecen a los 59 días de iniciado el tratamiento. Con menor frecuencia se observan dermatitis exfoliativa, necrólisis tóxica epidérmica, eritema nudoso y eritema multiforme, incluso en su forma más grave: síndrome de Stevens-Johnson; es más frecuente en niños, en los que causa una mortalidad del 25% de los casos. Se pueden producir también estomatitis, vaginitis, conjuntivitis o fotosensibilidad. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, lupus eritematoso sistémico o poliarteritis nodosa. No es obligada la hipersensibilidad cruzada entre sulfamidas, aunque hay personas que son alérgicas a todas. Puede haber alergia cruzada con diuréticos sulfamídicos, antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, novocaína y aquellas sustancias que presentan un grupo amino en posición *para* en el anillo bencénico.

Las alteraciones hematológicas incluyen cuadros de anemia hemolítica, a veces en relación con déficit de G-6-PD, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. La anemia aplásica es rara y aparece sobre todo en tratamientos de larga duración (más de 3 semanas) y con sulfamidas de semivida larga. Entre los trastornos neurológicos que producen destacan: cefalea, letargia, mareo, depresión psíquica, ataxia, vértigo, acufenos, neuritis, reacciones psicóticas, convulsiones, mioclonías, alucinaciones o insomnio.

Los componentes menos solubles de esta familia de sustancias quimioterapéuticas (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfapiridina) provocan con frecuencia cristaluria y depósito de cristales en vías urinarias, con bloqueo tubular agudo con las sulfamidas más modernas estas reacciones son menos frecuentes.

Se puede observar, asimismo, alteración hepática con necrosis focal o difusa (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, etc.). Pueden producir pigmentación marrón de la orina, que es conveniente poner en conocimiento del paciente.

Debe evitarse su administración en los últimos meses del embarazo porque compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, produciendo hiperbilirrubinemia en el feto con riesgo de kernicterus. Asimismo, deben evitarse en los primeros meses de la vida. En animales de experimentación se han descrito embriopatías en casos de tratamiento con sulfamidas de larga duración, aunque no se han observado en el hombre.

Interacciones. Pueden desplazar a la warfarina, el metotrexato y los antidiabéticos orales de su unión a proteínas, aumentando así su fracción libre. Potencian la acción de diuréticos tiazídicos, fenitoína y agentes uricosúricos. Las sulfamidas pueden ser desplazadas por indometacina, fenilbutazona, salicilatos, probenecida y sulfinpirazona. La actividad de las sulfamidas puede disminuir al competir por el sitio de acción con procaína y otros anestésicos locales derivados del PABA. No deben asociarse a metenamina porque precipitan en vías urinarias. Aunque son bacteriostáticos, no interfieren con la penicilina. Presentan sinergia con polimixina y trimetoprima.

6. Aplicaciones terapéuticas

Su uso empezó a decaer al aparecer los antibióticos, a pesar de la comodidad de su empleo, su bajo coste y su relativa inocuidad. Se mantiene su uso en algunas infecciones, sobre todo en asociación fija con trimetoprima (cotrimoxazol) que se estudia más adelante.

Como monoterapia se utilizan en infecciones urinarias, conjuntivitis y sinusitis producidas por gérmenes sensibles. Son de elección en el tratamiento de nocardiosis a dosis altas (6-8 g/día durante 4-6 meses o más). Aunque no son los fármacos de elección, se pueden utilizar también en infecciones producidas por *Chlamydia, H. influenzae,* der-

matitis herpetiforme y en asociación con otros fármacos en infecciones por protozoos *Plasmodium, Toxoplasma* y *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

La vía de elección es la oral; por vía intravenosa producen con frecuencia flebitis y por vía intramuscular irritación local importante. También pueden aplicarse localmente en piel y mucosas, tres o cuatro veces al día en la zona afectada. Las pautas de administración y dosis se recogen en la tabla 65-6.

Están contraindicadas en casos de hipersensibilidad a las sulfamidas, fracaso renal, insuficiencia hepática, último trimestre del embarazo, neonatos, prematuros, déficit de G-6-PD y hemoglobinopatías.

La sulfasalazina se usa en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 44). El mafénido y la sulfadiazina argéntica se usan tópicamente en quemaduras (v. cap. 69).

III. TRIMETOPRIMA

Es una 2,4-diaminopirimidina (fig. 65-2), antimetabolito de la síntesis de ácido fólico. Inicialmente se usó a dosis tóxicas, pero después se observó que, asociada a una sulfamida, producía efectos sinérgicos. Desde entonces se emplea preferentemente en combinación fija con el sulfametoxazol (cotrimoxazol) y, en algunos países, con sulfadiazina (cotrimazina) y sulfamoxol (cotrifanol).

1. Mecanismo de acción

Inhibe la dihidrofolato reductasa de bacterias y protozoos, con una sensibilidad 50.000-100.000 veces superior que la enzima de células humanas. De este modo interfiere en la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato (fig. 65-3) y, secundariamente, en la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas.

2. Actividad antibacteriana

Es un fármaco bacteriostático. *In vitro* es activo frente a la mayoría de bacterias: cocos grampositivos *(Staphylococcus, S. pyogenes, Streptococcus viridans, S. pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae)* y bacilos gramnegativos (incluyendo *B. cepacia* y *S. maltophilia*), excepto *P. aeruginosa* y *Bacteroides* sp. La mayoría de los anaerobios, *Treponema pallidum, M. tuberculosis* y *Mycoplasma* sp. son resistentes (tabla 65-7).

Las resistencias bacterianas a trimetoprima se deben a cambios en la permeabilidad celular, a una disminución de la capacidad de fijación fármaco-bacteria o a una superproducción o alteración de la enzima dihidrofalato reductasa. La alteración enzimática está codificada por un plásmido (factor R), mientras que los restantes mecanismos se deben a mutaciones cromosómicas.

El mecanismo más importante por su repercusión clínica es el debido a la existencia del plásmido.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe rápidamente de forma casi completa por vía oral (85-90%) (tabla 65-8). La $C_{máx}$ se alcanza 1-4 h después de su administración; es aproximadamente de 1 µg/mL a la dosis de 100 mg y entre 2-4 µg/mL con 160 mg. Puede administrarse en infusión intravenosa, alcanzándose la $C_{máx}$ 1 h después con una concentración de 3,4 µg/mL a la dosis de 160 mg. La distribución tisular es amplia, alcanzando niveles superiores a los sanguíneos en riñón, orina, pulmón, esputo, saliva, leche, hígado, bilis, próstata, secreción prostática y vaginal. Atraviesa la barrera placentaria. En el LCR alcanza el 40-50% de las concentraciones sanguíneas. La semivida de eliminación es de 9-11 h aumentando en caso de insuficiencia renal. Estudios farmacocinéticos en niños sugieren la variación de la semivida dependiendo de la edad.

La trimetoprima es metabolizada en el hígado aproximadamente en el 20% de la dosis administrada, originando cin-

Tabla 65-8. Características farmacocinéticas de sulfamidas y trimetoprima

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	V_d (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{máx}$ (µg/L)	Cl_T (L/h)	Cl no renal/Cl_T	Cl_R (%)	Cl_R (mL/min)
Sulfadiazina	95	60	0,35	10	30-60	1,5	0,45	62	(14,1 ± 0,8)
Sulfadimidina (sulfametazina)	—	80	0,2	6	—	2	0,2	—	
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	96	85	0,35	7,7	40-50	1,8	0,5	50	
Sulfametoxazol	80-90	68	0,2	10-12	80-100	1,57	0,8	15-30	(2,41 ± 0,23)
Sulfapiridina	—	—	—	5/15[a]	—	—	0,95	—	
Sulfasalazina	10-15	> 95	< 1	10	—	—	0,9	—	
Sulfatiazol (sulfamoxol)		22	—	3-6	—	—	—	—	
Trimetoprima	85-90	45	1,3	9-11	1-4	4,5	0,45	80-90	(69,2 ± 6,1)

[a] Acetiladores rápidos/lentos.

co metabolitos: oxi, hidroxi, carbonilo y dos desmetilados. Todos, excepto el derivado hidroxi, mantienen actividad bacteriostática. Se excretan por orina y bilis. El 60-80% de la dosis de trimetoprima se elimina en orina de 24 h mediante filtración glomerular y secreción tubular. El componente de reabsorción depende del pH urinario, siendo bloqueado en condiciones de acidez. La concentración alcanzada en orina es 100 veces superior a la sérica; la mayor parte es trimetoprima original, el 8% en forma conjugada.

Una pequeña proporción se excreta por bilis, en cantidad suficiente para reducir o eliminar la flora fecal susceptible que interviene con frecuencia en el origen de las infecciones.

4. Reacciones adversas e interacciones

Es un fármaco que produce pocas reacciones adversas. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell y anafilaxia) e interferencia en la hemopoyesis (trombocitopenia, leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia megaloblástica y metahemoglobinemia) en pocas ocasiones, sobre todo en tratamientos prolongados y dosis altas.

Se han observado también otras alteraciones dermatológicas, como prurito, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular morbiliforme y pruriginoso que aparecen generalmente entre los días 7 y 14 de tratamiento y cuya frecuencia es del 3-7%. En cuanto al tracto gastrointestinal, pueden observarse molestias gástricas, náuseas, vómitos y glositis. Puede producir aumento de transaminasas y bilirrubina; con poca frecuencia, ictericia colestásica.

La trimetoprima puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína, aumentando su semivida en el 51%. Se ha observado sinergia con polimixina, rifampicina y metronidazol.

5. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por bacterias sensibles, a dosis de 100 mg cada 12 h o 200 mg una vez al día durante 10 días. Está contraindicada en personas con hipersensibilidad al fármaco y en caso de anemia megaloblástica debida a déficit de folato. Es recomendable evitarla durante el embarazo y en los primeros meses de vida.

Su administración debe ser controlada en caso de insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es de 15-50 mL/min, la dosis debe reducirse a 50 mg cada 12 h.

IV. COTRIMOXAZOL

Es la combinación fija de sulfametoxazol con trimetoprima en proporción 5:1, con la que se alcanza en sangre una relación 20:1 que *in vitro* es la más eficaz.

1. Mecanismo de acción y espectro

Los dos componentes bloquean la síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes (fig. 65-3), según se ha explicado. Este bloqueo secuencial de una cascada de síntesis representa una acción potenciadora de la de cada componente, hecho demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. En la tabla 65-7 se indica la reducción conseguida sobre la CMI *in vitro* por la combinación de sulfametoxazol y trimetoprima.

En la práctica mantienen el espectro propio de cada uno de los componentes, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos pueden comportarse como bactericidas. La sinergia es máxima cuando un germen es susceptible a ambos productos, pero también se observa cuando es resistente al sulfametoxazol. Es esencial la sensibilidad a la trimetoprima. Son sensibles al cotrimoxazol el 95% de los gérmenes susceptibles a ambos componentes, el 60% de los resistentes a sulfametoxazol y el 45% de los resistentes a trimetoprima.

La combinación es activa sobre *S. aureus, S. pyogenes, S. pneumoniae, E. coli, Proteus mirabilis, Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Citrobacter, B. cepacia, Pseudomonas pseudomallei, H. influenzae, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica* y *N. gonorrhoeae*. Son moderamente sensibles *Proteus* indolpositivos, *Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Providencia, Brucella, Gardnerella* y *Bacillus*. También son sensibles *Nocardia, Chlamydia trachomatis* y *Pneumocystis carinii*. La resistencia a cotrimoxazol es menos frecuente y se desarrolla más lentamente que a cualquiera de sus componentes. Se debe fundamentalmente a un cambio en la permeabilidad de membrana de las bacterias.

2. Características farmacocinéticas

El cotrimoxazol puede administrarse por vía intravenosa u oral. Las características farmacocinéticas de ambos componentes son similares y no se alteran sustancialmente por su asociación. En la tabla 65-9 se exponen los parámetros farmacocinéticos de los componentes del cotrimoxazol y en la tabla 65-10 el ajuste posológico en caso de insuficiencia renal.

3. Reacciones adversas e interacciones

Incluye todas las expuestas para cada uno de sus componentes. Las más frecuentes son las gastrointestinales y las reacciones de hipersensibilidad que afectan la piel y las mucosas o la sangre. En pacientes con sida infectados con *P. carinii*, el cotrimoxazol ocasiona con mayor frecuencia que en el resto de la población (50-60%) erupción cutánea, pancitopenia, fiebre, aumento de las transaminasas y creatinina, sobre todo al cabo de 7-14 días de iniciado el tratamiento (v. cap. 7).

En ancianos en tratamiento con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de trombocitopenia con púrpura.

Tabla 65-9. Parámetros farmacocinéticos de cotrimoxazol y cotrifanol

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo hepático	Eliminación renal (%)		Semivida (h)
				Total	Libre	
Sulfametoxazol	80-90	70	Acetilación Glucuronidación	60	7-13	10-12
Sulfamoxol	—	22	Acetilación	—	—	3-6
Trimetoprima	85-90	45	Oxidación Hidroxilación	80	17-42	9-11

Tabla 65-10. Ajuste posológico de cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) y cotrifanol (trimetoprima/sulfisoxazol) en la insuficiencia renal (IR)

	Semivida en IR	Vía de eliminación	Intervalo de administración en IR según Cl_{Cr} (mL/min)			Método	Suplemento tras diálisis
			> 30	10-30	< 10		
Sulfametoxazol	20-50	H-R	12	18	24	↑ Intervalo	HD
Sulfisoxazol	6-12	R	6	8-12	12-24	↑ Intervalo	HD-P
Trimetoprima	20-49	H-R	12	18	24	↑ Intervalo	HD

H: hepática; HD: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; R: renal.

Puede desplazar a los anticoagulantes orales y al metotrexato de su unión a proteínas. El cotrimoxazol inhibe el metabolismo de la fenitoína, aumenta el de la ciclosporina A y puede potenciar su nefrotoxicidad.

4. Aplicaciones terapéuticas

El cotrimoxazol se utiliza en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto urinario, respiratorio, sinusitis, gastroenteritis e infecciones de cualquier otra localización producidas por bacterias sensibles

Es tratamiento de primera elección en las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia*, habitualmente de senbilidad reducida a otros antimicrobianos.

Entre las de mayor relevancia cabe destacar la neumonía por *Pneumocystis carinii*. El cotrimoxazol es el tratamiento de elección en estos pacientes; se utiliza a dosis de 20 mg/kg/día de trimetoprima y 100 mg/kg/día de sulfametoxazol en cuatro dosis al día durante 14-21 días, por vía oral o intravenosa. Como profilaxis se administran 5 mg/kg de trimetoprima y 25 mg/kg de sulfametoxazol al día. En el 70-80% de los pacientes se produce curación de la enfermedad. En el sida resulta menos tóxica la pentamidina. En el resto de los pacientes o cuando el diagnóstico no está del todo claro se prefiere el cotrimoxazol dada su tolerancia (menos efectos adversos y menos graves) y su mayor espectro de acción.

El cotrimoxazol se utiliza también en el tratamiento de infecciones urinarias agudas o crónicas producidas por gérmenes sensibles y en la profilaxis de infecciones recurrentes (40/200 mg, tres veces por semana). En cistitis agudas de mujeres no embarazadas puede ser útil una dosis única de 80/400 mg. Con frecuencia se usa en el tratamiento de prostatitis debido a su buena difusión. En las crónicas se pautan 160/800 mg cada 12 h durante 12 semanas.

Son susceptibles de ser tratadas con cotrimoxazol tanto las otitis medias agudas como la exacerbación de bronquitis crónica debidas a *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Entre las infecciones intestinales, la enteritis causada por *Shigella* o la «diarrea del viajero» por *E. coli* se tratan con cotrimoxazol, 160/800 mg cada 12 h durante 5 días. Se puede usar como profilaxis en enterocolitis en casos bien seleccionados. En la salmonelosis sistémica es una alternativa a otros tratamientos.

Puede estar indicado en infecciones gonocócicas orofaríngeas producidas por *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasas, a dosis de 560/2.800 mg, en dosis única diaria durante 5 días. Puede considerarse como tratamiento alternativo en infecciones por *Brucella, Nocardia, Legionella* y *Listeria*.

V. NITROFURANTOÍNA

Pertenece a la familia de compuestos nitrofuranos sintéticos (figura 65-2). Otros compuestos de la familia son la **furazolidina** (tratamiento de infecciones intestinales) y la **nitrofurazona** (aplicación tópica).

Actúa inhibiendo diversos sistemas enzimáticos bacterianos. En el interior de la bacteria, la nitrofurantoína se transforma en metabolitos inestables con capacidad de romper el ADN bacteriano. En las células humanas puede alterar diversas enzimas. La nitrofurantoína es

bacteriostática a bajas concentraciones (5-10 µg/mL) y bactericida a concentraciones más altas y pH ácido.

Se consideran sensibles las bacterias que responden a concentraciones de 32 µg/mL o inferiores de nitrofurantoína. Son muy sensibles *E. coli* (96%) y otras bacterias coliformes; menos sensibles *Klebsiella* sp. y *Enterobacter* (92%), y moderadamente resistentes *Proteus* y *Serratia. Proteus,* al hidrolizar la urea, alcaliniza la orina e inactiva la nitrofurantoína. *Pseudomonas* son resistentes. Este fármaco es activo también frente a cocos grampositivos *(Enterococcus faecalis, S. aureus, Staphylococcus saprophyticus).* Entre las bacterias sensibles se incluyen *Shigella, Salmonella, Corynebacterium* sp., *Neisseria* sp., *S. pyogenes* y *S. pneumoniae,* aunque esta susceptibilidad carezca de trascendencia.

La nitrofurantoína provoca resistencias con gran dificultad. Hay cepas de *E. coli* que se hacen resistentes al perder la reductasa que metaboliza la nitrofurantoína. No presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 90%; lo hace más rápidamente cuando se administra en forma de microcristales. La forma macrocristalina se introdujo para retardar la absorción y disminuir así el pico de concentración sérica máxima y, secundariamente, la incidencia e intensidad de náuseas y vómitos. Se une a proteínas plasmáticas en el 60%. Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Dos tercios del fármaco son rápidamente metabolizados en tejidos, sobre todo en el hígado. El resto (30%) es eliminado por orina mediante filtración glomerular y secreción tubular. La reabsorción es importante cuando la orina es ácida, circunstancia que favorece la efectividad del fármaco. Se alcanzan concentraciones en orina entre 50 y 250 µg/mL, dependiendo del aclaramiento de creatinina; por debajo de los 40 mL/min, las concentraciones urinarias no alcanzan valores terapéuticos. La semivida plasmática es de 20 min si la función renal es normal.

Son relativamente frecuentes (10% o más). Las más comunes son las digestivas, que pueden mejorar si se administra con alimentos, se reduce la dosis o se usa la presentación en macrocristales. En ocasiones provoca hepatitis o ictericia colestásica.

Puede originar reacciones de hipersensibilidad de localización variada: piel, pulmón, sangre e hígado. Se han descrito síndrome de tipo lupus, angioedema, urticaria, exantema cutáneo, prurito, erupciones maculopapulares, eritematosas o eccematosas, anafilaxia, artralgias, mialgias, pancreatitis, fiebre y escalofríos. Más raramente provoca dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), así como alopecia transitoria.

Puede originar episodios de crisis asmáticas o neumonitis agudas reversibles, con eosinofilia y fiebre que responden a corticoides. En otras ocasiones produce neumonitis subagudas de aparición insidiosa y resolución lenta o neumonitis crónicas, más raras, por lo general en tratamientos prolongados. A veces se produce una alteración permanente de la función pulmonar (fibrosis pulmonar), aun después de cesar el tratamiento, que puede ser mortal. Las reacciones hematológicas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD. Puede producir alteraciones neurológicas, como cefalea, mareos, somnolencia, nistagmo o polineuropatía periférica. La administración de nitrofurantoína debe suspenderse ante los primeros signos de neuritis, como parestesias, ya que puede ocasionar una parálisis irreversible. A dosis altas llega a deprimir la espermatogénesis.

En niños se ha observado coloración amarillenta de los dientes.

Se utiliza como tratamiento alternativo en infecciones urinarias no complicadas del tracto inferior (cistitis) y en la profilaxis de algunas infecciones intercurrentes. La dosis es de 50-100 mg cada 6-8 h por vía oral en adultos y de 5-7 mg/kg/día en cuatro tomas para niños, durante 7-10 días. Como profilaxis se administran 50-100 mg al acostarse.

VI. ANTISÉPTICOS GENERALES Y LOCALES

A. PRINCIPIOS GENERALES

Se denominan *antisépticos locales* los productos antimicrobianos que se aplican de forma tópica a los organismos vivos con el fin de destruir los microorganismos o de inhibir su reproducción. La aplicación más frecuente es sobre la piel, las mucosas y las heridas. Los *desinfectantes* son sustancias que se emplean sobre objetos inanimados para destruir los microorganismos e impedir la infección. Aunque el objetivo es el mismo, las condiciones de empleo de unos y otros varían extraordinariamente, ya que se pueden utilizar como desinfectantes sustancias a concentraciones que, como antisépticos, podrían lesionar los tejidos. La *esterilización* implica la destrucción completa y total de todo microorganismo, sean bacterias, esporas, parásitos, virus u hongos.

El creciente uso de técnicas invasivas como método de diagnóstico, la existencia de intervenciones quirúrgicas particularmente críticas, la cada vez mayor y más larga presencia de pacientes con un estado de inmunidad muy comprometido por la administración de fármacos o por su propia enfermedad, las largas estancias en hospitales donde existen las circunstancias óptimas para vehicular un germen de un paciente a otro, etc., son circunstancias de la vida ordinaria en las que el seguimiento de correctos protocolos de desinfección y esterilización marcan la diferencia entre un índice bajo y un índice alto de infección.

De entrada, la piel y sus anejos constituyen un foco permanente de infección, dada la cantidad y la variedad de gérmenes que en ellos se alojan y la facilidad con que pueden penetrar en el organismo a favor de incisiones, rozaduras o pinchazos. Pero, en este sentido, es preciso distinguir las diversas áreas, porque no es igual el riesgo de la piel perineal o axilar que la de la espalda. En cualquier caso, las medidas higiénicas y profilácticas de carácter tópico constituyen en la actualidad un arma insustituible para prevenir infecciones en un gran número de situaciones clínicas.

En contraposición, no siempre la antisepsia tópica es útil ni la mejor técnica. Hay algunas infecciones locales, bacterianas o fúngicas, que responden mal al agente aplicado tópicamente y requieren un compuesto que actúe desde el interior del organismo; hay medidas que tienen un valor más ritual que real, como el frotamiento rápido con alcohol en el sitio de penetración de una aguja hipodérmica; igualmente, la infección de una herida suele responder mejor a un tratamiento sistémico que a otro tópico.

Es evidente que un buen antiséptico y desinfectante debe ser germicida, poseer un amplio espectro, difundir con facilidad a través de detritos y pus, actuar de manera rápida y mantenida, no lesionar los tejidos ni alterar los objetos. Probablemente, éstos son demasiado objetivos para ser alcanzados por un único producto. No todos los antisépticos y desinfectantes eli-

minan todos los gérmenes, si bien los de una misma familia suelen mostrar una actividad parecida. Aunque con numerosas excepciones, el orden de resistencia, de menor a mayor, es: bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, micobacterias, hongos, virus y esporas. En la tabla 65-11 se expone una clasificación que atiende a la estructura química.

B. ALCOHOLES

Se emplean el **alcohol etílico** y el **alcohol isopropílico,** siendo el 70% la concentración óptima para alterar y precipitar las proteínas y para reducir la tensión superficial de las bacterias.

Son bactericidas frente a todo tipo de bacterias, aunque hay especies que pueden sobrevivir. Sobre la piel, el alcohol al 70% mata en 2 min el 90% de las bacterias cutáneas siempre y cuando la piel esté húmeda. Su actividad germicida aumenta cuando previamente se limpia la piel con agua y detergente, y se frota con suavidad; también aumenta en combinación con otros antisépticos.

El alcohol tiene asimismo propiedades virucidas, aunque más inconstantes; es, en cambio, pobre fungicida y no ataca las esporas secas. No sirve, pues, para esterilizar instrumentos.

No se deben aplicar en heridas porque producen una fuerte irritación, alteran los tejidos y, al precipitar proteínas, forman coágulos que favorecen el crecimiento bacteriano.

Se utilizan con fines profilácticos antes de aplicar una inyección o de realizar una maniobra quirúrgica pequeña, pero en general el escaso tiempo de aplicación apenas si consigue una escasa reducción de la flora bacteriana. Los alcoholes se emplean también como agentes que, mediante frotamiento, limpian, lubrican y estimulan (rubefacientes) la piel de personas encamadas, con lo que evitan o retrasan la formación de úlcera de decúbito. Su aplicación inmediata a la piel tras una pequeña quemadura evita o reduce la formación de ampolla.

Tabla 65-11. Clasificación de antisépticos y desinfectantes

Alcoholes
Alcohol etílico
Alcohol isopropílico
Aldehídos
Formaldehído
Glutaraldehído
Oxidantes
Óxido de etileno
Peróxido de hidrógeno
Permanganato potásico
Biguanidas
Clorhexidina
Compuestos clorados
Cloraminas
Cloro y cloróforos
Hipoclorito sódico
Oxicloroseno
Compuestos yodados
Tintura de yodo
Yodóforos: povidona yodada
Fenoles
Fenol
Hexaclorofeno
Hexilresorcinol
Parabenos
Triclosán
Tensioactivos catiónicos
Benzalconio
Metilbencetonio
Compuestos de mercurio
Mercurocromo
Timerosal
Compuestos de plata
Nitrato de plata
Sulfadiazina argéntica

C. ALDEHÍDOS

Se utilizan el **formaldehído** y el **glutaraldehído** principalmente como desinfectantes de instrumentos quirúrgicos y endoscópicos, aparatos que contengan goma o plástico, hemodializadores, etcétera.

Ambos poseen un amplio espectro antiinfeccioso, que incluye virus y esporas, si bien el glutaraldehído es más activo que el formaldehído, pero su acción es lenta y requiere concentraciones altas, que son irritantes para los tejidos corporales. El grupo aldehído se combina con grupos amino para formar azometinas y otros enlaces que, a la larga, incapacitan la vida celular; a altas concentraciones llegan a precipitar las proteínas.

El formaldehído se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 8% según los casos. En concentración de 20-30% tiene propiedades astringentes y se utiliza en las hiperhidrosis, aplicado sobre palmas y plantas.

El glutaraldehído es un rápido esporicida. En solución acuosa al 2%, tamponada con bicarbonato sódico al 0,3% para dar un pH de 7,5-8,5, desinfecta y esteriliza material muy diverso, quirúrgico o endoscópico, pero su actividad se pierde a las 2 semanas de haberla preparado porque tiende a polimerizarse en solución alcalina. La solución estabilizada en ácido se polimeriza más lentamente y llega a matar esporas en 20 min. A esta concentración (2%) se considera una sustancia nociva por inhalación y por ingestión, irritante de las vías respiratorias y piel y con posibilidad de sensibilización por inhalación y en contacto con la piel.

Existen combinaciones de soluciones de glutaraldehído a diversa concentración con otros productos que las estabilizan e incrementan su actividad germicida y esporiocida, por ejemplo, las combinaciones con los estabilizadores polietilenglicol y con poloxámeros o la combinación con fenato.

D. OXIDANTES

1. Óxido de etileno

Es un agente alquilante volátil que difunde con rapidez, no corrosivo, antimicrobiano frente a todos los orga-

nismos a la temperatura ambiental. Se utiliza como alternativa a la esterilización por calor de muchas medicinas e instrumental médico. Reacciona con cloruros y agua para formar dos germicidas activos: el 2-cloroetanol y el etilenglicol. Se utiliza en cámaras especiales de esterilización para que el gas permanezca en contacto con el material durante horas.

El óxido de etileno irrita las vías respiratorias y el pulmón si se respira. No se puede emplear tópicamente en la piel porque es demasiado tóxico. El óxido de etileno y el 2-cloroetanol son mutágenos.

2. Peróxido de hidrógeno

Su acción antiséptica es escasa y se debe principalmente al radical hidroxilo libre; además, produce oxígeno cuando entra en contacto con la catalasa de la sangre o de los tejidos. Aunque el oxígeno tiene escasa acción bactericida, con excepción de los gérmenes anaerobios, ayuda a soltar y aflojar los detritos afincados en las heridas. Suele emplearse en solución al 3%; no es corrosivo. Al 1,5% en solución salina isotónica sirve para disolver el cerumen.

E. BIGUANIDAS

1. Clorhexidina

Es una clorofenilbiguanida (fig. 65-4) que presenta un espectro antimicrobiano amplio. A pH entre 5 y 8 es muy eficaz frente a bacterias grampositivas (10 µg/mL) y gramnegativas (50 µg/mL), si bien hay diferencias entre distintas bacterias; así, la mayoría de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital puede ser resistente a 50 µg/mL. Impide la germinación de las esporas, aunque no las mata; tampoco es viricida. Su actividad disminuye algo si existen proteínas, sangre y materia orgánica.

Su acción es rápida y presenta un elevado índice de adhesividad residual o permanencia en la piel, lo que favorece el mantenimiento y la duración de su actividad.

Se absorbe con gran dificultad a través de la piel, incluso después de muchos lavados diarios. Su toxicidad es mínima, pero se han descrito casos de sensibilidad por contacto y de fotosensibilidad después del uso diario; puede teñir los dientes cuando se usa de manera constante para enjuagar la boca. Si penetra en el organismo en cantidad suficiente, provoca excitación del SNC, seguida de depresión.

El digluconato de clorhexidina se prepara al 4% para lavado y cepillado de manos, limpieza preoperatoria de la piel, preparación del campo quirúrgico, etc. En solución acuosa al 5% y asociado a un agente tensioactivo se emplea para desinfección de piel, tratamiento de heridas y quemaduras, y desinfección de instrumental, tubos, equipo anestésico, etc.; pero no es recomendable mantener el material en soluciones en recipientes abiertos que pueden contaminarse, ni usar el producto para «mantener desinfectados» termómetros, sondas u otro instrumental. A diluciones convenientes se emplea también en antisepsia de cavidades corporales (vejiga, uretra y peritoneo) y de material endoscópico. Debe evitarse todo contacto, directo o indirecto, con el SNC, las meninges y el oído medio. Existen formas orales para antisepsia bucal y tratamiento de infecciones de la mucosa orofaríngea.

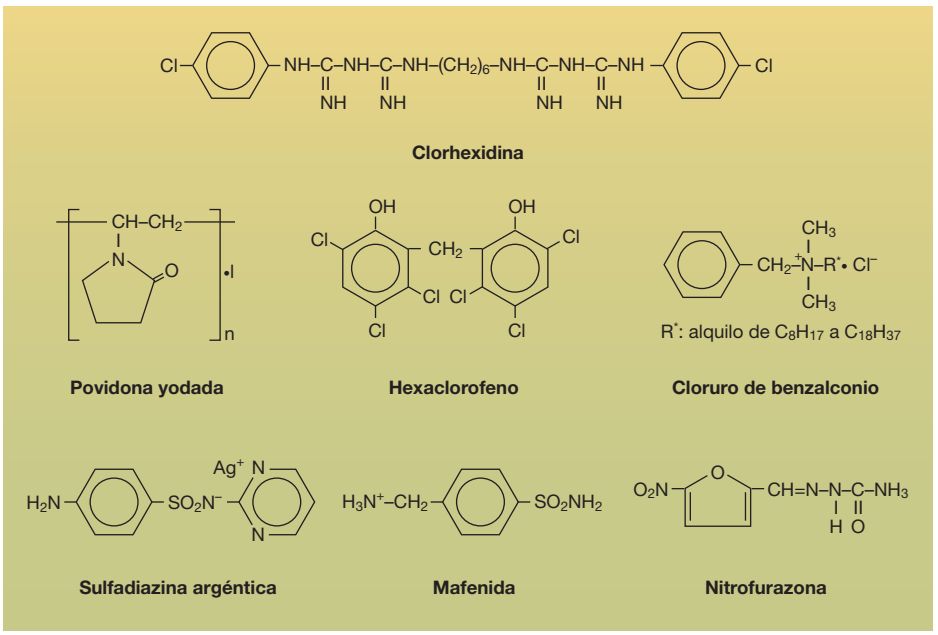


Figura 65-4. Estructura de fármacos antisépticos.

F. COMPUESTOS CLORADOS

El cloro es un germicida poderoso, que ejerce su actividad antibacteriana tanto si se encuentra en forma elemental como en forma de ácido hipocloroso no disociado, resultante de la hidrólisis del cloro.

El **cloro elemental** se usa exclusivamente para purificar el agua de consumo ordinario. El cloro mata bacterias, hongos, virus y protozoos, pero su actividad depende del pH, siendo 10 veces mayor a pH 6 que a 9; a pH 7, la concentración de cloro necesaria para matar la mayoría de los microorganismos en 15-30 s oscila entre 0,10 y 0,25 ppm. Esta actividad disminuye en presencia de materia orgánica, lo que se conoce con el nombre de demanda orgánica cuando se trata de desinfectar el agua, de ahí que la cantidad de cloro a echar al agua para su desinfección varía según las condiciones en que se encuentre; en aguas puras basta con añadir 0,5 ppm, mientras que en aguas fuertemente contaminadas apenas bastarán 20 ppm.

El **hipoclorito sódico** se usa a la concentración de alrededor del 5% para desinfectar material, pero diluido al 0,5% y ajustado a pH neutro con bicarbonato se utiliza para limpiar las heridas de sus restos necróticos. Es también activo frente a bacterias, esporas, hongos, virus y protozoos, disminuyendo su actividad en presencia de materia orgánica.

El **oxicloroseno** es un germicida cloróforo formado por la mezcla de ácido hipocloroso y sulfonato alquilbenceno, que parece aumentar la actividad germicida del ácido mediante liberación lenta.

Se emplea la sal sódica a la concentración del 0,2-0,4% como antiséptico tópico para preparación preoperatoria de la piel y para irrigación de heridas. Al 0,1-0,2% puede usarse en irrigaciones o aplicaciones urológicas y oftalmológicas.

Las **cloraminas** son aminas, amidas o imidas inestables en solución acuosa, que liberan así el cloro. Entre ellas se encuentra la tosilcloramida sódica, que sirve para desinfección de material quirúrgico, irrigaciones y desinfección de agua potable.

G. COMPUESTOS YODADOS

1. Soluciones de yodo

Existen en tres formas que contienen yodo disuelto, yodo libre y un yoduro. La **solución de yodo** está formada por el 2% de yodo y el 2,4% de yoduro sódico en agua; la solución fuerte de yodo denominada **solución de Lugol** contiene el 5% de yodo y el 10% de yoduro potásico; la **tintura de yodo** es una solución del 2% de yodo y del 2,4% de yoduro sódico en alcohol al 44-50%. La actividad antiséptica depende del yodo en forma libre; el yoduro proporciona I^- que se combina con I_2 para formar I_3^-, el cual se comporta como yodóforo donante de I_2 según se va disociando.

La actividad germicida del yodo es poderosa. Ataca bacterias grampositivas y negativas, esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. En ausencia de materia orgánica, mata la mayoría de las bacterias a la concentración del 0,0002% en 10 min, y en solución del 1% en 1 min, y los quistes amebianos, los virus intestinales y las esporas (no secas) a la concentración de 0,15%.

La presencia del alcohol es discutible: para unos autores aumenta la actividad germicida y la penetrabilidad; para otros apenas contribuye a la acción germicida y, en cambio, incrementa la acción irritante, por lo que no se puede utilizar en heridas.

A las concentraciones indicadas, tanto la solución acuosa de yodo como la tintura de yodo son poco tóxicas e irritantes en aplicación tópica, a menos que el individuo tenga hipersensibilidad al yodo.

Se emplean para desinfección de la piel e infecciones cutáneas, en cuyo caso se prefiere la tintura de yodo, y para desinfección de laceraciones de la piel y heridas, en las que se usa la solución de yodo.

En caso de emergencia, 5 gotas de tintura de yodo por litro de agua sirven para potabilizarla en 15 min, eliminando bacterias y amebas; las giardias requieren 12 gotas durante 1 h.

2. Povidona yodada

Es un yodóforo en el que el yodo forma complejo con el nitrógeno-pirrolidona de la povidona (polivinilpirrolidona) (fig. 65-4). En solución, el yodo se libera del complejo; en la solución acuosa al 10%, el yodo libre está a una concentración de 8 µM, mientras que al 0,1% lo está a 80 µM ya que se favorece la disociación, por lo que su acción bactericida aumenta, pero debe tenerse en cuenta que a esa dilución la concentración de yodo libre es sólo del 7% de la que se alcanza cuando el portador de yodo es el yoduro sódico, como ocurre en las soluciones de yodo. Las soluciones diluidas son poco estables y se deterioran con rapidez; la actividad antiséptica cesa cuando el producto se seca sobre la piel o en las ropas.

La povidona yodada se emplea en diversos preparados y concentraciones para el lavado de manos del personal sanitario, cepillado prequirúrgico, desinfección de la piel antes de operar, inyectar o aspirar, para la limpieza de pequeños cortes, heridas o rozaduras, para el tratamiento de heridas antes de que se formen escaras porque éstas limitan la penetración, para la desinfección de catéteres y equipo de diálisis, y para lavados vaginales en el tratamiento de tricomoniasis. Su eficacia protectora, comparada con otros productos, como las soluciones de yodo o la clorhexidina, varía en función de los objetivos que se pretenden, de los gérmenes que se desea eliminar y de la forma de utilización: la clorhexidina es más eficaz que la povidona yodada frente a bacterias grampositivas, pero menos frente a gramnegativas.

Puede producir dermatitis por contacto con el uso repetido y reacciones alérgicas.

H. FENOLES

El **fenol** es bacteriostático a concentraciones de entre 1:500 y 1:800, y bactericida y fungicida a concentraciones de entre 1:50 y 1:100; no es esporicida. Posee actividad anestésica local y, de hecho, su acción

antiprurítica es el motivo principal de su presencia al 0,5-1,5% en múltiples fórmulas de aplicación tópica. En función de la concentración puede producir irritación dérmica y necrosis; si la absorción es grande, llega a provocar excitación del sistema nervioso, seguida de depresión. No se debe usar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 6 meses.

El **cresol** es una mezcla de tres isómeros metílicos del fenol, tres veces más potente que éste como bactericida. Por su acción irritante sólo se emplea como desinfectante, pero debe cuidarse de no utilizar fenol ni cresol para desinfectar gomas, plásticos o aparatos que puedan absorberlos y que después se apliquen a la piel y las mucosas, porque pueden provocar quemaduras.

El **hexilresorcinol** es un bactericida más eficaz y menos tóxico que el fenol. Se emplea para enjuagar la boca y la orofaringe, y para limpieza de heridas, aunque puede ser irritante.

Los llamados **parabenos** son ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico: butil, propil, etil y metilparabeno. Combinan la acción del fenol con la acción antimetabólica del ácido *p*-hidroxibenzoico. En la práctica sólo se emplean como conservantes de diversos preparados farmacéuticos, tanto para uso tópico como parenteral. Son bactericidas y antifúngicos a concentraciones de entre el 0,1 y el 0,3%. Por su frecuente presencia en preparaciones dérmicas, son responsables de algunas dermatitis por contacto, aunque su incidencia es baja.

El **paraclorometaxilenol** o **cloroxilenol** al 0,5-2% es bactericida, con mayor eficacia que el fenol. Es un componente de preparados para lavado de manos y de preparados que se utilizan en el tratamiento de acné, seborrea e infecciones óticas. Puede irritar la piel y es alergénico.

El **triclosán** es un bactericida de amplio espectro, con excepción de *P. aeruginosa*. Se utiliza como antiséptico en jabones (al 1%) y en el tratamiento de pequeñas lesiones al 0,1-0,2% (quemaduras y picaduras) y del acné. Puede producir dermatitis por contacto.

El hexaclorofeno es un bifenol policlorado (fig. 65-4) de gran eficacia frente a bacterias grampositivas, pero escasa o nula frente a gramnegativas y esporas; de hecho, *E. coli* y *P. aeruginosa* pueden contaminar recipientes con hexaclorofeno y ocasionar infecciones hospitalarias, razón por la que suele añadirse cloroxilenol. La presencia de pus o suero reduce la actividad.

Se acumula en la piel, de manera que el lavado diario origina una especie de depósito del que se libera lentamente, favoreciendo una protección bacteriostática de varias horas.

Es tóxico cuando penetra en el interior; esto se produce por ingestión oral o por aplicación tópica repetida en la piel de niños prematuros que presenta pequeñas excoriaciones o tras varios lavados diarios de piel o de vagina. La intoxicación es de carácter neurológico: confusión, letargia, diplopía, sacudidas, convulsiones, paro respiratorio y muerte. Puede ser teratógeno.

Su uso ha disminuido notablemente con la aparición de otros antisépticos más útiles y menos tóxicos. Es empleado por el personal sanitario para el lavado y cepillado de manos.

I. DETERGENTES CATIÓNICOS

Algunos detergentes de amonio cuaternario muestran intensa actividad bactericida *in vitro*, pero sólo moderada *in vivo*. Esta actividad es mayor frente a bacterias grampositivas que frente a gramnegativas y se ejerce también frente a algunos hongos y protozoos (p. ej., *Trichomonas vaginalis)*. Su eficacia es claramente mayor en solución alcohólica que en solución acuosa. Los principales compuestos son: benzalconio (fig. 65-4), bencetonio, cetilpiridinio, cetrimonio y decalinio. Se encuentran en forma de múltiples preparados, con fines antisépticos y desinfectantes.

Como antisépticos presentan varios inconvenientes que han motivado la restricción de su empleo en favor de otros compuestos. Son menos activos que la clorhexidina o los compuestos yodados. Son antagonizados por jabones, pus y otro material orgánico. Forman una película en la piel por debajo de la cual pueden germinar bacterias. Su acción es lenta y son absorbidos por gasas, goma, plásticos y apósitos, perdiendo actividad. Aunque poco irritantes, pueden ocasionar reacciones alérgicas.

El benzalconio se usa a concentración de 1:750 en piel intacta, pequeñas heridas y rozaduras; para mucosas o heridas más grandes, la concentración es de 1:2.000 a 1:5.000. Para desinfección de material, debe añadirse alguna sustancia antioxidante y comprobarse que la solución no se contamine con esporas o bacterias resistentes.

Se emplean también como espermicidas, incorporados a productos de aplicación vaginal, con fines anticonceptivos (v. cap. 51).

J. COMPUESTOS METÁLICOS

1. Derivados de mercurio

Son compuestos mercuriales orgánicos con muy débil actividad bacteriostática, ampliamente superada por otros antisépticos; a pesar de ello existen todavía abundantes preparados comerciales de merbromina y tiomerosal (timerosal).

La absorción masiva de estos compuestos produce intoxicación mercúrica.

2. Derivados de plata

Los iones argénticos reaccionan con grupos SH y otros grupos de las proteínas, a las que desnaturalizan; ésta puede ser la base de su poderosa actividad germicida.

2.1. Nitrato de plata

Aplicada localmente, la sal tiene intensa actividad bactericida en concentración 1:1.000 y actividad astringente; a concentraciones mayores es cáustica, empleándose para eliminar verrugas. El ion argéntico precipita con el cloruro de los líquidos tisulares, por lo que penetra escasamente. Los depósitos de plata se ennegrecen con la luz, tiñendo el tejido orgánico y la ropa.

En solución al 1% se aplica en el saco conjuntival de los recién nacidos para protegerlos de la oftalmía del recién naci-

do. Al 0,5% se aplica tópicamente en heridas de segundo y tercer grado para evitar las infecciones con *P. aeruginosa,* sobre todo si no se puede emplear sulfadiazina argéntica; pero, dado que penetra mal, debe emplearse antes que se formen escaras. Su precipitación con cloruro y formación de sales insolubles puede llegar a provocar hipocloremia e hiponatremia, si se emplea de manera extensa y prolongada.

2.2. Sulfadiazina argéntica

Véase el apartado K.

3. Derivados de cinc

Su acción antiséptica es ligera, y se emplea principalmente a causa de otras propiedades: astringente, antiperspirante y corrosiva. Las sales muy ionizables, como el cloruro de cinc, son muy irritantes.

El sulfato de cinc se emplea en solución oftálmica al 0,25% para la conjuntivitis angular y al 4% en preparaciones dérmicas para tratar el acné, el impétigo y ciertas formas de lupus; también forma parte de preparados antiperspirantes y desodorantes.

El óxido de cinc se utiliza como suave astringente y antiséptico en pomadas, polvos y pastas para el tratamiento de eccema, impétigo, úlceras varicosas, intertrigo y psoriasis; la calamina es una asociación de óxido de cinc (98%) y óxido férrico. El piritionato de cinc se utiliza para el tratamiento de la seborrea y caspa en concentración al 1-2%.

K. FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS TÓPICOS EN QUEMADURAS

Las quemaduras infectadas constituyen un problema terapéutico porque el aporte de sangre a la piel suele estar comprometido; de ahí la necesidad de aplicar tópicamente agentes quimioterapéuticos. Los más utilizados son: **sulfadiazina argéntica, mafenida, nitrofurazona** y **povidona yodada** (fig. 65-4).

Las bacterias grampositivas aisladas con mayor frecuencia en las quemaduras infectadas son los estafilococos y los estreptococos β-hemolíticos. Las gramnegativas son *P. aeruginosa* y *E. coli;* menos frecuentes son *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia* y *Serratia*. Pueden aparecer también hongos, sobre todo *Candida albicans*.

La sulfadiazina argéntica se emplea abundantemente cuando las quemaduras son extensas y graves; no penetra tanto como la mafenida, pero tampoco produce tanto dolor ni las alteraciones electrolíticas de ésta.

La nitrofurazona no suele ser activa en infecciones por *Pseudomonas,* en cuyo caso suele preferirse la gentamicina. La povidona yodada penetra mal, pero es activa frente a *C. albicans*.

1. Sulfadiazina argéntica

Se suman la acción de la sulfamida (v. anteriormente) y la de la plata (v. apartado J, 2). Es eficaz frente a una gran variedad de bacterias grampositivas y negativas, incluida *Pseudomonas,* y frente a *Candida*. Es el fármaco de elección para tratar quemaduras e injertos infectados, y para impedir su infección en pacientes con alto riesgo.

No produce las alteraciones electrolíticas que provoca el nitrato de plata, aunque se use en zonas extensas y de forma prolongada, ni suele causar dolor como la mafenida. A veces puede originar alguna erupción, picor o quemazón.

Si el tratamiento es prolongado y en superficies amplias, puede absorberse suficiente sulfadiazina para provocar reacciones sistémicas. No parece que tenga capacidad sensibilizante.

En forma de crema (10 mg/g) se aplica sobre toda la superficie quemada con un grosor de 1-3 mm, previo lavado y desbridamiento de la herida. Por su escasa solubilidad permanece varias horas, de ahí que baste aplicarlo 1-2 veces al día.

2. Mafenida-acetato

De estructura similar a las sulfamidas, su espectro es parecido al de la sulfadiazina argéntica, siendo particularmente eficaz frente a las cepas sensibles de *P. aeruginosa*. A diferencia de lo que ocurre con las sulfamidas, su acción no es inhibida por el pus y otros productos orgánicos. Como es soluble, difunde con facilidad y penetra a través de las escaras, por lo que mantiene su eficacia en presencia de éstas (p. ej., quemaduras eléctricas). Dentro del organismo es metabolizado y tanto ella como su metabolito son capaces de inhibir la anhidrasa carbónica.

Provoca dolor local, a veces intenso, lo que en ocasiones hace difícil su aplicación. Puede producir fenómenos de sensibilización, en forma de reacciones alérgicas, y alteraciones electrolíticas como consecuencia de la evaporación de líquidos y de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

Se emplea principalmente para prevenir infecciones, como alternativa a la sulfadiazina argéntica, en pacientes con alto riesgo. En forma de crema se aplica 2-3 veces al día, con un grosor de 1 o 2 mm.

3. Nitrofurazona

Es un nitrofurano con acción bactericida sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, y algunos protozoos, pero desarrolla fácilmente resistencia a *P. aeruginosa*. No se absorbe a través de la piel, ni siquiera cuando existen quemaduras; no produce dolor. Puede ser responsable de fenómenos de sensibilización. Se utiliza en las quemaduras en forma de pomada y crema al 0,2%.

4. Povidona yodada

Sirve para prevenir o para tratar la sepsis originada por quemaduras infectadas, si bien se prefieren la sulfadiazina ar-

géntica y la mafenida. En las condiciones habituales de empleo, con menos del 20% de superficie afectada, no se absorbe en grado suficiente. No penetra a través de las escaras.

BIBLIOGRAFÍA

Balfour JA, Todd PA, Peters DH. Fleroxacin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. Drugs. 1995;49:794-850.

Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother. 2000;45:557.

Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. Clin Pharmacokinet. 1988;15:326-54.

Bergan T, Ortengren B, Westerlund D. Clinical pharmacokinetics of co-trimazine. Clin Pharmacokinet. 1986;11:372-86.

Block SS. Disinfection, sterilization, and preservation. 3.ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger; 1983.

Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones. Clin Ther. 1999;21:3-40.

Davey PG. Overview of drug interactions with quinolones. J Antimicrob Chemother. 1988;22(Suppl C):97-107.

Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;47:677-700.

Demling RH. Burns. N Engl J Med. 1985;313:1389-98.

Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. Clin Pharmacokinet. 1988;15:194-204.

Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997;32:101-19.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1073-81.

Goa KL, Bryson HM, Martzham A. Spofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. Drugs. 1997;53:700-25.

Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? South Med J. 1999;92:622-5.

Henwood JM, Monk JP. Enoxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1988;36:32-66.

Kim M, Nightingale C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Andriole, editor. The quinolones. 3.ª ed. San Diego (CA): Academic Press; 2000. p. 169-202.

Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J, Tan C, De Ramon A. Nitrofurantoin-induced lung- and hepatotoxicity. Ann Hepatol. 2007;6:119-21.

Larson E. Handwashing and skin: Physiologic and bacteriologic aspects. Infect Control. 1985;6:14-23.

Lode H, Hoffken G, Prinzing C, Glatzel P, Wiley R, Olschewski P, et al. Comparative pharmacokinetics of new quinolones. Drugs. 1987; 34(Suppl 1):21-5.

Lubasch A, Keller I, Borner K, Koeppe P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. ntimicrob Agents Chemother. 2000;44:2600-3.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandel, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000.

Naber KG. Fluorquinolones in urinary tract infections. Proper and improper use. Drugs. 1996;52(Suppl 2):27-33.

Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. Clin Pharmacol Ther. 2003;73:292-303.

Patel SS, Spencer C. Enoxacin. A reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. Drugs. 1996;51:137-60.

Percival A. The appropriate use of quinolones. Drugs. 1996;52(Supl 2): 34-6.

Piddock LJ. Mechanisms of resistance to fluorquinolones: state-of-art 1992-1994. Drugs. 1995;49(Suppl 2):29-35.

Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother. 2002;49:593-6.

Rutala WA, Cole EC. Antiseptics and disinfectants: safe and effective? Infect Control. 1984;5:215-8.

Sebben JE. Sterilization and care of surgical instruments and supplies. J Am Acad Dermatol. 1984;11:381-94.

Sebben JE. Surgical antiseptics. J Am Acad Dermatol. 1983;9:759-65.

Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis. 1996;23(Suppl 1):S19-24.

Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. Drugs. 1990;40:176-202.

Von Rosenstiel N, Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1994;46:872-901.

Witkowski JA, Parish LC. Bacterial skin infections: management of common streptococcal and staphylococcal lesions. Postgrad Med. 1982;72:166-85.

Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (part I) Clin Pharmacokinet. 1990;19:319-32. (part II) Clin Pharmacokinet. 1990;19:400-15.

Zellner PR, Bugyi S. Povidone-iodine in treatment of burn patients. J Hosp Infect. 1985;Supl A:139-46.

66 Farmacología de las infecciones por micobacterias

A. Mediavilla, J.M. García-Lobo y J. Flórez

I. QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Objetivos y problemas del tratamiento

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* se consideran hoy incluidas en un grupo de enfermedades infecciosas reemergentes. Datos de los últimos años estiman que esta infección es prevalente en un tercio de la población mundial y que, a partir de este reservorio, se producen 8.000.000 de nuevos casos de tuberculosis en el mundo cada año, y los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conforman el grupo más afectado por esta enfermedad.

Los objetivos de la quimioterapia antituberculosa han sido clásicamente dos: la eliminación rápida de los bacilos y la prevención de las recaídas. Con la quimioterapia preventiva también se pretende impedir la infección de individuos que se encuentran en contacto íntimo con casos activos. Para conseguir estos objetivos y teniendo en cuenta las características de los fármacos antituberculosos actualmente disponibles, se deben tener en cuenta dos principios fundamentales: la terapia debe consistir siempre en dos o más fármacos a los que los bacilos sean sensibles y el tratamiento debe mantenerse durante 3-6 meses una vez que el esputo se ha hecho negativo.

El tratamiento de la tuberculosis presenta dos problemas importantes: el elevado incumplimiento terapéutico ante la necesidad de mantener un tratamiento muy prolongado, y el progresivo aumento de micobacterias multirresistentes. La lentitud de la acción terapéutica obliga a hacer tratamientos largos; esto disminuye el cumplimiento terapéutico de los pacientes, lo que provoca la aparición de recaídas. Además, los tratamientos largos incrementan el coste; si bien éste es asumido en los países desarrollados, resulta a veces insoportable para países en vías de desarrollo, precisamente los que tienen un índice mayor de infecciones. Esto ha impulsado el diseño de regímenes terapéuticos de duración más corta de la que clásicamente se consideraba óptima, con resultados no óptimos, pero sí esperanzadores (v. más adelante).

El desarrollo de resistencias es cada vez más frecuente. Esta resistencia no sólo está apareciendo frente a los dos fármacos de primera línea, isoniazida y rifampicina, sino que surgen cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con multirresistencias a siete fármacos, incluidos los cinco más utilizados (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol y pirazinamida). Se considera tuberculosis multirresistente cuando existe resistencia al menos a dos de los fármacos habitualmente eficaces en su tratamiento. Por último, las infecciones por el VIH constituyen un terreno de fácil asentamiento no sólo de infecciones por *M. tuberculosis*, sino también de otras micobacterias atípicas, especialmente *M. scrofulaceum* y *M. avium-intracellulare*, con menor sensibilidad a los fármacos; a ello se añade la dificultad de que la infección es de diagnóstico más difícil, de progresión más rápida y de asentamiento más fácil en localizaciones poco comunes, incluidas las meninges. La frecuente asociación entre sida y tuberculosis es causa de un incremento significativo de morbimortalidad y su tratamiento no está todavía perfectamente definido, puesto que, aunque existen fármacos activos para el tratamiento eficaz de ambas infecciones, las alteraciones provocadas en la actividad del sistema enzimático hepático CYP puede producir concentraciones subterapéuticas de antirretrovirales (v. apartado de interacciones).

2. Clasificación de los fármacos antituberculosos

Los fármacos antituberculosos guardan entre sí muy poca relación, al menos aparente, en su estructura o en su mecanismo íntimo de acción; quizás a ello se deba la eficacia de la administración combinada. Por ello, suelen dividirse atendiendo a su valor terapéutico en dos grandes grupos:

a) De primera línea; poseen un alto índice eficacia/riesgo, por lo que deben ser empleados en primer lugar: **isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida** y **estreptomicina.**

b) De segunda línea (secundarios); su índice eficacia/riesgo es menor, pero pueden resultar muy eficaces cuando la toxicidad de los anteriores o la resistencia desarrollada los deja fuera de juego: **aminoglucósidos** (**kanamicina, estreptomicina** y **amikacina**), **fluoroquinolonas** (**ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino**), **capreomicina, etionamida, ácido paraaminosalicílico** (PAS) y **cicloserina.**

Los fármacos antituberculosos matan a *M. tuberculosis* en su fase de división; la frecuencia con que el bacilo se multiplica y la intensidad de su actividad metabólica varían en función de la concentración de oxígeno (el bacilo es aerobio) y del pH del medio en que se encuentra. En las cavida-

des pulmonares, donde la tensión de oxígeno es alta y el medio es neutro o alcalino, las condiciones son óptimas para la división del bacilo; en cambio, en el ambiente intracelular del macrófago, pobre en oxígeno y de pH ácido, la multiplicación es escasa; finalmente, en las lesiones caseosas cerradas las condiciones son intermedias. También se conoce la elevada capacidad de persistencia de los bacilos en localizaciones no bien determinadas. De estos hechos se deduce que en un organismo existen poblaciones diferentes de bacilo que pueden presentar una sensibilidad diversa a los distintos fármacos antituberculosos.

La isoniazida y la rifampicina se comportan como buenos tuberculicidas de los bacilos que se encuentran en espacios extracelulares cavitarios, en los intracelulares de los macrófagos y en las lesiones caseosas. Sin embargo, la rifampicina y la pirazinamida son más activas que la isoniazida frente a los bacilos que se replican lenta o intermitentemente dentro de los macrófagos o en las lesiones caseosas cerradas; éstos son, precisamente, los bacilos que provocan recaídas. La estreptomicina es bactericida exclusivamente con los bacilos de división rápida y localización extracelular. Por último, el etambutol no es bactericida sino bacteriostático; su principal utilidad se basa en la capacidad de retrasar la aparición de resistencias de los bacilos a los demás fármacos.

3. Resistencias a los fármacos

Desde el comienzo de la quimioterapia antituberculosa moderna se ha observado la facilidad con que el bacilo tuberculoso desarrolla resistencia a un fármaco a lo largo del tratamiento. La aparición de resistencias en micobacterias se explica completamente por la aparición de mutantes espontáneos. Por el momento no se han aislado plásmidos asociados con la resistencia. De hecho, nunca se ha encontrado ningún plásmido en *M. tuberculosis*. No es cierto, sin embargo, que las micobacterias muten a frecuencias más altas que otras bacterias; hay que buscar las causas de esta tendencia en las peculiaridades de la enfermedad y lo tedioso de los tratamientos que se extienden con frecuencia a lo largo de 1 año completo, con la dificultad que esto conlleva de seguimiento por parte de los pacientes. Un abandono prematuro del tratamiento puede dar lugar a una desaparición de los síntomas, pero sin alcanzar una esterilización completa, lo que favorece episodios de reactivación producidos por bacilos que han resistido al tratamiento inicial y entre los cuales puede haber un número importante de mutantes resistentes.

Cuando se habla de resistencia a antibióticos en tuberculosis se distingue entre *resistencia primaria*, la que se desarrolla en estirpes inicialmente sensibles a lo largo del tratamiento, y *resistencia adquirida*, aquella en que la infección está causada por un bacilo que ya era resistente al antibiótico. La resistencia primaria se debe a monoterapia, tratamientos inadecuados o incompletos, mientras que la adquirida resulta de la diseminación de bacilos resistentes.

La incidencia de bacilos resistentes depende del área geográfica y en general se puede decir que todavía no es muy alta. La resistencia a isoniazida puede ser la más frecuente; se estima que alrededor del 10% de las cepas son resistentes.

Cepas multirresistentes (MDR-TB) *y extremadamente multirrestentes* (XDR) *de Mycobacterium tuberculosis*. Un fenómeno cada vez más usual es el aislamiento de cepas que son resistentes a más de un antibiótico; se suele definir una cepa como *multirresistente* si es resistente al menos a isoniazida y a rifampicina (por ser las resistencias más habituales a los fármacos primarios). Estas *cepas multirresistentes* han sido estudiadas y resultan de la acumulación de varias mutaciones que producen resistencia a un antibiótico individual cada una. Cuando una cepa MDR acumula además resistencia a dos o más fármacos secundarios, se habla de cepas extremadamente multirresistentes o XDR.

Dado que el arsenal de fármacos antituberculosos es limitado, es importante prevenir en lo posible el problema de la resistencia en *M. tuberculosis*. Para evitar la resistencia primaria se recomiendan los tratamientos combinados con varios fármacos, intentando asegurar al máximo la esterilización completa de las lesiones y reducir la probabilidad de aparición de mutantes. La frecuencia de aparición de mutantes a un solo fármaco se calcula en una bacteria por cada cien millones. Este número de gérmenes se alcanza fácilmente en las lesiones caseosas pulmonares, en las que será muy fácil encontrar un mutante resistente a un fármaco. La multiterapia, además, al sumar los efectos antibacterianos de al menos dos antibióticos, reduce la posibilidad de que aparezcan mutantes. Un simple cálculo nos dice que la probabilidad de que una misma bacteria acumule dos mutaciones independientes a dos fármacos diferentes sería el cuadrado de la probabilidad simple, es decir, un mutante doble en 10^{16} bacterias. Este número de bacilos ya no es alcanzable en un paciente y la probabilidad de obtener un mutante doble es muy baja.

La resistencia adquirida se debe combatir en primer lugar con medidas que eviten la diseminación de bacilos resistentes a partir de pacientes sin tratar o en el curso del tratamiento. Se trata de medidas de aislamiento de pacientes en fases activas de la enfermedad y medidas higiénicas. También es importante la pronta identificación de estirpes resistentes. Las *pruebas de susceptibilidad* con *M. tuberculosis* son muy lentas debido a su velocidad de crecimiento y se realizan después de haber aislado los bacilos del paciente. En algunas ocasiones, las cepas multirresistentes se han diseminado a partir de un solo paciente y pueden llegar a crear auténticas epidemias con graves implicaciones sanitarias, como ocurrió con el clon W originario de Nueva York y que se diseminó posteriormente a varios países. Estas cepas pueden identificarse con relativa facilidad gracias a técnicas de *epidemiología molecular*, que pueden hacerse más rápidamente que las pruebas de susceptibilidad y alertar sobre la existencia de un determinado clon de bacilos multirresistentes.

Las resistencias a los diferentes tuberculostáticos se producen por los mecanismos que se comentan a continuación:

a) Isoniazida y etionamida. La isoniazida no tiene actividad antibacteriana; los propios bacilos tuberculosos la transforman en el compuesto biológicamente activo. Esta transformación la lleva a cabo la catalasa-peroxidasa micobacteriana, producto del gen *katG.* La forma activa de la isoniazida actúa inhibiendo una enoilrreductasa (producto del gen *inhA*) que actúa sobre restos acilos de ácidos grasos largos (> 20 C) unidos a la proteína transportadora de acilo. Este paso es esencial para la síntesis de los ácidos grasos que se hallan en los ácidos micólicos de las cubiertas de las micobacterias.

El análisis de los mutantes resistentes a isoniazida revela que existen tres tipos (los dos primeros representan más del 90% de los casos):

α) Mutantes en el gen *katG.* Son mutantes con defecto en la catalasa-peroxidasa necesaria para la activación de la isoniazida a su forma activa.

β) Mutantes en el gen *inhA.* Estos mutantes producen una enoil reductasa activada que no es inhibida por la forma activada de la isoniazida.

γ) Mutantes que producen una cantidad muy alta de enoil reductasa; aunque la enzima es normal y, por lo tanto, inhibida por isoniazida, al haber una cantidad alta se permite una síntesis normal de lípidos, incluso si hay isoniazida.

La etionamida es un análogo de la isoniazida que actúa de la misma manera que ésta y que también debe ser transformada a una forma activa. Los mutantes *katG* no producen resistencia a etionamida, lo que indica que los mecanismos de activación de los dos fármacos son diferentes. Sin embargo, los mutantes *inhA* son simultáneamente resistentes a isoniazida y etionamida. La activación de la etionamida en *M. tuberculosis* tiene lugar por la acción de una monooxigenasa producto de un gen denominado *etaA.* Mutaciones en este gen producen resistencia a etionamida.

b) Rifampicina. La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a rifampicina se localizan en el gen *rpoB* que codifica para la subunidad β de la ARN-polimerasa. Como sucede con las mutaciones a otros antibióticos, todas las mutaciones identificadas se localizan en una región muy pequeña del gen, lo que posibilita la identificación directa de la mutación por secuenciación directa del ácido desoxirribonucleico (ADN) como alternativa competitiva a las tediosas pruebas microbiológicas de susceptibilidad. Los derivados de la rifampicina, como la rifabutina y la rifapentina, comparten el modo de acción, por lo que los mutantes en *rpoB* confieren resistencia a todos los antibióticos del grupo.

c) Estreptomicina. El mecanismo más frecuente de resistencia a la estreptomicina en otras bacterias es la producción de enzimas inactivantes de aminoglucósidos. Aunque enzimas pertenecientes a este grupo están presentes en los genomas de muchas micobacterias, no se ha descrito nunca que produzcan resistencia.

Dos *loci* cromosómicos acumulan el 80% de las mutaciones que producen resistencia a estreptomicina en micobacterias: *a)* el gen *rpsL* codifica para la proteína S12 de la subunidad pequeña del ribosoma, y *b)* el gen *rrs* que codifica el ácido ribonucleico (ARN) ribosómico 16S. Aunque no se ha determinado el efecto estructural de estas mutaciones en *M. tuberculosis,* se supone que su efecto es paralelo al que producen en *E. coli.* En esta bacteria, la proteína S12 y el ARNr 16S interaccionan en la subunidad pequeña del ribosoma y constituyen el sitio de unión de la estreptomicina. El efecto de las mutaciones es una alteración de la estructura ribosómica que impide la unión efectiva de la estreptomicina.

Estas dos mutaciones eran ya conocidas en *E. coli,* pero sólo los mutantes *rpsL* son resistentes a estreptomicina. En *E. coli* existen siete copias de los genes *rrs;* para que se observe el efecto fenotípico de la mutación se requiere que los siete genes estén mutados al mismo tiempo; sin embargo, *M. tuberculosis* posee sólo una copia de los genes *rrs;* por ello es posible observar mutantes *rrs* resistentes a estreptomicina.

Estas mutaciones descritas sólo producen resistencia a estreptomicina, no producen resistencia cruzada a otros aminoglucósidos, por lo que la kanamicina o amikacina podrían ser usadas para tratar tuberculosis resistente a estreptomicina.

d) Etambutol. El etambutol [EMB; (S, S)-2,2′-(etilendiimino)di-1-butanol] es un inhibidor de la biosíntesis de arabinogalactano, presente en las paredes de las micobacterias, que posiblemente actúa inhibiendo las arabinosil transferasas que lo sintetizan. La resistencia a etambutol suele estar asociada con mutaciones bien localizadas en los genes *embABC* que codifican arabinosil transferasas, y *embB* es el más frecuentemente afectado. Una cuarta parte de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a etambutol estudiadas, presentan los genes *embABC* normales, lo que indica que existen otros mecanismos para adquirir la resistencia.

e) Pirazinamida. La pirazinamida debe ser convertida a ácido pirazinoico (POA). La reacción es catalizada por una enzima de la micobacteria denominada pirazinamidasa, producto del gen *pncA.* Como ocurre en otros casos, muchos de los mutantes resistentes a pirazinamida llevan mutaciones en el gen *pncA.* En otros casos la resistencia se consigue por bloqueo del transporte del profármaco al interior bacteriano o por una expulsión activa del POA. *M. tuberculosis* es especialmente sensible a pirazinamida, mientras que otras especies de micobacterias no tuberculosas suelen ser resistentes. En esos casos la resistencia se debe a un sistema muy activo de expulsión del ácido pirazinoico. En *M. tuberculosis,* el sistema de expulsión o salida no funciona. Por otra parte un pH ácido contribuye a la acumulación de POA en el interior de la micobacteria y a la actividad de la pirazinamida.

Resistencia intrínseca. La mayoría de los antibióticos eficaces contra bacterias (beta lactámicos, tertraciclinas, quinolonas, etc.) no son eficaces contra las micobacterias. Esto se ha atribuido tradicionalmente a que la impermeabilidad de la pared de micobacterias frente a estos compuestos impide alcanzar concentraciones intrabacterianas eficaces. La localización intracelular de las micobacterias en los macrófagos alveolares contribuye también a este efecto.

Poco a poco se conocen otras razones que contribuyen a crear cierto nivel de resistencia intrínseca a antibióticos en micobacterias. El análisis del genoma de *M. tuberculosis* ha mostrado la presencia de al menos 20 sistemas de transporte con características de bombas de salida, conocida causa de resistencia múltiple a antibióticos en otras bacterias. Las especificidades combinadas de estos sistemas cubren un amplio abanico de compuestos antituberculosos. De forma independiente, varios estudios han demostrado el potencial que estas bombas de salida pueden tener como mecanismo de resistencia a antibióticos en micobacterias. En general, parece que los niveles de expresión fisiológicos de estos sistemas no son suficientes como para producir resistencia. Sin embargo, la presencia de estos sistemas es preocupante en términos de resistencia por:

a) La posibilidad de tener mutantes naturales que sobreexpresen las bombas de salida en grado suficiente como para producir resistencia.

b) La baja especificidad de estas bombas pudiera conducir a una situación de multirresistencia a través de un *locus* genético único.

c) Las bombas de salida podrían proporcionar una resistencia de bajo nivel, que si bien no es suficiente para crear resistencia clínica, crea el terreno apropiado para la aparición de mutantes con mecanismos específicos de resistencia.

B. FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

1. Isoniazida

1.1. Actividad antituberculosa y mecanismo de acción

La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico (figura 66-1), descubierta tras la observación de que la nicotinamida poseía actividad tuberculostática.

Su actividad es específica frente a las micobacterias tuberculosas, careciendo de acción contra otros microorganismos. Es altamente eficaz frente a *M. tuberculosis* (concentración mínima inhibitoria [CMI]: 0,025-0,5 µg/mL) y *M. bovis;* de las micobacterias atípicas, la más sensible es *M. kansasii.* Se comporta como altamente bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares; en cambio, es bacteriostática contra los bacilos en estado de reposo. Continúa siendo el mejor compuesto antimicobacteriano, analizado de manera individual, por su índice eficacia/riesgo, bajo coste, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes; por ello constituye la base de los diversos regímenes de administración.

Sin embargo, y por la frecuencia con que pueden aparecer *resistencias* a la isoniazida, nunca se administra sola salvo en las pautas profilácticas que se mencionan más adelante (v. apartado D). La base de la resistencia se ha explicado en el apartado A, 3.

La resistencia aparece indefectiblemente *in vivo* en el curso de un tratamiento con isoniazida sola y se debe a la selección natural de cepas resistentes, a medida que van desapareciendo las sensibles. Pero cada vez es más frecuente la existencia de resistencias primarias; esta frecuencia es pequeña (2-5%) en las poblaciones en las que suelen cumplirse bien las normas de tratamiento, pero puede aumentar hasta el 15 y el 20% en poblaciones o circunstancias en las que los tratamientos son incorrectos o pobremente cumplidos.

La isoniazida afecta a numerosas funciones biológicas del bacilo, pero su acción primaria es inhibir la síntesis de los *ácidos micólicos,* que son componentes lipídicos específicos e importantes de las membranas de las micobacterias. La primera acción que se observa en presencia de isoniazida es su capacidad para interferir en el bacilo el alargamiento de un ácido graso de 26 carbonos, con lo que inhibe la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, que son los precursores de los ácidos micólicos de la membrana. La desestructuración de la membrana implica la incapacidad del bacilo para crecer y dividirse, y la pérdida de viabilidad.

El tiempo de contacto de la isoniazida con el bacilo es importante, ya que, si es pequeño, el bacilo recupera la capacidad de sintetizar ácido micólico, pero si dura varias horas, la inhibición se hace irreversible.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral; los valores de biodisponibilidad son hasta del 90%, pero puede haber un fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de 1-2 h. De forma excepcional y en casos críticos se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a proteínas y difunde con facilidad a todos los tejidos, material caseoso, líquidos ascítico y pleural; en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración es el 20%

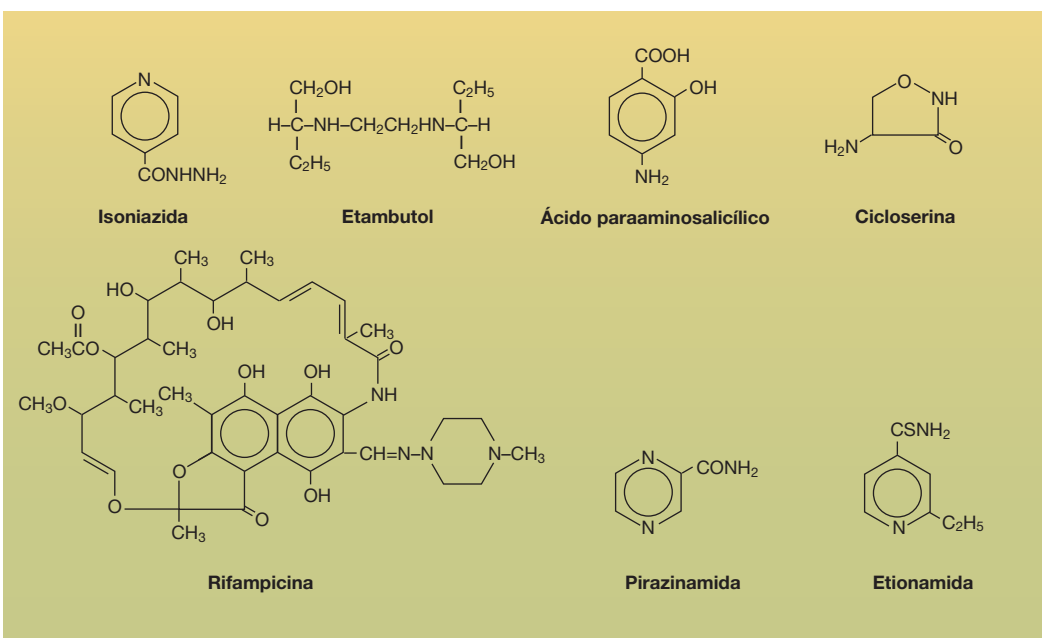


Figura 66-1. Estructura de los fármacos antituberculosos.

de la plasmática, pero en caso de afectación meníngea, la permeabilidad aumenta y los niveles en el líquido se aproximan a los plasmáticos.

La isoniazida es metabolizada casi en su totalidad en el hígado, mediante procesos de acetilación e hidroxilación. Existe heterogeneidad de carácter genético en la capacidad de acetilar la isoniazida, lo que repercute en la semivida del fármaco (v. cap. 8); en los acetiladores rápidos, la semivida de la isoniazida es de 80 min, mientras que en los lentos es de unas 3 h, pero en la práctica esto no suele tener repercusión en la eficacia terapéutica ni en el riesgo de toxicidad, porque la dosis diaria proporciona niveles sanguíneos que se encuentran en el intervalo terapéutico; 4 mg/kg proporcionan niveles de más de 0,8 mg/L en los acetiladores lentos y 0,2-0,4 mg/L en los rápidos. Sólo en los inactivadores lentos que tengan insuficiencia renal asociada puede haber una acumulación que ofrezca mayor incidencia de reacciones tóxicas. Pasa a la leche en el 20%.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

La isoniazida puede considerarse un fármaco poco tóxico y ello ha contribuido a su actual posición en la terapia antituberculosa. Sin embargo, deben vigilarse con especial cuidado los signos de alteración hepática y de alteración neurológica.

La alteración hepática no es frecuente, pero puede llegar a provocar hepatitis entre las 4 y las 8 semanas de tratamiento y necrosis. La incidencia de la hepatitis aumenta con la edad: es infrecuente en personas menores de 25 años, del 1% entre los 25 y los 49 años, y llega al 2,5% después de los 50 años. La incidencia aumenta en pacientes alcohólicos o en los que toman asociadamente otros fármacos hepatotóxicos, como la rifampicina y la pirazinamida. El hecho de que aumenten las transaminasas no significa que se vaya a desarrollar una hepatitis; las enzimas aumentan durante los primeros meses en algo más del 10% de los pacientes, pero suelen descender espontáneamente sin necesidad de suspender la medicación; no obstante, si no descienden o si alcanzan un valor de cinco veces el normal, es mejor suspenderla. Lógicamente, el riesgo aumenta en los pacientes con insuficiencia hepática.

Las alteraciones neurológicas abarcan el sistema periférico y el central; guardan relación con la depleción de piridoxina, por lo que se aconseja asociar esta vitamina de manera sistemática. La isoniazida se combina con el piridoxal y su fosfato, e inhibe su capacidad de actuar como coenzima. Produce neuritis periférica, neuritis óptica con atrofia, sacudidas musculares, convulsiones, ataxia, mareo, parestesias, encefalopatía tóxica y alteraciones mentales de diverso tipo, incluidas las de carácter psicótico. A pesar de ello, no está contraindicada en pacientes epilépticos y psiquiátricos, pero la isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína, por lo que aumenta sus concentraciones plasmáticas y puede llegar a ocasionar intoxicación fenitoínica.

Otras reacciones son: erupciones, fiebre, trastornos hematológicos (agranulocitosis, eosinofilia y anemia), vasculitis, síndromes artríticos y molestias gástricas. Algunos desarrollan anticuerpos antinucleares y síndromes del tipo lupus de carácter reversible.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en el tratamiento y la profilaxis de la tuberculosis, en todas sus formas. Su aplicación y dosis se exponen en el apartado D.

2. Rifampicina

2.1. Actividad antibacteriana y mecanismo de acción

La rifampicina (*rifampin* en Estados Unidos) es un derivado semisintético de un antibiótico complejo macrocíclico, la rifampicina B, obtenida de *Streptomyces mediterranei* (fig. 66-1).

Es un antibiótico de amplio espectro, ya que inhibe el crecimiento de numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, y de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es bactericida contra formas intracelulares y extracelulares de *M. tuberculosis, M. bovis* y casi todas las cepas de *M. kansasii;* además, son susceptibles algunas cepas de micobacterias atípicas (tipo II o escotocromógenas: *M. scrofulaceum;* tipo III o no fotocromógenas: *M. avium intracellulare*). Es activa también frente a diversas cepas de *Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Legionella, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus* y *Klebsiella* (tabla 66-1).

La rifampicina se fija de manera específica a la subunidad β de la ARN-polimerasa dependiente del ADN de los bacilos y las bacterias, inhibe su actividad y suprime la iniciación de la formación de las cadenas de ARN. Esta acción no se lleva a cabo en la ARN-polimerasa del núcleo de células eucariotas y sólo a grandes concentraciones en la polimerasa mitocondrial. Desaparecen los ribosomas de los bacilos.

Aparece resistencia con rapidez *in vitro* e *in vivo* tanto en micobacterias como en otras bacterias *(Neisseria meningiti-*

Tabla 66-1. Actividad antibacteriana de la rifampicina

Especie bacteriana	CMI *in vitro* (mg/mL)
M. tuberculosis	0,005-02
M. kansasii	0,25-1
M. marinum	0,25-1
M. scrofulaceum	4-16
M. avium-intracellulare	4-16
M. leprae	0,3[a]
Staphylococcus aureus	0,0003-0,012
Neisseria meningitidis	0,1-0,8
Haemophilus influenzae	0,1-0,8

CMI: concentración mínima inhibitoria.
[a] Obtenida en ratón *in vivo.*

dis), en particular si se administra sola; esta aparición se demora considerablemente cuando se administra en asociación con isoniazida, etambutol, estreptomicina u otros fármacos antimicobacterianos. La resistencia se debe a modificaciones en la ARN-polimerasa que impiden la fijación del antibiótico (v. apartado A, 3).

2.2. Características farmacocinéticas

La rifampicina por vía oral tiene una biodisponibilidad superior al 90%; dosis de 600 mg proporcionan un nivel máximo de 7-8 mg/L, pero la administración repetida induce la enzima desacetilante hepática e incrementa el aclaramiento biliar. El alimento interfiere en la velocidad y la intensidad de la absorción. Difunde libremente a los tejidos y líquidos corporales, atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica (BHE); en personas normales, la concentración en el LCR es mínima, pero si existe inflamación meníngea, la concentración llega a ser el 50% de la plasmática. Sufre desacetilación en el hígado y se transforma en 2,5-o-desacetilrifampicina, también activa, eliminándose en gran parte por la bilis; pero hasta el 50% de la forma original lo hace por el riñón y la bilis, con lo que se alcanzan concentraciones terapéuticas en estos líquidos. En el intestino entra en la circulación enterohepática.

Debido a la inducción enzimática de sus propias enzimas (acopladas al citocromo P450), la administración acelera el aclaramiento, de forma que la semivida desciende de 2-5 h a menos de 2 h a las 2 semanas. La probenecida reduce su excreción al bloquear la captación hepática. La isoniazida incrementa la semivida de la rifampicina en los acetiladores lentos al interferir en su metabolismo. A su vez, la rifampicina acelera el metabolismo de muchos otros fármacos por inducción enzimática (v. a continuación).

2.3. Reacciones adversas e interacciones

La inmensa mayoría de los pacientes toleran bien la rifampicina, que puede producir inicialmente algunas molestias digestivas, erupción cutánea, algias musculares y articulares y calambres en las extremidades, pero la reacción más frecuente e importante es de carácter hepático. En las primeras semanas puede aparecer una ictericia asintomática de tipo colestásico, que al parecer se debe a fenómenos de competencia entre la captación de bilirrubina y el fármaco en la célula hepática y que se resuelve en pocos días. Independientemente pueden aparecer signos de disfunción hepática, con aumento de la SGPT, más tempranos que en el caso de la isoniazida; esta disfunción es más frecuente en alcohólicos, en pacientes hepáticos, en quienes reciben isoniazida simultáneamente y en los niños. La lesión celular es más difusa que en el caso de la hepatitis por isoniazida y con menos grado de inflamación periportal.

Se han descrito también síntomas de tipo neurológico: fatiga, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, desorientación, falta de concentración y parestesias.

A veces ocurre una reacción de tipo inmunológico, más frecuente según algunos si la administración es intermitente. Consiste en un síndrome de carácter gripal con disnea, sibilancias, a veces púrpura con trombocitopenia y leucocitopenia; rara vez pueden aparecer hemólisis con hematuria y hemoglobinuria e insuficiencia renal. En estos casos se debe reducir la dosis y, si no basta, suspender la rifampicina.

Debe indicarse a los pacientes que la orina, las heces, la saliva, el sudor, el semen y las lágrimas pueden teñirse de rojo o naranja.

Se han descrito numerosas *interacciones* de interés clínico: *a)* la rifampicina, por aumentar el metabolismo, disminuye los niveles de corticoesteroides, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metadona, digoxina, quinidina, bloqueantes β (propranolol, metoprolol), antifúngicos imidazólicos (ketoconazol, itraconazol), teofilina, antirretrovíricos (nevirapina, inhibidores de la proteasa), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) y *b)* algunos fármacos pueden aumentar los niveles de la rifampicina: fluconazol, cotrimoxazol, atovacuona, claritromicina, delavirdina, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, o los inhibidores de la proteasa; aunque puede ocurrir, como en el caso de los antirretrovirales, y especialmente los inhibidores de la proteasa, el efecto contrario (disminución de los niveles de éstos), por lo que es necesario vigilar tanto la respuesta clínica como la posible aparición de efectos adversos dependientes de la concentración (v. cap. 69).

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en la tuberculosis, en infecciones por ciertas micobacterias atípicas y en la lepra (v. D; II, 2; III, 5, y tabla 66-2). En asociación con vancomicina se puede emplear en infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina y en infecciones por *Legionella,* en asociación con eritromicina.

2.5. Otros derivados

Rifabutina. Es un derivado de la rifampicina S que posee actividad similar a rifampicina sobre *M. tuberculosis* pero mayor sobre *M. avium complex* y *M. fortuitum*. Se caracteriza por poseer gran afinidad por los tejidos donde alcanza concentraciones 5-10 veces superiores que en el plasma, donde las concentraciones son inferiores que las obtenidas tras la misma dosis de rifampicina. Su semivida de eliminación es más prolongada (32-67 h) y es metabolizada en el hígado por enzimas CYP3A. Aunque su capacidad inductora es menor que la de la rifampicina, el hecho de que, a diferencia de ella, sea metabolizada por este sistema enzimático, puede originar interacciones bidireccionales con macrólidos e inhibidores de la proteasa. Habitualmente se recomienda reducir la dosis de rifabutina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, pero este fármaco es de elección en el tratamiento de infecciones por micobacterias en el sida. La dosis recomendada para adultos es de 300 mg/24 h por vía oral.

Tabla 66-2. Dosificación habitual de los principales fármacos antituberculosos

Régimen	Dosis en mg/kg (máxima cada 24 h)					
	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida	Etambutol	Estreptomicina	Rifabutina
a) **Cada 24 h**						
Adultos	5 (300)	10 (600)	15-30 (2.000)	15-25	15 (1.000)	5 (300)
Niños	10-20 (300)	10-20 (600)	15-30 (2.000)	15-25	20-40 (1.000)	10-20 (300)
b) **Dos veces por semana**						
Adultos	15 (900)	10 (600)	50-70 (4.000)	50	25-30 (1.500)	5 (300)
Niños	20-40 (900)	10-20 (600)	50-70 (4.000)	50	25-30 (1.500)	10-20 (300)
c) **Tres veces por semana**						
Adultos	15 (900)	19 (600)	50-70 (3.000)	25-30	25-30 (1.500)	—
Niños	20-40 (900)	10-20 (600)	50-70 (3.000)	25-30	25-30 (1.500)	—

Su administración se ha asociado con uveítis, depósitos corneales, neutrocitopenia, artralgias y decoloración cutánea, efectos adversos que aparecen más frecuentemente con dosis altas del antibiótico. Su uso se recomienda en caso de falta de respuesta al tratamiento con rifampicina, aunque no se pueden descartar las resistencias cruzadas.

Rifapentina. Es un nuevo derivado de este grupo que se caracteriza por tener una absorción mucho más lenta que los derivados anteriores ($t_{máx}$ de 5-6 h frente a 1,5-2,0 h de rifampicina y 2,5-4,0 h de rifabutina), pero su absorción por vía oral aumenta en presencia de alimentos, habiéndose comprobada que el área bajo la curva (AUC) aumenta un 40-50%, lo que la diferencia claramente de la rifampicina que debe administrarse con el estómago vacío para que su absorción sea idónea. La potencia inductora de la rifapentina sobre enzimas hepáticas es mayor que la de la rifabutina pero menor que la de rifampicina. Su semivida de eliminación es de 14-18 h. Está todavía sin definir claramente el papel que este derivado puede ocupar en el tratamiento de las infecciones por micobacterias.

Rifaximina. Aunque por pertenecer al grupo de las rifamicinas se incluye en este capítulo, la rifaximina carece de actividad frente a micobacterias. Su actividad antibacteriana es mayor sobre bacterias grampositivas que sobre gramnegativas. Son sensibles estreptococos y estafilococos, enterobacterias, *Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori,* así como bacteroides, peptococos y peptoestreptococos. Este espectro de actividad antibacteriana, unido al hecho de que el fármaco se encuentre en concentraciones indetectables en plasma tras su administración por vía oral, hace que pueda ser útil en el tratamiento de infecciones intestinales, en sobreinfecciones bacterianas postantibioterapia, en profilaxis de cirugía del aparato digestivo y en la erradicación de micobacterias de localización intestinal. En ensayos clínicos, el antibiótico ha resultado eficaz en el tratamiento de la encefalopatía hepática y de la diverticulitis.

3. Etambutol

3.1. Actividad antituberculosa y mecanismo de acción

El etambutol (fig. 66-1) es un fármaco sintético que actúa exclusivamente sobre las micobacterias en fase de crecimiento: *M. tuberculosis, M. bovis,* la mayoría de las cepas de *M. kansasii y* algunas atípicas del grupo III (no fotocromógenas). Su acción es bacteriostática, incluso sobre cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina. El mecanismo no está aún bien definido; a la concentración de 1 µg/mL parece que inhibe la síntesis de ARN u otro material intracelular. La resistencia al etambutol se produce lentamente y su incorporación al tratamiento tiene el gran valor de demorar la aparición de resistencias a otros tuberculicidas.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad de casi el 80% y un $t_{máx}$ de 2-4 h; 15 mg/kg proporcionan una concentración plasmática de 5 mg/L. Se fija a proteínas en el 40% y se excreta principalmente por el riñón, en su mayor parte sin metabolizar, por mecanismos de filtración y secreción; la semivida es de 3 a 4 h.

3.3. Reacciones adversas

A las dosis recomendadas es muy poco tóxico; en ocasiones puede producir algunas reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, artralgia, erupciones cutáneas y prurito, molestias gastrointestinales, cefalea, mareo, desorientación y alucinaciones. Por encima de los 15 mg/kg y de forma dependiente de la dosis, puede provocar neuritis retrobulbar con reducción de la agudeza visual y del campo visual, alteración de la percepción de colores y escotomas; de ahí la conveniencia de hacer una exploración visual antes de iniciar el tratamiento y prevenir a los pacientes para que informen de cualquier alteración que perciban en la visión, ya que la alteración suele ser reversible. Puede producir hiperuricemia por competir con la secreción tubular de ácido úrico.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, de forma asociada. Su eficacia es grande en ca-

sos de recaídas y también cuando hay probabilidad de que las cepas hayan desarrollado resistencia a isoniazida y rifampicina (v. apartado D y tabla 66-2).

4. Estreptomicina

Es un aminoglucósido cuya estructura, espectro y propiedades se exponen en el capítulo 62. Fue el primer tuberculostático que redujo la mortalidad de la tuberculosis. *In vitro* es bactericida frente a *M. tuberculosis* a concentraciones entre 0,4 y 10 mg/L, pero *in vivo* su acción es sólo bacteriostática y actúa exclusivamente sobre los bacilos de localización intracelular. Desarrolla resistencia con gran rapidez cuando se administra como fármaco único, porque la proporción de bacilos primariamente resistentes es alta (1 de cada 10^6), localizados en las lesiones pulmonares cavitarias. Es frecuente que un paciente que muestra resistencia primaria a la isoniazida también la presente para la estreptomicina.

La eficacia de este fármaco en los primeros meses de tratamiento está ampliamente confirmada, administrada por vía parenteral en asociación con otros fármacos antituberculosos. Sus características farmacocinéticas y toxicidad se exponen en el capítulo 62. Las formas de aplicación en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias se detallan en los apartados I. D y II.

5. Pirazinamida

5.1. Actividad antituberculosa

Es un análogo de la nicotinamida (fig. 66-1) que muestra actividad tuberculicida sólo en medio ácido, de ahí que su eficacia sea máxima frente a los bacilos de localización intracelular dentro de los macrófagos, a la concentración de 12,5 mg/L. Inicialmente se consideró un fármaco de segunda línea, pero su papel ha aumentado al incorporarla a los tratamientos modernos de duración corta, en asociación con la isoniazida y la rifampicina. Utilizada como fármaco único, se desarrollan resistencias con rapidez. Se desconoce su mecanismo de acción.

5.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral con un $t_{máx}$ de unas 2 h (45 mg/L con dosis de 1 g). Se distribuye por los tejidos y penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Es metabolizada por hidrólisis, seguida de hidroxilación, siendo excretados los metabolitos por orina. La semivida de eliminación es de 10 a 16 h.

5.3. Reacciones adversas

La más importante es la hepatotoxicidad, que guarda relación con la dosis. A la dosis de 3 g/día en asociación con isoniazida, la incidencia de lesiones hepáticas alcanza el 14%, llegando a ser mortal en ocasiones; pero a las dosis más habituales de hasta 30 mg/kg/día, la incidencia de hepatotoxicidad es pequeña, sobre todo si la administración no supera los 2 meses. En cualquier caso, es necesario vigilar la función hepática.

Produce habitualmente hiperuricemia, que puede llegar a los 12-14 mg/dL, por inhibir la secreción de ácido úrico; si provoca síntomas de gota, se aconseja asociar alopurinol. En ocasiones provoca malestar, artralgias, fiebre, molestias digestivas, erupción cutánea y fotosensibilidad.

5.4. Aplicaciones terapéuticas

Véanse pautas de tratamiento en los apartados I, D y II, y en la tabla 66-2.

C. FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

1. Quinolonas

El creciente aumento de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos de primera línea ha conducido al mayor uso de algunos de estos derivados en el tratamiento de la tuberculosis por bacterias multirresistentes, siendo su acción debida, como en el caso de otras especies bacterianas, a la inhibición que las quinolonas producen sobre la ADN girasa. Las que han demostrado mayor utilidad son ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino, administradas en asociación con otros antituberculosos (v. cap. 65 y tabla 66-3).

2. Etionamida

Es la tioamida del ácido isonicotínico (fig. 66-1), que presenta actividad bacteriostática a la concentración de 0,6-2,5 mg/L frente a *M. tuberculosis, y* a la concentración de 10 mg/L frente a micobacterias fotocromógenas. Su utilidad en la clínica humana está limitada por sus abundantes y frecuentes reacciones adversas.

Se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente por todo el organismo, atravesando la BHE hasta alcanzar

Tabla 66-3. Dosificación de fármacos antituberculosos de segunda línea

Fármaco	Dosis/24 h	Vía	Dosis/semana
Cicloserina	500-700 mg	Oral	5
Ciprofloxacino	750 mg	Oral	5
Etionamida	500-750 mg	Oral	5
Kanamicina/capreomicina	15 mg/kg	IM/IV	3-5
Levofloxacino	750 mg	Oral	5
Ofloxacino	600-800 mg	Oral	5

IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa.

concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas. Es ampliamente metabolizada en el hígado; su semivida plasmática es algo inferior a la de la isoniazida, pero permite administrarla cada 12 h.

Produce con gran frecuencia molestias digestivas, con irritación gastrointestinal, náuseas, pirosis, vómitos y anorexia. Ello obliga a reducir la dosis a la mitad en el 50% de los pacientes, con la consiguiente reducción en la eficacia. Causa también molestias de tipo neurológico, que comprenden desde neuropatías periféricas hasta alteraciones psiquiátricas. Provoca hepatotoxicidad en el 5% de los pacientes y en ocasiones puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

Para la aplicación clínica, véanse el apartado D y la tabla 66-3.

3. Cicloserina

Es un antibiótico inicialmente producido por *Streptomyces orchidaceus* y actualmente sintetizado, análogo a la D-serina. *In vitro* tiene actividad bacteriostática frente a *M. tuberculosis* a la concentración de 5-20 mg/L. Su acción se debe a la capacidad de competir con la D-serina en la síntesis de la pared bacteriana.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3-4 h, alcanzando concentraciones de 50 mg/L. Se distribuye por todos los tejidos y atraviesa bien la BHE. Un 30% es metabolizado y el resto es excretado por la orina donde alcanza concentraciones terapéuticas elevadas; en caso de insuficiencia renal se acumula. Su semivida es de 8-12 h.

Las reacciones adversas principales implican al sistema nervioso central; las reacciones neurológicas consisten en sacudidas musculares, temblores, hiperreflexia, alteraciones visuales, crisis convulsivas y ausencias; las psiquiátricas comprenden somnolencia, aturdimiento, confusión, nerviosismo, irritabilidad, reacciones psicóticas, depresivas y paranoides; los episodios psicóticos ocurren en el 10% de los pacientes. Está contraindicada en epilépticos. La mayor parte de estas reacciones se pueden evitar si se controlan las concentraciones plasmáticas.

Su utilización se señala en los apartados D y II. La dosis inicial es de 250 mg cada 12 h durante 2 semanas, para aumentar después 250 mg/día durante varios días, según la tolerancia. La dosis normal es de 500-1.000 mg/día repartidos en varias dosis; la concentración terapéutica (en el valle) ha de ser de 25-30 mg/L.

4. Capreomicina

Es un antibiótico polipeptídico producido por *Streptomyces capreolus*. Las cepas susceptibles de *M. tuberculosis* son susceptibles a concentraciones de 1-50 mg/L (en general, 10 mg/L). Las concentraciones máximas plasmáticas son de unos 30 mg/L. Su uso queda reservado para cepas resistentes. Se administra por vía parenteral (tabla 66-3). Puede producir acúfenos, pérdida de audición, proteinuria, cilindruria y retención de nitrógeno y eosinofilia. No se debe administrar junto con viomicina o estreptomicina porque sus toxicidades se suman.

5. Ácido paraaminosalicílico

Es un derivado del ácido salicílico y análogo del ácido paraaminobenzoico (fig. 66-1) que se emplea como sal sódica o cálcica. Su acción se limita a ser bacteriostática débil, exclusivamente frente a *M. tuberculosis,* a concentraciones de 1 mg/L. Administrado solo es de escasa utilidad por su baja actividad, pero, en asociación con isoniazida y estreptomicina, retrasa la aparición de resistencias. La necesidad de que las dosis sean altas y la frecuencia de molestias que origina, contribuyeron a su sustitución por el etambutol; sin embargo, su bajo coste continúa favoreciendo su empleo en países de bajo desarrollo.

El mecanismo de acción es similar al de las sulfamidas y consiste en competir con el ácido paraaminobenzoico en la síntesis de folatos (v. cap. 65, apartado I).

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1,5-2 h, y se distribuye ampliamente por todos los tejidos y líquidos orgánicos, aunque apenas atraviesa la BHE. Se metaboliza en el 50% por acetilación siendo excretados por orina los metabolitos y el PAS con rapidez; la semivida es de alrededor de 1 h, aumentando algo en caso de insuficiencia renal. La probenecida retrasa la excreción del compuesto.

Las reacciones adversas son frecuentes y aunque en general no resultan graves, son lo bastante molestas para perturbar seriamente el cumplimiento terapéutico (20%). Aparecen molestias gastrointestinales de índole muy diversa y cuadros de hipersensibilidad con manifestaciones variadas (fiebre, malestar, dermatitis, agranulocitosis, etc.).

Para la aplicación clínica, véanse el apartado D y la tabla 66-2. Su uso queda relegado a situaciones de recaídas que exigen nuevos tratamientos y a las resistencias primarias.

6. Otros fármacos

La **amikacina** es el antibiótico aminoglucósido más activo frente al *M. tuberculosis* y otras micobacterias (v. apartado II). Su farmacocinética y propiedades se analizan en el capítulo 62.

La **kanamicina** es menos activa, pero más barata que la amikacina. También sirve para casos de recaídas.

D. PAUTAS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

1. Tratamiento curativo

Durante muchos años, el régimen terapéutico más aceptado consistía en cursos de 18-24 meses en los que se asociaban isoniazida (I) (300 mg/día) y etambutol (E) (15-25 mg/kg/día) y, durante los primeros 2 meses, se añadía estreptomicina (ES) (1 g/día). Sin embargo, este régimen, que todavía se sigue en determinadas circunstancias, ha sido en gran parte sustituido por tratamientos más cortos en los que la rifampicina (R) y la isoniazida son los fármacos principales.

El más extendido es el *régimen de 9 meses,* en que se combina la I (300 mg/día) con la R (600 mg/día), en una sola dosis diaria por vía oral, en ayunas. En las primeras etapas del tratamiento se recomienda asociar E (15 mg/kg) o ES (1 g), mientras se reciben los datos sobre la sensibilidad de los fármacos, por si hay resistencia primaria a alguno de ellos; esto es importante si se sospecha que puede haber resistencia sobre la base de que haya habido tratamientos previos o contacto con gérmenes resistentes o se haya adquirido la infección en países con un alto índice de resistencias a la isoniazida (África, Asia o Sudamérica).

Existe un régimen de 9 meses en que, transcurridos los dos primeros, se pasa a administrar dos veces por semana R (600 mg) + I (900 mg).

Se acepta actualmente la posibilidad de reducir aún más la duración del tratamiento, en *régimen de 6 meses*. Para ello se emplean los cuatro fármacos bactericidas: I, R, ES y pirazinamida (P). De este régimen cabe destacar la actividad de la P, a la dosis de 2-2,5 g/día, que ejerce su gran acción bactericida durante los primeros 2 o 3 meses; transcurridos éstos, se pueden suspender la P y la ES, con lo que se limita la toxicidad, manteniendo I + R hasta el final de los 6 meses. Es posible sustituir ES por E. Con este esquema, se estudia el modo de reducir aún más el período total de tratamiento a 3 o 4 meses.

Es preciso tener en cuenta que con la asociación I + R pueden aparecer resistencias a una de ellas, con lo que el paciente recibiría un solo fármaco activo y el riesgo de hepatotoxicidad aumenta.

La pauta actual más extendida para el tratamiento de la tuberculosis consiste en una primera fase o *fase inicial* de dos meses en la que se administran diariamente I (5 mg/kg, máx. 300 mg/día), R (10 mg/kg, máx. 600 mg/día), y P (25 mg/kg, máx. 2 g/día). En pacientes VIH+ o emigrantes procedentes de áreas con elevada incidencia de resistencia a isoniazida, se incluye en esta primera fase E (25 mg/kg). Algunas pautas incluyen el etambutol para todos los pacientes. Terminada la fase inicial se administra una *fase de continuación* que habitualmente será de 4 meses con I y R o de 7 meses en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), dando lugar a pautas de 6 o 9 meses. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda unas prácticas estrictas de seguimiento del tratamiento, así como de la evaluación microbiológica de los pacientes cuando sea posible. Esto incluye ensayos de susceptibilidad que pueden determinar cambios en las pautas indicadas. La tuberculosis MDR o XDR, definidas anteriormente, exigen tratamientos diferentes que incluyan antituberculosos de segunda línea.

2. Tratamiento de recaídas

Si inicialmente el paciente recibió I + E, o I + E + ES, y se ha vuelto resistente a la I, ésta se sustituirá por R. Cuando se sospeche resistencia a fármacos, se debe añadir a los previamente usados una combinación formada por dos o tres fármacos, en la que se incluya, al menos, uno no usado de acción débil (etambutol, etionamida, PAS o cicloserina), hasta que se reciban datos sobre susceptibilidad. La asociación P + ES suele ser excelente, pudiendo ser sustituida la ES por la capreomicina. En infecciones resistentes a los cuatro grandes se utilizarán tres o cuatro de segunda línea junto con dosis altas de I (15 mg/kg).

3. Terapia preventiva

Se deben considerar dos casos: *a)* prevención de la infección en un individuo con Mantoux negativo (en ausencia de anergia) que ha mantenido contacto íntimo con el caso activo, y *b)* prevención de la infección en un individuo que está ya infectado, pero no muestra actividad (Mantoux claramente positivo, pero no se aprecian signos radiológicos de actividad; la infección es subclínica). En el primer caso se habla de quimioprofilaxis verdadera, mientras que en el segundo se trata de quimioprofilaxis en una infección subclínica.

La profilaxis se realiza con un solo fármaco: I o R; lo más frecuente es usar I a la dosis en adultos de 4-5 mg/kg/día o 300 mg/día más piridoxina (15-50 mg/día); en niños, 10 mg/kg/día. Se repite el Mantoux a los 3 meses; si es negativo y ya no hay contacto con el paciente, se suspende la medicación; si es positivo o se mantiene el contacto, se continúa el tratamiento durante 12 meses. Si la isoniazida no se tolera o está contraindicada, se sustituye por rifampicina, 600 mg/día.

4. Tuberculosis extrapulmonares

En la *meningitis tuberculosa,* la isoniazida alcanza concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas; se administra a la dosis de 10 mg/kg/día y algo mayores en niños, hasta que se confirme que el curso es favorable; después se reduce a las dosis habituales. La rifampicina alcanza también concentraciones adecuadas en LCR, por lo que debe usarse en forma asociada, a las dosis habituales. Si hay sospecha de resistencias por los datos epidemiológicos, tanto el etambutol como la pirazinamida y la etionamida alcanzan buenas concentraciones en LCR, no así los aminoglucósidos. Se recomienda la asociación de corticoesteroides (prednisona, 60-80 mg/día).

En la *pericarditis tuberculosa,* el tratamiento es similar al de la tuberculosis pulmonar, pero puede ser necesario añadir corticoides y debe valorarse la necesidad de la pericardiectomía.

En la *tuberculosis ósea* se utilizan los regímenes asociados que contengan isoniazida como base o rifampicina.

En la *tuberculosis renal* se emplean las asociaciones de fármacos múltiples, con el régimen isoniazida-rifampicina como base; la duración puede ser de 9 meses, aunque otros autores prefieren prolongarla a 2 años.

II. INFECCIONES POR MICOBACTERIAS ATÍPICAS

1. Fármacos utilizables

Las micobacterias atípicas varían considerablemente en su sensibilidad a los fármacos: unas son muy sensibles, mientras que otras son altamente resistentes. Dentro de una misma especie, la sensibilidad es también variable entre las diversas cepas. En la tabla 66-4 se exponen la clasificación más aceptada de las micobacterias y su sensibilidad a los fármacos basada en el porcentaje de cepas que, en condiciones *in vitro*, mostraron sensibilidad a las concentraciones farmacológicas que se pueden obtener en la clínica. Algunas especies son susceptibles a los fármacos que normalmente se emplean en el tratamiento de la tuberculosis: tal es el caso de la rifampicina, la isoniazida, los aminoglucósidos, el etambutol y otros tuberculostáticos menores. En cambio, otras responden a antibióticos propios de infecciones piógenas, como sucede con la eritromicina o algunas cefalosporinas.

Las infecciones por micobacterias atípicas han cobrado nueva actualidad por su implicación en la patología infecciosa de los pacientes inmunodeprimidos, especialmente *M. avium-intracellulare* y *M. scrofulaceum*.

La **rifampicina** es activa en varias micobacteriosis atípicas, como se indica en la tabla 66-1. Presenta buena actividad frente a *M. kansasii* y *M. marinum*, algo menor frente a *M. scrofulaceum*, *M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans*, y es en general ineficaz frente a *M. fortuitum*. No debe emplearse sola porque se desarrollan resistencias con facilidad.

La **isoniazida** inhibe el 40% de las cepas de *M. kansasii* a la concentración de 1-5 µg/mL y sólo el 10-30% de *M. intracellulare*. Debido a su limitada susceptibilidad, se emplean dosis altas de 10-15 mg/kg/día, lo que incrementa el riesgo de toxicidad.

Los aminoglucósidos son en general bastante útiles. La **estreptomicina** es muy eficaz en infecciones por *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, algo menos en las producidas por *M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans*, e ineficaz frente a *M. fortuitum*. La **amikacina** actúa frente a *M. marinum*, pero es mucho menos activa frente a *M. fortuitum*; susceptibilidad intermedia muestra *M. avium-intracellulare*.

El **etambutol**, la **etionamida** y la **cicloserina** actúan medianamente en infecciones por *M. avium-intracellulare*. La **capreomicina** es el único tuberculostático activo en infecciones por *M. fortuitum*.

La **rifabutina** inhibe el 90% de las cepas de *M. avium intracellulare* a concentraciones de 2 mg/mL, habiéndose comprobado que reduce al 50% aproximadamente la incidencia de la infección y la diseminación bacteriana, tras la administración de dosis de 300 mg/día, en pacientes de sida con menos de 200 CD4/µL.

La **eritromicina** es activa prácticamente sobre todas las cepas de *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, algunas cepas de *M. avium-intracellulare*, *M. chelonae* y *M. abscessus*. Sin embargo, es importante considerar que los macrólidos **claritromicina** y **azitromicina** poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *M. avium-intracellulare*, como se señaló en el capítulo 63; estos fármacos no deben ser utilizados en monoterapia por la facilidad con que se seleccionan cepas resistentes.

El **ciprofloxacino** es activo *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare*, considerándose en la actualidad una alternativa válida en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana.

Algunos β-lactámicos (**cefoxitina, cefmetazol** e **imipenem**) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de infecciones por *M. fortuitum* y *M. abscessus*, especies que también son sensibles a **doxiciclina** y **minociclina.** El **sulfametoxazol** es también activo sobre estas dos últimas especies de micobacterias, presentando también actividad, solo o asociado a **trimetoprima,** sobre *M. marinum* y *M. kansasii*.

Tabla 66-4. Susceptibilidad *in vitro* de micobacterias atípicas a diversos fármacos antiinfecciosos

Fotocromógenos I	*M. kansasii*	Claritromicina (4), rifampicina (4), estreptomicina (4), etionamida (4), amikacina (3), cicloserina (3), etambutol (3) e isoniazida (2)
	M. marinum	Rifampicina (4), amikacina (4), etambutol (4), claritromicina (4), kanamicina (4), minociclina (3) y doxiciclina (3)
Escotocromógenos II	*M. scrofulaceum*	Amikacina (4), eritromicina (4), estreptomicina (4), rifampicina (3), etionamida (2) e isoniazida (1)
No cromógenos III	*M. avium-intracellulare*	Claritromicina (4), rifabutina (4), clofazimina (3), etionamida (2), rifampicina (2), estreptomicina (2), amicacina (2), cicloserina (2) y etambutol (1)
Crecimiento rápido IV	*M. fortuitum*	Cefoxitina (4), cefmetazol (4), imipenem-cilastatina (4), amikacina (4), ciprofloxacino u ofloxacino (4), minociclina (4), o doxiciclina (2), cotrimoxazol (4) y claritromicina (3)
	M. chelonei	Claritromicina (4), azitromicina (4), amikacina (3), kanamicina (3), imipenem (2) y doxiciclina (1)
	M. chelonaei (abscessus)	Claritromicina (4), amikacina (3), cefoxitina (3) e imipenem (3)
Otras	*M. ulcerans*	Rifampicina (4), estreptomicina (4) y clofazimina (2)

Porcentaje de cepas que mostraron sensibilidad a los fármacos, a concentraciones alcanzables en terapéutica: 4: 81-100%; 3: 61-80%; 2: 41-60%; 21-40%. De Alford, 1995.

La **clofazimina,** fármaco muy activo sobre *M. leprae* (v. apartado III) es también activa *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare* a concentraciones de 1,6-2 mg/mL.

2. Utilización terapéutica

En las infecciones por *M. kansasii* se recomienda la asociación de isoniazida, rifampicina y etambutol, manteniéndose el tratamiento durante 2 años. Otra asociación válida es isoniazida, rifampicina y estreptomicina durante 1 año. En casos con mala respuesta o por aparición de resistencias, se pueden asociar cinco o seis fármacos, incluidos productos de mayor toxicidad.

En infecciones por *M. scrofulaceum,* si es posible, se recomienda la limpieza quirúrgica de la zona afectada; en el tratamiento farmacológico se utilizan isoniazida, rifampicina, estreptomicina y cicloserina asociadas, siendo útil probablemente la claritromicina.

En el caso de *M. fortuitum* son útiles amikacina, cefoxitina, cefmetazol, doxiciclina, sulfametoxazol, rifampicina, ciprofloxacino y ofloxacino; en general se utiliza la amikacina asociada a alguno de los otros fármacos señalados. Habitualmente, en la enfermedad pulmonar se recomienda comenzar el tratamiento con amikacina y cefoxitina o cefmetazol por vía intravenosa durante 4-8 semanas, continuando por vía oral con sulfametoxazol y doxiciclina más ciprofloxacino u ofloxacino al menos durante 6 meses.

Sin embargo, las infecciones por *M. avium-intracellulare* (MAC) todavía en este momento presentan mayores dificultades terapéuticas. En la actualidad se consideran fármacos de primera línea claritromicina y azitromicina. Una pauta establecida asocia claritromicina (500 mg/ 12 h) + etambutol (25 mg/día) + clofazimina (200 mg/día) o estreptomicina (10-12 mg/kg/día por vía intramuscular) o ciprofloxacino (750 mg/12 h); este tratamiento se mantiene durante 1-2 meses continuando luego con claritromicina (750 mg/24 h) + etambutol (15 mg/día), con o sin clofazimina (50-100 mg/día), durante 3-24 meses en pacientes sin sida. En el sida, si la infección es diseminada, el tratamiento, en general, debe mantenerse durante toda la vida. Teniendo esto en cuenta, es importante diseñar regímenes que sean eficaces y bien tolerados.

Se ha comprobado que la absorción oral de los fármacos está reducida en los pacientes con sida, alcanzándose en consecuencia concentraciones plasmáticas significativamente más bajas, lo que añade una dificultad más al tratamiento, sobre todo en infecciones, como las que se acaban de describir, en las que la sensibilidad de los microorganismos responsables es muy baja. La rifampicina y el etambutol son los fármacos de peor absorción, siendo la absorción oral de rifabutina menos alterada. Además, estos pacientes requieren tratamiento simultáneo con otros fármacos (antibacterianos, antifúngicos, antirretrovirales, etc.), por lo que en ellos son extraordinariamente frecuentes los efectos adversos y las interacciones farmacológicas: rifampicina-ketoconazol o fluconazol-macrólidos (v. caps. 60, 63 y 69), entre las más importantes.

III. QUIMIOTERAPIA ANTILEPROSA

1. Objetivos terapéuticos

La lepra está causada por *Mycobacterium leprae*. Se distinguen tres tipos principales: las dos formas polares, tuberculoide y lepromatosa, y la intermedia o fronteriza *(borderline);* estos tipos están condicionados por la respuesta celular inmunológica a *M. leprae,* alta en la forma tuberculoide y formas intermedias, y muy pobre en la lepromatosa. Clínicamente, además de las dos formas polares, se distinguen varias formas dentro del tipo fronterizo, según que las características se aproximen más a la forma tuberculoide o a la lepromatosa.

El tratamiento fundamental de la lepra es quimioterapéutico. Sus objetivos son suprimir la infección en el paciente, impedir la transmisión y extensión a otras personas y evitar o tratar las reacciones lepromatosas; pero en la actualidad se están ensayando *vacunas* de diversa naturaleza a partir de *M. leprae* (sola o en combinación con BCG) o de otras micobacterias de crecimiento lento derivadas de *M. leprae,* que reaccionan antigénicamente de forma conjugada. También se ha desarrollado un complejo peptidoglucano obtenido de la pared celular del bacilo, con capacidad inmunogénica.

El primer fármaco con eficacia real y extensa fue la diaminodifenilsulfona o **dapsona,** que durante años constituyó el tratamiento único y básico de la enfermedad. Como era de esperar, la monoterapia con dapsona originó la aparición de resistencias por parte de la micobacteria, cada vez más numerosas y más extendidas por todo el mundo; estas resistencias fueron inicialmente secundarias, pero cada vez son más frecuentes los casos de resistencias primarias.

Simultáneamente surgió la presencia de micobacterias «persistentes», capaces de sobrevivir en el paciente durante muchos años, a pesar de la existencia de concentraciones plenamente terapéuticas; como es lógico, estos gérmenes provocan recaídas cuando la terapia cesa.

Por estos motivos, las autoridades sanitarias recomiendan el tratamiento con politerapia, una vez comprobada la eficacia (de diverso grado) de otros compuestos antileprosos: **rifampicina, clofazimina, etionamida** y **protionamida.** La normativa terapéutica se indica más adelante.

2. Dapsona

2.1. Actividad antibacteriana y mecanismo de acción

Pertenece al grupo de las sulfonas, cuya estructura se halla estrechamente relacionada con las sulfamidas (v. cap. 65). La dapsona es la sulfona más eficaz y menos tóxica (fig. 66-2).

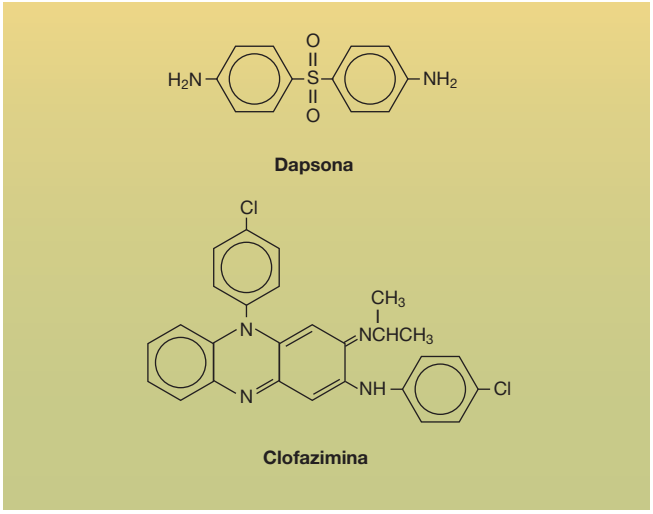


Figura 66-2. Estructura de los fármacos antileprosos.

Aunque actúa sobre diversas especies de bacterias, su acción fundamental es sobre *M. leprae;* el mecanismo es probablemente similar al de las sulfamidas, inhibiendo la síntesis de folatos. Es bacteriostática, aunque a las concentraciones que se aprecian en los tejidos puede ser débilmente bactericida. Se ha estimado que el 99,4% de los bacilos desaparece tras 3-4 meses de tratamiento, pero el desarrollo de resistencias secundarias, sobre todo en pacientes lepromatosos (multibacilares), ha originado la aparición de recaídas y la propagación de resistencias primarias. Por eso ya no se emplea como agente único de tratamiento.

2.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-3 h; se fija a proteínas plasmáticas en el 50%, se distribuye bien por todo el organismo y se fija a los tejidos donde se aprecia su existencia hasta 3 semanas después de haber suspendido el tratamiento. La concentración tisular en condiciones de equilibrio llega a ser de 2 mg/L. Es metabolizada por acetilación y conjugación con glucuronato y sulfato. Entra parcialmente en la circulación enterohepática, pero los metabolitos se eliminan sobre todo por orina. La semivida es muy variable, entre 10 y 50 h, con una media de 28 h. El metabolismo es acelerado por la rifampicina.

2.3. Reacciones adversas y reacciones leprosas

En general son ligeras y poco frecuentes; puede producir náuseas, anorexia, mareos, cefalea y, en ocasiones, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. La hemólisis es dependiente de la dosis; la dosis habitual de 100 mg no la produce, a menos que el paciente tenga deficiencia de la G-6-PD (v. cap. 7), pero 300 mg causan hemólisis incluso en individuos sanos.

Las sulfonas pueden producir una reacción de hipersensibilidad denominada «síndrome dapsona», que aparece hacia las 4-6 semanas de tratamiento y se caracteriza por fiebre, malestar, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, linfadenopatías, metahemoglobinemia y anemia; a veces se suma una neuritis. Este cuadro se interpreta como resultado de la exacerbación inmunitaria y puede guardar relación con las denominadas «reacciones leprosas» que ocurren a lo largo del tratamiento hasta en el 50% de los pacientes. Son de dos tipos:

a) Tipo 1, más frecuente en las formas tuberculoide e intermedia, y aparece en los primeros 6 meses. El síntoma más frecuente es la neuritis, que puede ser intensa; también se producen lesiones dérmicas y edemas de cara, pies o manos.

b) Tipo 2, más frecuente en la lepra lepromatosa, de aparición más tardía, en forma de eritema nodoso leproso. Aparecen nódulos en la piel, con fiebre y malestar, acompañados de brotes de neuritis, orquitis, artritis, iridociclitis, proteinuria, linfadenopatías, lesiones vesiculares y bullosas.

Estas reacciones requieren tratamiento con frecuencia; de entrada, no se debe reducir o suspender la medicación antileprosa. Las reacciones inflamatorias exudativas responden bien, según la intensidad, a antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos; la prednisona se inicia con 60 mg/día y se disminuye paulatinamente. Las reacciones de tipo 2 requieren también prednisona y responden bien a la talidomida (v. cap. 24), que se inicia con 500 mg/día, disminuyendo en 2 semanas a 100 mg/día; su empleo está contraindicado en mujeres embarazadas.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Se exponen en el apartado III, 5 de este capítulo.

2.5. Otros derivados sulfónicos

La acedapsona es un derivado de la dapsona, de acción prolongada, que se utiliza en inyección intramuscular de acción prolongada *(depot),* ya que la absorción es muy lenta, con un $t_{máx}$ de 22-35 días. En el organismo se convierte en dapsona. La semivida es de más de 40 días. Proporciona concentraciones terapéuticas a la dosis de 300 mg que persisten unos 100 días. Se aplica unas seis veces al año y se usa en áreas en las que resulta difícil mantener un control frecuente.

La sulfoxona es una sulfona disustituida, que se absorbe más incompletamente que la dapsona por vía oral, pero que puede sustituirla cuando la dapsona no es tolerada a causa de las molestias digestivas.

3. Clofazimina

3.1. Actividad antileprosa

Es un colorante riminofenazínico (fig. 66-2) con actividad bactericida sobre *M. leprae,* de grado intermedio entre la

dapsona y la rifampicina. Es el tratamiento de elección en los casos de resistencia primaria y secundaria o en pacientes con intolerancia a las sulfonas o con deficiencias en G-6-PD. El mecanismo de acción es desconocido, aunque se ha comprobado que es capaz de unirse al ADN.

Tiene también actividad antiinflamatoria, por lo que se recomienda también su uso en las reacciones leprosas antes descritas, sobre todo las de tipo 2. De hecho, se acumula en los macrófagos, donde altera el procesamiento de los antígenos. La dapsona puede reducir la actividad antiinflamatoria de la clofazimina.

3.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral es muy variable; del 9 al 74% de una dosis aparece en las heces. Se distribuye ampliamente en los tejidos, pero se acumula sobre todo en las células del sistema reticuloendotelial de hígado, bazo, pulmón, piel, etc., lo que hace que permanezca en el organismo durante un tiempo muy prolongado. Se calcula que una dosis de 100 mg proporciona niveles de 0,4-3 µg/mL, con una semivida de unos 70 días. Debido a su gran liposolubilidad, su excreción es lenta; lo hace por bilis y, en menor grado, por orina.

3.3. Reacciones adversas

Puede producir moderada intolerancia digestiva, por actuar sobre todo en el intestino delgado, pero con dosis de 100 mg o menos la tolerancia es buena. La reacción más molesta es la pigmentación de piel, conjuntivas y líquidos orgánicos, con colores que varían del rojo al marrón; las lesiones de la piel son también coloreadas con tonos malva, grises o negros.

Puede producir fotosensibilidad y reducción de las secreciones sudorípara y lagrimal.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado III, 5 de este capítulo.

4. Otros antileprosos

La **rifampicina** es un poderoso y rápido bactericida de *M. leprae*, a concentraciones de 0,3 µg/mL. En infecciones experimentales muestra gran rapidez en suprimir el estado infeccioso, superior a la de los otros compuestos, pero a las dosis recomendadas en la clínica humana, su acción no es más rápida que la de los demás. Se producen resistencias a lo largo del tratamiento, por lo que se recomienda no emplearla sola. Las propiedades farmacológicas se explican en el apartado I, B, 2, y su utilización en el tratamiento de la lepra en el apartado 5.

La **etionamida** y la **protionamida** tienen una moderada actividad bactericida frente a *M. leprae*. Se pueden emplear en politerapia, como alternativas a la clofazimina cuando ésta no sea tolerada o aceptada. La dosis con ambas es de 250-375 mg/día, pudiendo llegar a 500 mg/día. Las propiedades de la etionamida se explican en el apartado I, C, 1.

5. Pautas terapéuticas

Para las formas paucibacilares (lepra de forma indeterminada, tuberculoide y fronteriza) si *M. leprae* es sensible a la dapsona: dapsona, 100 mg/día y rifampicina, 600 mg al mes durante 6 meses; en la actualidad no se recomienda mantener el tratamiento más tiempo, a menos que existan reacciones tratadas con esteroides; en tal caso se mantiene la dapsona.

En las formas multibacilares (lepromatosa, fronteriza lepromatosa y fronteriza media), la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es iniciar el tratamiento con tres fármacos, dada la frecuencia de resistencias a dapsona y la rapidez con que se forman para la rifampicina. Se administra dapsona, 100 mg/día, rifampicina, 600 mg una vez al mes, y clofazimina, 50 mg/día (sin supervisión) y 300 mg, una vez al mes (con supervisión). Si no se tolera o acepta la clofazimina, es sustituida por etionamida o protionamida, 250-375 mg/día. Esta pauta se administra durante 12 meses o hasta que las muestras se vuelven negativas, que pueden ser muchos más (10 años para la lepromatosa, 4-6 para las fronterizas o «*borderline*»).

BIBLIOGRAFÍA

Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. Arch Intern Med. 1984;144:1667-71.

Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. Drugs. 1999;58:633-61.

Berning SE. The role of fluorquinolones in tuberculosis today. Drugs. 2001;61:9-18.

Blanchard JS. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Annu Rev Biochem. 1996;65:215-39.

Bullock WE. Rifampin in the treatment of leprosy. Rev Infect Dis. 1983; 5:5606-13.

Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. Clin Pharmacokinet. 2001;40:327-41.

Centers for Disease Control. Primary resistance to antituberculosis drugs. MMWR. 1983;32:521-3.

Gelber RH, Rea TE. *Mycobacterium leprae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5.ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone; 2000. p. 2608-16.

Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. Drugs. 1995;49:467-84.

Hastings RC, Franzblau SG. Chemotherapy of leprosy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1988;28:231-45.

Khasnobis S, Escuyer VE, Chatterjee D. Emerging therapeutic targets in tuberculosis: post-genomic era. Expert Opin Ther Targets. 2002;6:21-40.

McFarland EJ, Kuritzkes DR. Clinical features and treatment of infection due to *Mycobacterium fortuitum/chelonae* complex. En: Remington JS, Swartz MN, editors. Current clinical topics in infectious diseases. Massachussets: Blackwell Science Publications; 1993.

Meyers WM, Marty AM. Current concepts in the pathogenesis of leprosy: clinical, pathological, immunological and chemotherapeutic agents. Drugs. 1991;41:832-56.
Peloquin CA. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. Ann NY Acad Sci. 2001;953:157-64.
Peloquin CA. *Mycobacterium avium* complex infection. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations that may improve clinical outcomes. Clin Pharmacokinet. 1997;32:132-44.
Pozniac A. Multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection. Ann NY Acad Sci. 2001;953:192-8.
Ronan AM, Swaden BL, Ballinger J, Lipman MCI. Tuberculosis and HIV co-infection. A practical therapeutic approach. Drugs. 2006;66: 2299-308.
Schluger NW, Burzynski J. Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, immunology and treatment. HIV Clin Trials. 2001;2:356-65.
Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2007;13:380-7.
Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. N Engl J Med. 1992;326: 703-5.
Somoskovi, Parson LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Respir Res. 2001;2:164-8.
Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity: sulfone syndrome revisited. Arch Dermatol. 1981;117:38-9.
Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for TuberculosisCare (ISTC). The Hague: tuberculosis coalition for technical assistance, 2006. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf
Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antimycobacterial therapy. Mayo Clin Proc. 1999;74:1038-48.
Wade MM, Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Front Biosci. 2004;9:975-94.
Wallace JR. Antimycobacterial agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5.ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone; 2000. p. 436-46.
WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control-programmes. WHO Technical Report Series n.° 675. Ginebra: WHO; 1982.
Zumia A, Grange JM. Multidrug-resistant tuberculosis, can the tide be turned? Lancet Infect Dis. 2001;1:199-202.

67 Fármacos antifúngicos

A. Mediavilla, G. Peralta y J. Flórez

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Características generales de las micosis

A efectos terapéuticos resulta útil clasificar las infecciones por hongos en cutaneomucosas, y profundas o sistémicas.

Las **micosis cutaneomucosas** pueden subdividirse en:

a) **Dermatofitosis o tiñas,** producidas por diversas especies de hongos: *Epidermophyton, Trichophyton* y *Microsporum*.

b) **Candidiasis cutaneomucosas o superficiales,** producidas por varias especies del género *Candida: C. albicans, C. parapsilopsis, C. pseudo-tropicalis,* etc., siendo sin duda *C. albicans* la cultivada con mayor frecuencia. La infección por *Candida* puede aparecer en cualquier localización, pero su incidencia es mayor en diversas mucosas (orofaríngea, esofágica, vaginal, rectal, etc.); es especialmente importante la candidiasis cutaneomucosa, que afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

En general, las **micosis superficiales** se tratan con antimicóticos de aplicación tópica, pero si están producidas por algunos hongos más resistentes, o afectan al pelo o a las uñas o a pacientes de riesgo, pueden exigir la administración prolongada de fármacos por vía sistémica (p. ej., griseofulvina, o derivados imidazólicos o terbinafina por vía oral) (tabla 67-1).

Las **micosis profundas, sistémicas o invasivas** son causadas por diferentes hongos, entre los que destacan: *Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides* y *Paracoccidioides y Mucor* (tabla 67-2). La frecuencia de muchos de ellos está en aumento debido al crecimiento de poblaciones inmunodeprimidas. Estos hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria o mucocutánea (esto último es característica de *Candida* spp.) y posteriormente se pueden diseminar por vía sanguínea a otros órganos. Los hongos productores de cromomicosis y esporotricosis penetran en el organismo por la piel y se extienden a los tejidos próximos. Todas estas formas de micosis requieren tratamiento con antifúngicos por vía sistémica (tabla 67-2).

Es importante señalar el incremento actual en el número de infecciones de cualquier localización producidas por hongos y su gravedad. Esto se debe fundamentalmente: *a)* al uso creciente de fármacos inmunosupresores en el tratamiento del cáncer, enfermedades hematológicas y en la prevención del rechazo en los trasplantes de órganos; *b)* la existencia de enfermedad asociada a déficit inmunitario (como el sida), y *c)* la utilización de antibióticos de amplio espectro durante períodos prolongados. Además, las infecciones sistémicas por hongos, como ocurre con muchas infecciones bacterianas, se ven favorecidas por las múltiples vías de entrada generadas por la moderna tecnología diagnóstica y terapéutica.

En referencia a las infecciones fúngicas sistémicas se clasifica la terapia antifúngica en *profilaxis*, *terapia anticipada*, *terapia empírica*, y *tratamiento dirigido*. Aunque sin duda el escenario ideal del uso de antifúngicos es la terapia una vez establecido el diagnóstico correcto, la gravedad de las infecciones sistémicas, la dificultad de su diagnóstico preciso y la importancia de iniciar un tratamiento temprano han hecho que cada vez sea más frecuente su utilización en otras situaciones.

En determinados pacientes en situación de alto riesgo de infección fúngica invasiva como son los pacientes hematológicos con neutrocitopenia o que han recibido un trasplante puede estar indicada la *profilaxis* antifúngica, esencialmente con azoles o anfotericina nebulizada. El concepto de *terapia anticipada* se basa en la utilización de pruebas diagnósticas de laboratorio que indican alta probabilidad de infección fúngica invasiva. Un ejemplo de ello es la prueba del galactomanano para el diagnóstico de aspergilosis invasiva. En pacientes de alto riesgo, si la prueba del galactomanano es repetidamente positiva puede estar indicado iniciar tratamiento antifúngico específico dirigido contra *Aspergillus* spp. En ocasiones, en estos pacientes se realiza un diagnóstico por exclusión ante la falta de respuesta del paciente al tratamiento con fármacos antibacterianos y/o antivíricos, iniciándose, en base a una sospecha clínica, *terapia empírica*.

2. Clasificación de los antifúngicos

a) Antibióticos:

α) De estructura poliénica: vía sistémica y tópica: **anfotericina B;** vía tópica: **nistatina, natamicina y pimaricina.**

β) De estructura no poliénica: **griseofulvina** (vía oral).

Tabla 67-1. Terapia de las micosis superficiales

Enfermedad	Fármaco	Dosis adultos	Dosis niños
Tinea corporis, tinea faciei, cruris o pedis	*Tópicos (1):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Sistémicos:		
	Griseofulvina	0,5-1 g/día, 4-6 semanas	10-20 mg/kg/día 2-8 semanas
	Fluconazol	50-100 mg/día o 150 mg/semana, 2-4 semanas	> 3 años: 3 mg/kg/24 h
	Itraconazol	100-200 mg/día, 2-4 semanas	
	Terbinafina	250 mg/día, 6-12 semanas	5 mg/kg/día
	Ketoconazol	200 mg/día, 4 semanas	< 20 kg: 62,5 mg/día, 20-40 kg: 125 mg/día
Tinea capitis y T. barbae	*Sistémicos:*		
	Terbinafina	250 mg/día mg/día, 4-8 semanas	125-250 mg/día
	Alternativas:		
	Itraconazol	3-5 mg/kg 4 semanas	
	Fluconazol	8-12 mg/kg 12 semanas o 150 mg/semana, 12 semanas	10-20 mg/kg/día, 6-8 semanas
	Griseofulvina	0,5-1 g/día, 4-6 semanas	
Tinea unguium (onicomicosis)	*Tópicos:*		
	Amorolfina		
	Tioconazol		
	Ciclopirox		
	Bifonazol-urea		
	Sistémicos:		
	Fluconazol	100-200 mg/día	
	Itraconazol	400 mg/día (1 semana al mes, durante 3-4 meses)	
	Terbinafina	500 mg/día (1 sem al mes, durante 3-4 meses)	

Tratamiento tópico: (1) aplicar hasta 2 cm por fuera de la zona afectada 2 veces/día, durante 2-3 semanas.

b) Azoles:

α) Imidazoles: **miconazol** y **ketoconazol.**
β) Triazoles: **itraconazol, fluconazol, saperconazol, voriconazol y posaconazol.**
γ) Para uso exclusivamente tópico: **bifonazol, butoconazol, crolmidazol, clotrimazol, econazol, eberconazol, fenticonazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol** y **terconazol.**

c) Alilaminas: **amorolfina, butenafina, terbinafina** y **naftifina.**
d) Pirimidinas fluoradas: **flucitosina.**
e) Equinocandinas: **anidulafungina, caspofungina, cilofungina** y **micafungina.**
f) Otros: **clioquinol, tolnaftato, ácido undecilénico, ciclopirox** y **haloprogina,** para uso tópico. **Yoduro potásico,** para uso sistémico.
g) En investigación:

α) Inhibidores de la quitina sintetasa: **polioxinas** y **nicomicinas.**
β) **Pradimicinas.**
γ) Azoles: **ravuconazol, isavuconazol.**

II. ANTIBIÓTICOS

1. Anfotericina B

1.1. Estructura y mecanismos de acción

La anfotericina B es producida por *Streptomyces nodosus.* Su molécula está formada por una porción hidrófila de varios carbonos hidroxilados, una porción hidrófoba que consta de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces (poliénico) y una cadena lateral de micosamina que es una aminodesoxihexosa (fig. 67-1). Esta estructura convierte en anfipática a la molécula y es responsable de su peculiar acción sobre las membranas. Puede comportarse como fungostático o fungicida, lo que depende de la sensibilidad del hongo y de la concentración que el fármaco alcance en el lugar de la infección.

Se fija ávidamente a los esteroles de la membrana de las células eucariotas (mamíferos, hongos y protozoos), pero no de las procariotas (bacterias); sin embargo, es mayor su afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de los mamíferos, lo que explica su

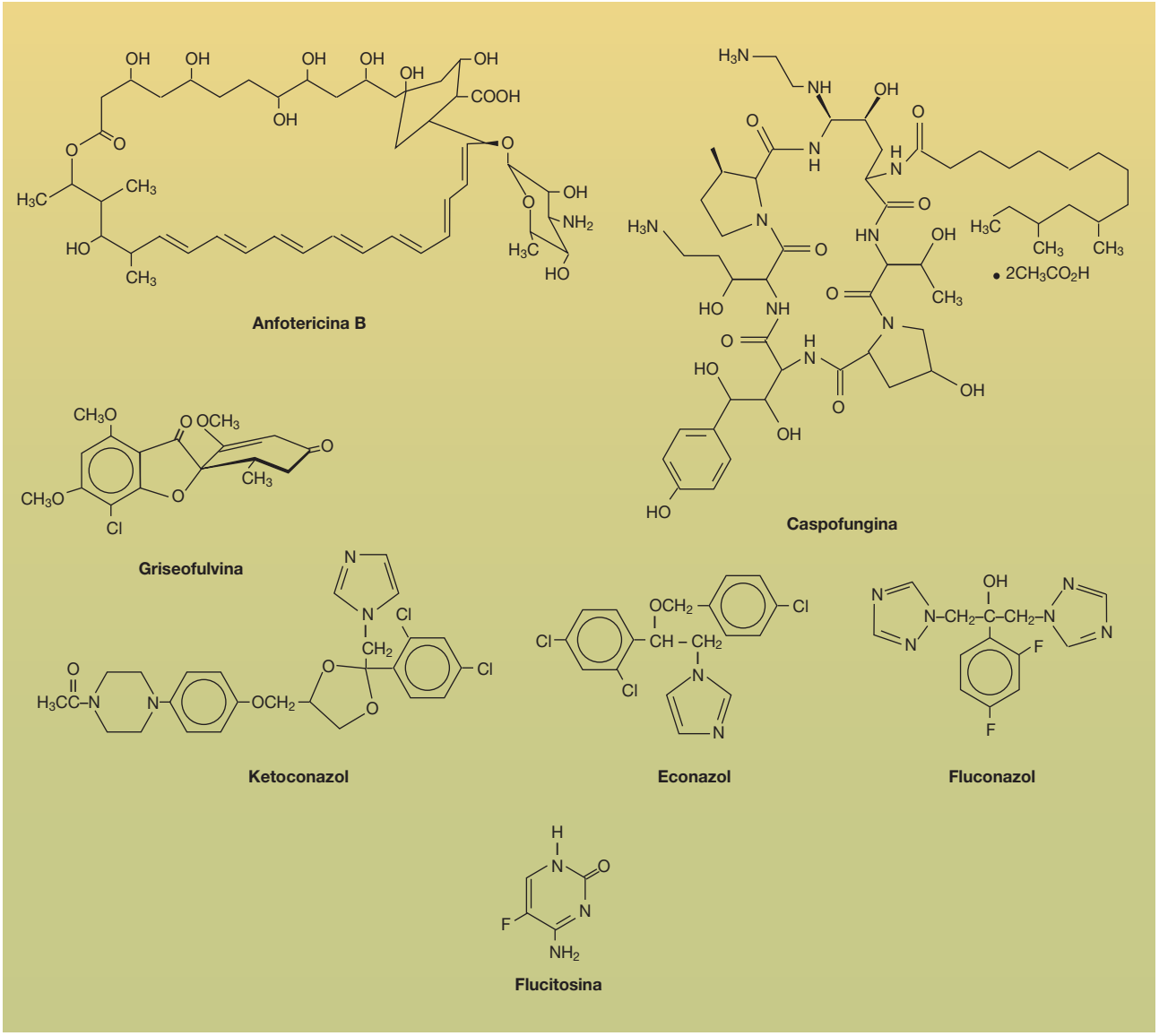


Figura 67-1. Estructura de fármacos antifúngicos.

relativa especificidad. Como consecuencia de esta fijación se altera la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno, y la consiguiente acción letal sobre la célula fúngica. Esta misma afinidad hacia los componentes de las membranas celulares puede contribuir al efecto tóxico sobre algunas células de los mamíferos.

Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción, el ergosterol de la membrana tiene que atravesar la rígida pared celular del hongo que está compuesta fundamentalmente por quitina y 1,3-β-glucanos; el mecanismo por el que esto ocurre y el probable papel que estos compuestos desempeñan en los mecanismos de resistencia a la anfotericina B no se conocen con detalle hasta la actualidad.

La anfotericina B, además, produce una acción estimulante de las células del sistema inmunológico, macrófagos especialmente, que es dependiente de la oxidación. Esta acción inmunomoduladora aumenta si existe peróxido de hidrógeno y puede ser debida a la autooxidación del fármaco con formación de radicales libres o a un aumento en la permeabilidad de la membrana, especialmente para cationes monovalentes. Estos efectos sobre la célula del huésped pueden contribuir a sus propiedades antifúngicas.

La acción de la anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina; esto puede deberse a que la modificación que produce sobre las membranas celulares facilita el transporte y la penetración de dichos fármacos.

1.2. Actividad antifúngica

Presenta un espectro muy amplio (tabla 67-1) y es todavía el fármaco de elección en muchas infecciones sistémicas por hongos, a pesar del desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos en los últimos años. De hecho, en la actualidad es el antifúngico de referencia para la mayor parte infecciones sistémicas graves. Si bien más adelante se señalarán las indicaciones terapéuticas específicas y las alternativas existentes en la actualidad, es eficaz en el tratamiento de criptococosis, candidiasis, esporotricosis extracutánea, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis y mucormicosis. Es eficaz en las leishmaniasis (v. cap. 70).

Se ha descrito resistencia de algunas especies de *Candida* como *C. haemulonii, C. lypolitica, C. guilliermondii*, y sobre todo en *C. lusitaniae*, y sensibilidad disminuida a anfotericina en *C. glabrata* y *C. krusei*. Otras especies resistentes a anfotericina son *Aspergillus terreus*, *Actinomices, Scedosporium prolificans* y *Scedosporium apiospermum*, los agentes causales de la chromoblastomycosis y de las dermatofitosis y *Pseudallescheria boydii*. Dada la variabilidad de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en función del método utilizado, su determinación tiene un limitado valor clínico.

1.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe el 5%, por lo que la vía de elección es la intravenosa y, en casos de meningitis, la raquídea. Se une ampliamente a las lipoproteínas en el plasma (91-95%), a los eritrocitos y al colesterol. También se fija a los tejidos, probablemente a las membranas celulares, por lo que su volumen de distribución es grande (unos 4 L/kg). Penetra mal en los diversos compartimentos del organismo, apenas atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), si bien atraviesa la placentaria.

La concentración plasmática máxima, tras la administración intravenosa, puede estar relacionada con la dosis, la frecuencia y la velocidad de infusión. En adultos, una infu-

Tabla 67-2. Terapia de las principales micosis profundas y diseminadas

Infección	Hongo	Forma clínica	De elección	Alternativas
Aspergilosis	*Aspergillus* (generalmente *A. fumigatus*)	Diseminada o pulmonar invasiva	Voriconazol	Anfotericina B Caspofungina Posaconazol
		Broncopulmonar alérgica	Itraconazol	
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	Severa o meníngea	Anfotericina B	Itraconazol*
		Leve-moderada (pulmonar o extrapulmonar)	Itraconazol	Fluconazol Ketoconazol
Candidiasis	*C. albicans* *C. parapsilosis* *C. tropicalis*	Candidemia	Fluconazol*	Anfotericina B Caspofungina Voriconazol
	C. glabrata *C. krusei*	Candidemia	Caspofungina	Anfotericina B
	C. albicans	Diseminada crónica	Fluconazol	Anfotericina B
Coccidioidomicosis	*Coccidioides*	Graves, no meníngeas	Anfotericina B	Fluconazol*
		Graves, meníngeas	Fluconazol	Anfotericina B Itraconazol
		No graves	Fluconazol	Itraconazol
Criptococosis	*Cryptococcus neoformans*	No grave	Fluconazol	Itraconazol Anfotericina B
		Grave, meníngea o en inmunosuprimido	Anfotericina B + flucitosina	Fluconazol + flucitosina
Cromoblastomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *F. compactum* *Phialophora verrucosa*	Piel y tejido subcutáneo	Flucitosina +/– Itraconazol	Itraconazol o voriconazol
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	Cutáneolinfática	Itraconazol	Yoduro potásico Terbinafina
		Diseminada o extracutánea	Anfotericina	Itraconazol*
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	Grave, meníngea o en inmunodeprimidos	Anfotericina B	Itraconazol*
		No grave, ni meníngea ni en inmunodeprimidos	Itraconazol	Ketoconazol
Mucormicosis	*Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella, Absidia*	Diseminada o rinocerebral, pulmonar	Anfotericina B	Posaconazol Caspofungina
Paracoccidiomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*	No grave	Itraconazol	Ketoconazol
		Grave	Anfotericina B	

* Además de alternativas, pueden servir de tratamiento secuencial.

sión intravenosa de 0,6 mg/kg produce una concentración plasmática máxima de 1 a 3 mg/L; esta concentración cae rápidamente hasta alcanzar una fase estable prolongada de 0,2-0,5 mg/L aproximadamente. La concentración de anfotericina B en líquidos peritoneal, pleural y sinovial son habitualmente menores del 50% de la concentración plasmática, mientras que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no llega al 4% aproximadamente de la concentración plasmática. Se metaboliza en el hígado parcialmente y se elimina por bilis y por orina en escasa proporción.

La anfotericina B sigue un patrón bifásico de eliminación plasmática, con una semivida inicial de 24-48 h, seguida de una fase de eliminación más lenta que dura unos 15 días, probablemente debido a una redistribución desde los tejidos periféricos extraordinariamente lenta. Se han demostrado niveles detectables del antibiótico en bilis más de 12 días después de su administración, en orina después de 27-35 días y en algunos tejidos, como el hepático y el renal, 12 meses después de finalizado el tratamiento.

Puesto que sólo el 5-10% del fármaco es excretado por orina o bilis, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La hemodiálisis habitualmente no modifica la concentración plasmática de anfotericina B, excepto en pacientes hiperlipidémicos en los que la concentración disminuye aparentemente debido a la unión a la membrana de diálisis del complejo anfotericina B lipoproteínas.

El perfil farmacocinético de este antibiótico varía en los niños en los que se ha descrito un volumen de distribución menor (< 4 L/kg) y mayor aclaramiento (> 0,026 L/h). Se encuentran reducidas las concentraciones plasmáticas máximas, siendo del 50% aproximadamente de las alcanzadas en los adultos con dosis equivalentes.

En la insuficiencia renal grave puede aumentar el aclaramiento plasmático total de anfotericina, apareciendo una disminución en la concentración plasmática del fármaco; puesto que la eliminación renal de la anfotericina sin modificar es más baja en los pacientes urémicos, el incremento en el aclaramiento del fármaco en estos pacientes no puede explicarse por las modificaciones en la función renal. Aunque no se han identificado metabolitos de la anfotericina B, parece evidente que la principal vía de eliminación es la hepática. Esto sugiere que el aclaramiento hepático aumenta cuando falla la función renal.

1.4. Reacciones adversas

Es importante destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B, que en ocasiones constituyen el factor limitante de su administración.

Pueden considerarse dos tipos de reacciones adversas:

a) De aparición inmediata. Están relacionadas directamente con la infusión intravenosa. La administración intravenosa del fármaco se acompaña, en la mayoría de los pacientes, de un cuadro de escalofríos, aumento de la temperatura y temblor, a veces asociado a cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos, dependiendo de la intensidad del cuadro. Si la reacción es grave, se recomienda administrar 25 a 50 mg de hidrocortisona antes de comenzar la infusión del antifúngico.

b) En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento. Durante el tratamiento con anfotericina B, prácticamente en todos los pacientes se produce nefrotoxicidad, que es el efecto adverso más importante. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta la normalización de la función renal. Se acompaña de una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, así como de alteraciones en la reabsorción de electrólitos en los túbulos proximal y distal. Estas alteraciones están relacionadas con los efectos que produce el fármaco sobre la permeabilidad de la membrana, el principal mecanismo de su acción antifúngica. Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico, hipopotasemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica por pérdida urinaria de iones.

Se han intentado numerosos métodos para disminuir la nefrotoxicidad de la anfotericina B, y se ha demostrado que el aporte de sodio en pacientes deshidratados o hiponatrémicos reduce la toxicidad renal del fármaco. Sin embargo, ni la administración de manitol o bicarbonato sódico ni las diferentes modificaciones de las pautas de administración probadas han demostrado disminuir de manera significativa la nefrotoxicidad de la anfotericina. La administración en perfusión continua de 24 h es probablemente menos nefrotóxica e igual de eficaz. Se ha introducido en terapéutica la anfotericina B liposómica (v. más adelante), menos tóxica y de mayor eficacia terapéutica en algunos casos.

Además, la anfotericina B produce tromboflebitis; para evitarla se asocian 100 U de heparina a la infusión. También se han descrito anemia y trombocitopenia, coagulopatía. La administración intravenosa rápida (menos de 60 min) puede producir arritmias y paro cardíaco. Por vía intratecal puede ocasionar náuseas, vómitos, retención urinaria, cefalea, radiculitis, paresia, parestesias, alteraciones visuales y meningitis química.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Teniendo en cuenta su amplio espectro antifúngico (tabla 67-2) y la limitada eficacia de otros tratamientos, la anfotericina es el fármaco de elección en el tratamiento de muchas infecciones sistémicas por hongos: meningitis criptocócica y coccidioidomicosis (meningitis, o de otra localización si no responde a derivados imidazólicos), histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, fusariosis, y esporotricosis no cutánea.

Forma de administración y dosis. Dosis de prueba: 1 mg en 20 mL de suero glucosado (5%), administrarlo en 15-20 min. Si se produce reacción (escalofríos, temblor, etc.), debe disminuirse la dosis a 0,1 mg y administrarla en 3-6 h, aumentándola según tolerancia (0,25 mg/kg en 2-4 h). Debe continuarse el tratamiento con 0,5 mg/kg/día en 500 mL de

suero glucosado (concentración de 0,1 mg/mL). Para prevenir su toxicidad se recomienda añadir al suero 50 mg de hidrocortisona + 5 mg de heparina si se utiliza una vía periférica; si se emplea la vía central, no es necesaria la heparina. Se recomienda añadir potasio (100-200 mEq/día) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

Es necesario tener en cuenta que, aunque el fármaco en solución puede ser parcialmente inactivado por la luz, no debe ser protegido de ésta, puesto que es fundamental comprobar que la solución se mantiene sin precipitar. Este hecho es mucho más importante que la escasa pérdida de actividad que puede ocurrir durante el tiempo de infusión.

Con el fin de disminuir la dosis de anfotericina para reducir su efecto nefrotóxico y lograr un efecto antifúngico sinérgico, en algunos procesos puede asociarse la flucitosina (0,3 mg/kg/día de anfotericina B más 37,5 mg/kg cada 6 h de flucitosina) si no hay alteraciones de la función renal. En aquellos pacientes en los que aparece nefrotoxicidad se ha propuesto la administración del doble de dosis a días alternos.

Por vía intratecal se administra disuelta en solución de dextrosa al 10% o en 5 mL de LCR; la dosis inicial es de 0,05 mg, aumentando después en 0,1 mg, tres veces a la semana, hasta llegar a 0,5 mg, 2-3 veces por semana. Suelen añadirse 10-15 mg de succinato de hidrocortisona para reducir la intensidad de las reacciones. Se han utilizado tanto la localización lumbar como la cisternal y la intraventricular.

Por vía intraarticular, la dosis total es de 5-15 mg, que se repite a las 2 semanas. En aplicación tópica es útil para el tratamiento de candidiasis cutáneas y algunas mucocutáneas agudas, pero no sirve en las tiñas.

La anfotericina también se ha utilizado como tratamiento local en instilaciones para el tratamiento de la candiduria (instilaciones vesicales de 50 mg de anfotericina por litro de agua estéril en infusión continua durante 5 días), de la peritonitis fúngica en pacientes en diálisis peritoneal (1-2 mg de anfotericina por litro de líquido de diálisis), y de la candidiasis oral refractaria a azoles (suspensión local, 100 mg cuatro veces al día). La anfotericina B también se ha utilizado nebulizada a dosis de 10 mg/12 h, como profilaxis de aspergilosis pulmonar en pacientes hematológicos de alto riesgo.

1.6. Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Desde la introducción de la anfotericina B en la actividad terapéutica, y fundamentalmente debido a su elevada toxicidad, se han realizado numerosos intentos para lograr derivados que, conservando idéntica actividad antifúngica, carecieran de los inconvenientes del fármaco original.

En la actualidad esto se ha logrado, al menos en parte, con las nuevas formulaciones de anfotericina B que se comentan a continuación:

a) Anfotericina B liposómica. En esta forma farmacéutica la anfotericina B se encuentra incluida en liposomas.

Los liposomas son vesículas microscópicas cuyo diámetro varía entre 0,1 y 20 µ, formadas por una o más membranas lipídicas que rodean un compartimento acuoso. Existen tres tipos de liposomas; *a)* liposomas grandes, de tamaño variable con múltiples capas, conocidas en la literatura en lengua inglesa con las siglas MLV *(multilamellar vesicles); b)* liposomas grandes de una sola capa y tamaño más homogéneo (> 0,1 µ de diámetro), denominados LUV *(unilamellar vesicles),* y *c)* liposomas pequeños de una sola capa y menos de 0,15 µ de diámetro (SUV). El comportamiento de estas partículas después de su administración parenteral depende de sus características físico-químicas (tamaño, rigidez de sus capas y carga eléctrica). Las vesículas cargadas positivamente o neutras se mantienen en la circulación durante más tiempo que las de idéntico tamaño que poseen cargas negativas. La incorporación del fármaco incluido en los liposomas, en el interior de las células, puede ocurrir por un proceso de adsorción, seguido de la liberación del contenido en el líquido extracelular, penetrando posteriormente el fármaco dentro de la célula, por difusión. La penetración de los liposomas en el espacio intracelular también puede producirse por fagocitosis, siendo las enzimas lisosómicas las responsables de la degradación del liposoma con la consiguiente liberación del fármaco contenido en su interior. La fagocitosis es el mecanismo más importante para las vesículas LUV y MLV.

Además, puede producirse un intercambio de lípidos entre los componentes del liposoma y la membrana celular. La incorporación intracelular de fármacos lipófilos, como la anfotericina B, puede ocurrir por este mecanismo.

En la anfotericina B liposómica comercializada hasta la actualidad (AmBisome), el fármaco activo se encuentra incluido en liposomas de pequeño tamaño o SUV; en su formulación final, la concentración de anfotericina es de 50 mg/350 mg de lípidos. Con esta formulación se consigue reducir la toxicidad de la anfotericina, conservando idéntico espectro antifúngico. La eficacia terapéutica del nuevo preparado parece que es mayor; esto puede explicarse, por una parte, por la mejor tolerancia que permite administrar dosis más altas y tratamientos más prolongados y, por la otra, por mayor difusión tisular. La concentración en el LCR supera, según algunos estudios, en un 2-3% la alcanzada con la anfotericina convencional, y se ha descrito respuesta favorable al tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con mala respuesta al tratamiento previo con fluconazol y con anfotericina B convencional. Son también mayores las concentraciones muscular y hepática. Sin embargo, parece que la concentración en tejido pulmonar es menor. Estas diferencias podrían explicarse por la especial afinidad del fármaco por las células del sistema reticuloendotelial. Las dosis utilizadas con esta forma de anfotericina son de 1-5 mg/kg/día.

b) Complejo lipídico de anfotericina B. Es un complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de anfotericina B y lípido; el fármaco se encuentra en una suspensión de partículas planas de 1,6-11 µ de diámetro. Las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son de aproximadamente una quinta parte de las obtenidas tras la administración de anfotericina B convencional, pero esto se compensa por la posibilidad de administrar dosis mucho más altas (5 mg/kg/día; cinco veces mayores que las de anfoterici-

na B convencional) puesto que esta formulación es mejor tolerada. Se han descrito aumento de las transaminasas y leucocitopenia transitoria. También tras la administración de este preparado se han obtenido respuestas favorables en el tratamiento de la meningitis criptocócica, y su eficacia es similar a la de la anfotericina B en el tratamiento de candidiasis de diferente localización.

c) Anfotericina B en dispersión coloidal. Complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol en una relación 1:1 molar. Las partículas tienen forma de disco con un diámetro de 122 nm de diámetro y un espesor de sólo 4 nm. Este preparado presenta un color amarillo en solución, similar al que produce la anfotericina B convencional; sin embargo, su farmacocinética difiere notablemente, obteniéndose concentraciones plasmáticas más bajas y mayores concentraciones hepáticas, demostradas de forma experimental.

En algunos hospitales europeos, incluido nuestro país, se utilizó la *anfotericina B convencional mezclada con «Intralipid»*, un producto utilizado para nutrición parenteral. Existen datos en la literatura médica que sugieren que esta forma de preparación es menos estable y puede producir mayor grado de nefrotoxicidad que la anfotericina en solución de dextrosa al 5%. Asimismo, es importante tener en cuenta que esta preparación, más barata que las otras formas lipídicas de anfotericina B descritas, no están estandarizadas y pueden carecer de los controles de calidad necesarios.

De estas nuevas formulaciones de anfotericina B han sido comercializadas en España, hasta la actualidad, la anfotericina B liposómica y la anfotericina B complejo lipídico. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos preparados quedan reflejadas en la tabla 67-3.

2. Nistatina

Es un antibiótico antimicótico de aplicación tópica exclusivamente, producido por *Streptomyces noursei*. Su nombre deriva de las iniciales de *New York State*. Al igual que la anfotericina B, tiene estructura poliénica y posee acción fungostática y fungicida, según la concentración; el mecanismo es similar al de la anfotericina B. En cambio, carece de actividad frente a bacterias, virus y protozoos.

Aunque su espectro cubre varios géneros de hongos, el hecho de que no se pueda administrar por vía sistémica debido a su toxicidad, obliga a restringir su acción terapéutica a las infecciones mucocutáneas producidas por las distintas especies de *Candida* en boca, esófago y vagina. No se aprecia desarrollo de resistencias en el curso de un tratamiento, aunque pueden producirse *in vitro*.

Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que administrada por vía oral aparece en las heces. Las reacciones adversas por esta vía son infrecuentes: náuseas, vómitos y diarrea. Por vía tópica produce en ocasiones irritación.

Se utiliza en las candidiasis de localización bucofaríngea, esofágica, intestinal y vaginal. En las vaginitis y estomatitis suele aplicarse localmente mediante la fórmula galénica apropiada. Para las estomatitis, esofagitis y enteritis se usa la vía oral (suspensión y tabletas): en adultos, 500.000-1.000.000 U tres veces al día; en muchachos, 400.000-600.000 U cuatro veces al día y en niños, 200.000 U cuatro veces al día. El tratamiento se prolonga hasta 48 h después de desaparecidos los síntomas. En el caso de las estomatitis conviene retener el preparado en la cavidad bucal el mayor tiempo posible; en las esofagitis muy agresivas (p. ej., en inmunodeprimidos), si no mejora la disfagia, debe administrarse anfotericina B por vía parenteral. Su uso ha decaído notablemente.

3. Natamicina (pimaricina)

Es un antibiótico macrólido poliénico, con un espectro antifúngico superior al de la anfotericina B. Su utilidad se manifiesta en las micosis oculares (queratomicosis), especialmente en las producidas por las especies *Fusarium* y *Cephalosporium*. Penetra pobremente en la córnea y es ineficaz en las formas profundas de las queratomicosis. Es mucho menos irritante que la anfotericina B en el globo ocular. Se emplea en suspensión al 5%. En la queratitis fúngica se instila una gota cada hora en el día y cada 2 h en la noche durante 3-4 días; después, una gota 6-8 veces al día durante 2-3 semanas. En las blefaritis y conjuntivitis fúngicas basta empezar con 4-6 instilaciones diarias.

Tabla 67-3. Características farmacocinéticas de los diferentes preparados de anfotericina B

Dosis (mg/kg/día)	$C_{máx}$ (mg/L)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC (mg/L/h)
Anfotericina B convencional					
0,1	0,54	31	0,17	0,5	8,1
0,25	0,99	50	0,17	0,74	21
Anfotericina B complejo lipídico					
0,1	0,12	19	1,5	1,7	1,4
0,25	0,21	27	1,2	2,6	4,3
0,5	0,26	45	1,3	3,9	7,0
Anfotericina B liposómica					
3,0	10–35	0,4 ($t_{1/2\beta}$; 26)	21	—	211
4,0	11-35	0,62 ($t_{1/2\beta}$; 38)	21	—	419
5,0	25-59	0,83 ($t_{1/2\beta}$; 32)	16	—	523

De Janknegt et al., 1992.

4. Griseofulvina

Es un antibiótico (fig. 67-1) producido por varias especies de *Penicillium,* especialmente *P. griseofulvum,* cuyo espectro antimicótico está restringido a las dermatofitosis producidas por varias especies de *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton.* Carece de actividad frente a otros microorganismos. Su acción, por lo tanto, se centra en el tratamiento de diversas tiñas.

La acción es fungostática, limitándose a bloquear la reproducción del hongo, ya que inhibe selectivamente el proceso de la mitosis. Para ello se fija a una tubulina de los microtúbulos del huso mitótico. Actúa, pues, sólo sobre los hongos que se encuentran en reproducción.

La acción dérmica no se manifiesta por vía tópica sino sistémica. Esto se debe a que muestra particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, las uñas y el pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. A medida que crece el nuevo tejido, va desplazando y eliminando al infectado; éste es el motivo de que la curación requiera varias semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido afectado.

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 h; la absorción es mayor si existe comida grasa (p. ej., leche) ya que aumenta la velocidad y la cantidad de absorción. Se distribuye por el organismo con especial tropismo por la piel y sus anejos, incluidas las glándulas sudoríparas. El fármaco se desplaza hacia dentro y hacia fuera del estrato córneo, iniciándose la curación a los pocos días de comenzado el tratamiento. El estrato córneo queda libre del antibiótico a los 2 o 3 días de haber suspendido su administración.

Existen dos formas de preparados orales: la microcristalina y la ultramicrocristalina; la segunda consigue mayores niveles sanguíneos que la primera, por lo que se puede reducir la dosis en un tercio, si bien en la práctica esto no representa ninguna ventaja especial.

Es metabolizada en el hígado convirtiéndose en 6-metilgriseofulvina. La semivida es de 24-30 h, por lo que basta administrarla una vez al día; sin embargo, es recomendable administrarla cada 6 h para conseguir niveles sanguíneos más estables y para reducir los efectos secundarios que pueden aparecer cuando se dan dosis grandes con el fin de controlar infecciones graves. Es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos.

Puede producir molestias gastrointestinales, sequedad de boca o pérdida temporal del sabor. Es relativamente frecuente la aparición de cefalea, que cede al cabo de unos días sin necesidad de suspender el tratamiento; otras reacciones de carácter neurológico son neuritis periféricas, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, visión borrosa e insomnio. Rara vez produce reacciones alérgicas, en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad, enfermedad del suero, angioedema, cuadros hepatotóxicos y agranulocitosis. En niños puede ocasionar signos estrogénicos.

Por su capacidad inductora, acelera el metabolismo de otros fármacos reduciendo su actividad, entre los que destacan los anticoagulantes orales.

Es útil en dermatofitosis producidas por *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton: tinea capitis, tinea barbae, tinea cruris, tinea corporis,* tiñas de las manos y pie de atleta; no sirve para la tiña versicolor (tabla 67-1). La duración del tratamiento es variable: un mes para la *tinea barbae* y *tinea capitis,* 2-3 meses para las dermatofitosis de las palmas de las manos; 6-9 meses para las de las uñas de las manos; 15 meses o más para las que afectan las uñas de los pies, algunas de las cuales pueden resistir al tratamiento. En algunos de estos casos es más sencillo, asequible y directo el tratamiento tópico con otros fungostáticos de acción local.

La dosis en el adulto con preparados microcristalinos es de 500 mg/día en una sola dosis con la comida para infecciones leves y de 750-1.000 mg/día en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/día. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente.

III. DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

1. Actividad antifúngica

Numerosos derivados imidazólicos y benzimidazólicos poseen actividad contra muy diversos microorganismos: helmintos, bacterias (incluidas las anaerobias), hongos y protozoos (v. cap. 70).

En cuanto a los antifúngicos se refiere, los compuestos se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos (fig. 67-1). La naturaleza de estos anillos modifica sus propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, sus posibilidades de acceso dentro del organismo, toxicidad, índice terapéutico, etc. No obstante, es probable que el espectro y el mecanismo básico de la actividad antifúngica sean esencialmente comunes, con sólo pequeñas diferencias.

El espectro antifúngico *in vitro* es amplio (tablas 67-1, 67-2 y 67-4): comprende a la mayoría de los dermatofitos, diversas especies de *Candida, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis* y agentes productores de cromomicosis. Más variable es la acción frente a *Sporothrix schenckii, Aspergillus* y *Torulopsis glabrata.* La sensibilidad antifúngica de cada compuesto depende mucho del pH del medio, de las condiciones del cultivo, del tamaño del inóculo, etc.; de ahí que sea difícil estandarizar el método de forma que las CMI obtenidas en el laboratorio puedan servir de guía terapéutica ordinaria.

2. Mecanismo de acción

El mecanismo de la acción antifúngica puede ser múltiple. Por una parte, actúan sobre las formas de citocromo P450 características de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Como consecuencia, inhiben enzimas oxidativas asociadas a dicho citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroles 14α-metilados en el interior de la célula. Se aprecia una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad de inhibir la síntesis de ergosterol. Esta inhibición conlleva, además, la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y, por

lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular. Además, la acción bioquímica de los imidazoles se manifiesta también en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De hecho, la actividad inhibidora se aprecia asimismo en células que no poseen ergosterol en su membrana. Los imidazoles alteran los mecanismos enzimáticos intracelulares que intervienen en la síntesis y desoxificación del peróxido de hidrógeno (acción de peroxidasas y catalasas), produciendo una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares de los hongos.

En algunos casos, y concretamente en *C. albicans*, los fármacos al parecer inhiben la transformación de las formas de levaduras en seudohifas; como las levaduras son más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, éste puede ser un mecanismo de acción adicional.

La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo, si la terapia a dosis fungostáticas no se administra durante un tiempo suficientemente prolongado, puede haber recaídas.

3. Interacciones

Los azoles inhiben diversas isoformas del citocromo P450, lo que origina la inhibición del metabolismo de otros fármacos, también metabolizados por esta vía, con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas. Esto ocurre con inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimo, sirólimo, etc.), anticoagulantes orales, antihistamínicos H_1, algunas estatinas, benzodiazepinas, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y antagonistas del calcio. La rifampicina y otros fármacos que inducen el citocromo P450 disminuyen los niveles de los azoles. *Para evitar las consecuencias de estas interacciones, se recomienda: a)* evitar la asociación de derivados imidazólicos con terfenadina, astemizol, cisaprida, carbamazepina, sirolimo, rifampicina y fenobarbital; *b)* reducir las dosis de tacrolimus, ciclosporina, omeprazol, benzodiazepinas y estatinas; *c)* vigilar la posible toxicidad o modificación de la acción con warfarina, sulfonilureas, alcaloides de la vinca, antirretrovirales inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, y *d)* no parece necesario modificar el tratamiento cuando se asocian anti-H_2, micofenolato, indinavir, macrólidos, prednisolona o digoxina.

A. IMIDAZÓLICOS DE APLICACIÓN SISTÉMICA

1. Fluconazol

1.1. Características farmacológicas

Derivado bis-triazol (fig. 67-1) con actividad demostrada *in vitro* sobre *Candida, Cryptococcus, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides, dermatofitos,* e *Histoplasma*. Tiene una excelente actividad contra *Candida* spp., aunque *C. glabrata* es sólo parcialmente susceptible *y C. krusei* es resistente a fluconazol (tablas 67-1, 67-2 y 67-4).

Se absorbe muy bien por vía oral incluso si hay alimentos, antiácidos o anti-H_2. Se distribuye fácilmente (V_d de 0,8 L/kg), alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en LCR, saliva, esputo y vagina, lo cual se debe a su escasa unión a proteínas plasmáticas (11%).

Se elimina por vía renal, recuperándose aproximadamente el 80% del fármaco sin modificar en la orina. La semivida de eliminación es de 30 h y, lógicamente, ésta es más prolongada en la insuficiencia renal, situación en la que se requiere modificar la dosis. En caso necesario, el fármaco puede ser eliminado por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La incidencia de efectos adversos es escasa, siendo los más frecuentes náuseas, cefaleas, exantema cutáneo, dolor abdominal, vómitos y diarrea. También se ha descrito, con una incidencia mucho más baja (1,5%), aumento de las transaminasas; las alteraciones hepáticas y la aparición de exantema cutáneo requieren la vigilancia del paciente y, en caso necesario, la suspensión del tratamiento.

Las tiazidas al parecer aumentan la concentración plasmática de fluconazol, aunque no se ha confirmado la importancia de este dato desde un punto de vista clínico.

1.2. Indicaciones terapéuticas

Por su baja incidencia de efectos secundarios y mayor difusión a tejidos y LCR, el fluconazol es el azol sistémico más utilizado (tablas 67-1, 67-2 y 67-4).

Tabla 67-4. Sensibilidad de las especies de *Candida* más habituales hacia los principales antifúngicos sistémicos

Candida spp.	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
C. albicans	+++	+++	+++	+++	+++
C. glabrata	+/–	+/–	+++	++	+++
C. krusei	–	+/–	+++	++	+++
C. lusitaniae	+++	+++	+++	–	+++
C. parapsilosis	+++	+++	+++	+++	++
C. tropicalis	++	+	++	+++	+++

a) Candidiasis:

α) Orofaríngea: dosis 50-100 mg/día durante 7-14 días. En los pacientes inmunodeprimidos, en los que esta infección es más frecuente, se debe prolongar el tratamiento durante 2 semanas para prolongar el tiempo de remisión.

β) Esofágica: 100-200 mg/día durante 14-21 días. La duración del tratamiento será de 3 semanas tras la desaparición de los síntomas. De forma excepcional, en casos graves que no evolucionan bien con las dosis habituales, se puede aumentar hasta 400 mg/día.

γ) Sistémica: la clínica demuestra que el fluconazol es eficaz administrado por vía intravenosa u oral en el tratamiento de la candidiasis sistémica, constituyendo una alternativa a la anfotericina B. En pacientes no graves sin focos metastáticos, si la *candida* es sensible a fluconazol es de primera elección. Está especialmente indicado en los pacientes en que la nefrotoxicidad de la anfotericina contraindique su utilización. La dosis recomendada en este caso es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg/día, durante 4 semanas o, al menos, 2 semanas después de la resolución de los síntomas.

b) Criptococosis. El fluconazol a dosis de 200-400 mg/día es de elección si el paciente es inmunocompetente, no está grave, y la infección no es meníngea. Pero si hay inmunodepresión, o infección meníngea o el paciente se encuentra en situación de gravedad, el tratamiento de elección es anfotericina B asociada a flucitosina, al menos en las dos primeras semanas, completando el tratamiento con fluconazol 200-400 mg/día hasta completar 10 semanas al menos (si existe inmunodepresión, se debe mantener el tratamiento mientras ésta persista).

2. Voriconazol

2.1. Características farmacológicas

Posee un amplio espectro de actividad antifúngica (tablas 67-1, 67-2 y 67-4) que incluye *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. (incluido *F. solani*), *P. boydii (S. apiospermum), Candida* spp. (*C. krusei* y *C. glabrata*) resistentes a fluconazol. Diversos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones graves por hongos, entre las que se incluye la aspergilosis.

Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad cercana al 95%. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 h después de su administración con el estómago vacío. La administración por vía oral con alimentos con elevado contenido en grasas reduce de forma significativa tanto la $C_{máx}$ como el área bajo la curva. El hecho de que este fármaco pueda también ser administrado por vía intravenosa y su elevada biodisponibilidad oral permiten el paso de la vía parenteral a la oral cuando la evolución clínica del paciente lo permita. En el plasma, el voriconazol se une a proteínas plasmáticas en una proporción de un 55-60%. Se distribuye ampliamente (V_d de 4,5 L/kg), habiéndose encontrado concentraciones detectables en LCR. Es metabolizado en el hígado por enzimas del citocromo P450 (isoenzimas CYP2C9, 2C19 y 3A4) dando lugar a numerosos metabolitos, que carecen de actividad antifúngica, y son eliminados por la orina. Menos del 2% del fármaco administrado se elimina sin modificar.

Los efectos adversos descritos más frecuentemente son: alteraciones visuales (percepción alterada, visión borrosa, fotofobia), fiebre, exantema cutáneo, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, mareos, edemas periféricos, dolor abdominal y, menos frecuentemente, alteraciones respiratorias, insuficiencia renal, alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucocitopenia), e hipotensión. Deben vigilarse durante el tratamiento las transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubina, y en ocasiones es necesario suspender el tratamiento; de forma excepcional se han descrito casos de hepatitis clínica, colestasis e incluso fallo hepático fulminante.

2.2. Indicaciones terapéuticas

La aspergilosis invasiva constituye su principal indicación terapéutica. También está indicado en las candidiasis graves (incluyendo las causadas por *C. krusei* y *C. glabrata,* refractarias a otros tratamientos) y en las infecciones graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. (incluido *F. solani*).

La dosificación es la siguiente: *a)* adultos: vía intravenosa: 6 mg/kg/12 h, durante las primeras 24 h. Seguir con 4 mg/kg/12 h, hasta finalizar el tratamiento. Por vía oral: en pacientes de más de 40 kg de peso: 400 mg/12 h el primer día, continuando el tratamiento con 200 mg/12 h. En pacientes con menos de 40 kg de peso: 200 mg/12 h las primeras 24 h y continuar con 100 mg/12 h, y *b)* niños: por vía intravenosa u oral: 6 mg/kg/12 h (24 h) y seguir con 4 mg/kg/12 h, hasta completar el tratamiento.

3. Itraconazol

Posee un espectro similar al fluconazol que amplía a *Aspergillus, Penicillium marffei, Sporotrotrix schenki* y agentes de la cromoblastomicosis y de la feomicosis (tabla 67-2). Su biodisponibilidad oral es menor del 50%, que aumenta en un 30% si se toma tras comidas y disminuye en medio no ácido (p. ej., en situaciones de acloridria o con la toma de antiácidos). La ciclodextrina, que es uno de los componentes de la solución oral comercial, aumenta su biodisponibilidad y la hace independiente de los alimentos (existe una presentación en cápsulas que tiene peor absorción digestiva). Se distribuye bien en los tejidos (V_d de 1,9 L/kg). Es eliminado por metabolismo hepático del citocromo P450, siendo activo su metabolito hidroxi-itraconazol. Dada su escasa eliminación en orina, no requeriría ajuste de dosis en insuficiencia renal; sin embargo, la formulación intravenosa lleva también ciclodextrina que se acumula en esta situación, por lo que esta vía de administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min).

Se ha observado intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal) con la administración de la solución oral, neuropatía, alteraciones cerebelosas, alucinaciones e hipertrigliceridemia. El itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Produce inte-

racciones con fármacos que bloquean o inducen el citocromo P450, similares a las de otros azoles.

Muestra utilidad en el tratamiento de la candidiasis esofágica, en la aspergilosis broncopulmonar alérgica, esporotricosis, histoplasmosis, cromoblastomicosis. La dosis administrada es de 200-400 mg/día.

4. Ketoconazol

Aunque el ketoconazol apareció como el primer imidazólico de uso generalizado, su variabilidad en la absorción, sus frecuentes efectos secundarios digestivos y la posibilidad de hepatotoxicidad grave, aunque rara, han hecho que se sustituya por otros azoles en muchas de sus indicaciones, quedando su utilidad prácticamente restringida al tratamiento de diferentes tipos de tiñas (*T. corporis, cruris* o *pedis*) y muy especialmente al tratamiento de la tiña versicolor en que se considera tratamiento de elección.

Como se aprecia en las tablas 67-1 y 67-2, el ketoconazol es activo frente a varias especies de hongos que producen micosis profundas y diseminadas, pero en muchas de ellas su actividad por vía oral es inferior a la de la anfotericina B, por lo que queda como fármaco de segunda elección. Está especialmente indicado en las micosis de mucosas y piel por *Candida* (tabla 67-4); es eficaz en las micosis leves o moderadas por *Paracoccidioides* y *Blastomyces,* y en menor medida por infecciones causadas por hongos productores de cromomicosis, en criptococosis no meníngea, histoplasmosis y esporotricosis. En las micosis superficiales se puede utilizar la vía tópica, mientras que la oral quedaría sólo para las micosis resistentes a otros tratamientos, incluido el de griseofulvina.

El ketoconazol suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos (v. cap. 51), debido probablemente a su interacción con el sistema de citocromos P450, y desplaza a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos.

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 h; la absorción aumenta en ambiente ácido y disminuye cuando hay aclorhidria o está bloqueada la secreción gástrica mediante fármacos. En el plasma se une a proteínas el 95-97%, atraviesa mal la BHE, pero se encuentra en la leche. Se metaboliza casi enteramente en el hígado por el sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P450; ésta puede ser la causa de que inhiba el metabolismo de la ciclosporina, aumente sus concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, el riesgo de nefrotoxicidad. La semivida de eliminación es dependiente de la dosis: 90 min para la dosis de 200 mg y 4 h para los 800 mg.

Las más frecuentes son las náuseas, que guardan relación con la dosis; pueden aparecer vómitos, anorexia, prurito, cefalea, mareos, hemorragia disfuncional uterina, dolor abdominal, alteraciones del ritmo intestinal, somnolencia, nerviosismo, fotofobia, parestesias y hemorragia gingival. En el 2-5% de los pacientes puede elevar temporal y asintomáticamente las enzimas hepáticas; alguna vez (1 de 12.000 pacientes) origina lesión hepática de carácter idiosincrásico.

En varones y a dosis superiores a 600 mg/día puede ocasionar ginecomastia, infertilidad, oligospermia y reducción de la líbido, por los mecanismos descritos anteriormente. También puede reducir la esteroidogénesis suprarrenal, bloqueando la respuesta a la ACTH.

Puesto que la absorción intestinal del ketoconazol es óptima en medio ácido, los fármacos que disminuyen la acidez gástrica como los antihistamínicos H_2, los antiácidos y el sucralfato reducen su absorción.

Por vía oral está indicada en las micosis descritas anteriormente (tablas 67-1 y 67-2); la dosis inicial en adultos es de 400 mg/día, para pasar a 600-800 mg/día si es necesario. En niños mayores de 2 años, la dosis es de 3,3 mg/kg/día, que puede aumentarse a 6,6 mg/kg/día. Los tratamientos han de ser largos para evitar recaídas, durante un mínimo de 6 meses.

5. Posaconazol

Posee un espectro similar al fluconazol que amplía a A*spergillus, Penicillium marffei, Sporotrotrix schenki, Zygomycetes, Pseudallescheria y mucorales.* Un 40% de *C. albicans* resistente a fluconazol presenta resistencia cruzada frente al posaconazol. Tiene buena biodisponibilidad oral aunque se absorbe lentamente; alcanza la $C_{máx}$ a las 5 h de su administración, aumentando su absorción si se administra junto a alimentos, sobre todo grasos. No existe formulación intravenosa. Su metabolismo es similar al del resto de los azoles, vía citocromo P450, por lo que, aunque la experiencia clínica es limitada, se prevén similares interacciones. No necesita ajuste en insuficiencia renal. Se ha descrito toxicidad hepática, leve y reversible al suspender el tratamiento, con aumento de ASL, AST, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Excepcionalmente y con más frecuencia en pacientes con neoplasias, se ha producido colestasis y fallo hepático. También puede observarse alteraciones digestivas y neurológicas menores (somnolencia, cefalea), alteraciones hematológicas (neutrocitopenia, trombocitopenia), anorexia, trastornos hidroelectrolíticos y, con mucha menor frecuencia, alteraciones cardiovasculares (hipotensión, aumento de QT). No debe administrarse en pacientes que reciban tratamiento con derivados ergotamínicos, sustratos de CYP3A4 (terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina) porque el aumento de sus concentraciones plasmáticas pueden dar lugar a aumento del QT y, aunque muy infrecuentemente, *torsades de pointes*. Está contraindicada la asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, y atorvastatina).

Está autorizado en España para el tratamiento de: aspergilosis invasiva, fusariosis, cromoblastomicosis, micetoma y coccidiomicosis resistentes a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos fármacos. También en la candidiasis orofaríngea como tratamiento de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o inmunodepresión. La dosis recomendada varía para diferentes afecciones. En la candidiasis orofaríngea se recomiendan 200 mg (5 mL) el primer día de tratamiento seguidos de 100 mg/24 h hasta completar el mismo (aproximadamente 10-15 días). En las infecciones fúngicas invasivas, la dosis recomendada es de 400 mg/12 h (en pacientes que no pueden tolerar alimentos, 200 mg/6 h).

6. Miconazol

Es un fungostático de amplio espectro que se utiliza sobre todo por vía tópica en micosis superficiales, pero excepcionalmente puede ser eficaz en algunas profundas por vía intravenosa.

Por vía tópica es eficaz en infecciones dermatofíticas del tipo de la *tinea pedis,* la *tinea cruris* y la *tinea versicolor,* así como en las *candidiasis* cutánea y vaginal, y en infecciones por *Torulopsis glabrata;* es menos eficaz que la griseofulvina en las dermatofitosis de cuero cabelludo, barba y uñas. Por vía intravenosa se emplea sólo en algunas coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis que respondan mal a la anfotericina B o al ketoconazol. Por vía oral se utiliza para candidiasis bucofaríngeas e intestinales.

En la piel, el miconazol penetra el estrato córneo, donde persiste durante más de 4 días; la absorción sistémica por vía cutánea o vaginal

es mínima. Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 15%, pero, dada su rápida eliminación, se prefiere administrarla por vía intravenosa, salvo para micosis orofaríngeas e intestinales. Se fija en el 91-93% a proteínas plasmáticas y se metaboliza con intensidad en el hígado. La semivida es de 1 h.

Es bastante tóxico por vía intravenosa. Produce con frecuencia tromboflebitis, trombocitosis, prurito, náuseas y anorexia; puede ocasionar taquicardia, taquipnea y arritmias si la inyección es rápida, alteraciones neurológicas (ansiedad, psicosis tóxicas agudas, confusión, alucinaciones e hiperestesias). Se han descrito algunas respuestas anafilácticas. Aumenta los triglicéridos y el colesterol plasmáticos, aunque puede deberse al vehículo (aceite de castor polietoxilado). Por vía tópica puede producir prurito, irritación y quemazón.

La dosis por vía intravenosa en las paracoccidioidomicosis es de 200 mg a 1,2 g/día, divididos en dos o tres infusiones de 200 mL administradas durante 1-2 h; en las coccidioidomicosis, la dosis diaria es de 1,8-3,6 g/día, y en niños, 20-40 mg/kg/día. Por vía oral se emplea a la dosis de 250 mg (tabletas) o 100 mg (gel), cuatro veces al día.

Por vía tópica se aplica en forma de crema, dos veces al día, durante 14 días (v. tabla 72-9).

B. IMIDAZÓLICOS DE APLICACIÓN TÓPICA

Son numerosos los derivados imidazólicos de aplicación tópica; entre otros: **bifonazol, buconazol, clormidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol** y **tioconazol.** Su espectro antimicótico es parecido y aunque existen diferencias en su eficacia relativa frente a un microorganismo determinado, resulta difícil llevar a cabo una valoración clínico-terapéutica comparada (tablas 67-2) (v. también tabla 72-9).

El **bifonazol** es de amplio espectro frente a las diversas especies de dermatofitos, incluidas las formas de levaduras (candidiasis) y otros micetos como *Malassezia furfur;* es también eficaz frente a *Corynebacterium minutissimum.* Se aplica localmente durante 3 semanas en la tiña de los pies e interdigital, 2-3 semanas en la tiña de cuerpo, manos e ingles, 2 semanas en la pitiriasis versicolor y el eritrasma, y 2-4 semanas en las candidiasis cutáneas superficiales. A veces produce reacciones locales irritativas; puede haber hipersensibilidad a uno de los excipientes de la crema, el alcohol cetilesterílico. Se aplica en forma de crema, solución y polvo (v. tabla 72-9).

El **clotrimazol** se emplea en las infecciones dermatofíticas, incluida la *tinea versicolor,* las candidiasis cutáneas y las candidiasis de membranas mucosas y zonas mucocutáneas (áreas orocutánea, orofaríngea, perianal, vulvovaginal e intertriginosa). La curación clínica requiere 2-4 semanas de aplicación tópica, dependiendo del sitio y de la extensión de la infección. En pacientes con predisposición a la candidiasis se ha utilizado profilácticamente con resultados positivos.

Las reacciones adversas consisten en eritema, escozor, formación de ampollas y desprendimiento de la piel, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal puede producir irritación local. Cuando se emplea en forma galénica oral varias veces al día, puede ocasionar molestias gastrointestinales y aumento temporal y reversible de transaminasas.

Se administra en solución y crema. En algunos países existen tabletas de aplicación intravaginal y formas especiales para su disolución lenta en la boca.

El **econazol** es aplicable en el tratamiento de la dermatofitosis: tiña de los pies, inguinal, tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor y candidiasis cutáneas superficiales; no es útil en la tiña del cuero cabelludo. Las tiñas corporal e inguinal requieren 2 semanas de tratamiento, y la tiña de los pies hasta 4 semanas. Puede producir reacciones locales. Se aplica en forma de crema.

El **sulconazol** es muy activo en las dermatofitosis e infecciones por *Candida* y *M. furfur*. Se usa en crema al 1-2%, dos veces al día durante 3 semanas. Parece más activo que el miconazol para reducir el eritema y el prurito.

El **tioconazol** tiene buena actividad en aplicación tópica frente a *Trichophyton, Epidermophyton, M. furfur* y *C. albicans;* es también activo frente a algunas clamidias, tricomonas y bacterias grampositivas. Clínicamente ha mostrado mayor eficacia que otros imidazoles en las dermatofitosis superficiales y candidiasis de la piel y la vagina. Puede ser particularmente útil en ciertas onicomicosis. La absorción a partir de la piel y las mucosas es mínima. Puede producir reacciones locales. Por vía vaginal, la dosis es de 100 mg una vez al día durante 3 días. Por vía cutánea se aplica con preparados al 1%; para infecciones de las uñas existe un preparado al 28%.

IV. EQUINOCANDINAS

Forman un grupo de antifúngicos, de estructura compleja en forma de lipopéptidos semisintéticos (fig. 67-1), de uso intravenoso para tratamiento de infecciones sistémicas. Se caracterizan por su acción inhibidora sobre la síntesis de la pared de los hongos, por un mecanismo de acción que es diferente al de los fármacos existentes hasta la actualidad. La pared fúngica, al igual que ocurre con las bacterias, es esencial para proteger a la célula de la lisis, es responsable de la forma característica de cada especie y participa de numerosos procesos necesarios para la supervivencia de los hongos: comunicación intercelular, reacciones enzimáticas, etc. Está formada por una capa externa de mannoproteínas y una interna constituida por β-(1,3)-glucano que es responsable de la integridad estructural de la pared.

Las equinocandinas inhiben de manera no competitiva la enzima β-(1,3)-glucano sintetasa, enzima que cataliza la polimerización de UDP-glucosa en el β-(1,3)-glucano, componente responsable de mantener la integridad y rigidez de la pared fúngica. Cuando la síntesis del glucano es inhibida, se produce la salida de elementos intracelulares como consecuencia de la elevada presión osmótica existente en el citoplasma y la lisis celular. Este mecanismo de acción explica el efecto sinérgico observado en *Aspergillus*, *Fusarium*, *Candida* y *C. neoformans* cuando se asocia caspofungina a voriconazol, itraconazol, fluconazol o anfotericina B.

1. Caspofungina

1.1. Actividad antifúngica

La caspofungina es activa *in vitro* sobre *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. (incluyendo diversas especies resistentes a fluconazol y anfotericina, aunque *C. parapsilosis* y *C. guilliermondi* pueden tener sensibilidad disminuida). Posee actividad limitada sobre *Cryptococcus neoformans Fusarium, Trichosporon, zigomicetos y Scedosporium prolificans.*

1.2. Características farmacocinéticas

La caspofungina sólo puede ser administrada por vía intravenosa. Se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, en el 96%, y tiene un bajo volumen de distribución (0,3 L/kg de peso). Se metaboliza en el hígado por hidrólisis y N-acetilación dando lugar a metabolitos que carecen de actividad antifúngica. Se elimina lentamente por las heces y la orina, y puede detectarse caspofungina más de 20 días después de la administración de una dosis. Sólo un 1,4% se encuentra en la orina en forma activa. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-11 h. No requiere modificación de la dosis en la insuficiencia renal; sin embargo, en la insuficiencia hepática (Child-Pugh puntuación 7-9), tras la dosis inicial de 70 mg, debe reducirse la dosis a 35 mg/día. No existe experiencia clínica suficiente para recomendar dosificación en casos de insuficiciencia hepática muy grave (Child-Pugh puntuación > 9).

1.3. Reacciones adversas

Es relativamente poco tóxica si la comparamos con otros antifúngicos de uso sistémico. Son frecuentes las alteraciones locales, como dolor, eritema o flebitis en el lugar de la administración y cefalea. Además, se han observado alteraciones gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina) normalmente reversible al suspender el tratamiento. Puede aparecer exantema y prurito y, con menor frecuencia, se han observado hipoalbuminemia, hipopotasemia, leucocitopenia y trombocitopenia e hipercalcemia. No debe administrarse en el embarazo por haberse descrito efectos embriotóxicos con osificación incompleta en animales de experimentación.

Interacciones: aunque la caspofungina es un pobre sustrato del citocromo P450, se han descrito algunas interacciones con fármacos metabolizados por este sistema enzimático: disminución de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus que aconsejan la monitorización, o aumento del área bajo la curva de caspofungina en pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina A. Este aumento parece estar más relacionado con una disminución en la captación hepática de caspofungina. Por último, la asociación con algunos antirretrovíricos (efavirenz, nelfinavir), fenitoína, rifampicina o carbamazepina puede reducir su concentración.

1.4. Indicaciones terapéuticas

Hasta este momento, la caspofungina sólo ha sido autorizada en España para su uso en candidiasis invasiva en pacientes adultos (tabla 67-2); en la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos, refractarios o intolerantes al tratamiento con anfotericina B (formas convencional o lipídicas) y/o a derivados imidazólicos (itraconazol o voriconazol). También puede utilizarse en el tratamiento empírico ante la sospecha de infecciones fúngicas sistémicas en pacientes con neutrocitopenia.

Se administra en infusión intravenosa de 60 min, diluyendo el fármaco en solución salina al 0,9%, nunca en solución que contenga glucosa: 70 mg el primer día, seguidos de 50 mg/día, hasta finalizar el tratamiento. En pacientes de más de 80 kg de peso se recomienda continuar con 70 mg/día hasta completar el tratamiento.

2. Micafungina

La micafungina tiene utilidad en el tratamiento de la esofagitis candidiásica y en la profilaxis antifúngica de pacientes que van a ser sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Tiene un espectro antifúngico similar a la caspofungina. Se une a proteínas en más de un 99%. Su V_D es de 0,39 ± 0,11 L/kg de peso y la semivida es de 11-17 h. En su metabolismo intervienen secuencialmente una arilsulfatasa, una metiltransferasa y enzimas P450, pero no se conocen interacciones *in vivo* con fármacos que actúan sobre ellas. Su excreción se realiza fundamentalmente por vía fecal.

Aunque al igual que el resto de las equinocandinas es relativamente poco tóxica, se han descrito casos raros de reacciones de hipersensibilidad tipo anafilactoide y anafiláctico incluyendo *shock*. Puede ocasionar reacción en el punto de inyección, anemia hemolítica, alteración de las pruebas de función hepática, insuficiencia renal reversible y delirium.

3. Anidulafungina

Esta equinocandina ha demostrado su eficacia en infecciones por *Candida* como esofagitis candidiásica y candidemia. Muestra una farmacocinética, interacciones y efectos secundarios simulares a las de las otras equinocandinas. Se une a proteínas plasmáticas (84%), el Vd es de 0,56 L/kg y la semivida es de 25,6 h. No necesita ajuste en insuficiencia renal ni hepática.

V. OTROS ANTIFÚNGICOS

A. PREPARADOS DE APLICACIÓN SISTÉMICA

1. Flucitosina

1.1. Actividad antifúngica

Es un derivado fluorado de la citosina (fig. 67-1) que, en las células fúngicas, se convierte en fluorouracilo por acción de la enzima citosina desaminasa. La acción molecular del 5-fluorouracilo sobre los ácidos nucleicos ha sido ampliamente descrita en el capítulo 59. La selectividad de la flucitosina por los hongos se basa en que las células

de mamífero apenas tienen capacidad de transformarla en el producto activo.

La flucitosina es activa frente *C. neoformans, Candida albicans* y gérmenes que producen cromomicosis: algunas especies de *Cladosporium* y *Phialophora* (tabla 67-2). En las cromomicosis subcutáneas, las lesiones pequeñas responden bien a la flucitosina sola, pero las grandes requieren la resección previa; puede ser necesaria la asociación de anfotericina B. Esta misma asociación resulta indispensable para tratar las criptococosis y candidiasis con el fin de evitar la aparición de resistencias, hecho relativamente frecuente, y para reducir la dosis de anfotericina B.

1.2. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe el 80%, con un $t_{máx}$ de 1-2 h. Se une escasamente a proteínas y se distribuye por todo el organismo, atravesando en abundancia la BHE; la concentración en el LCR llega a ser hasta del 80% de la plasmática. Se elimina sin metabolizar por la orina el 60-80%, con un aclaramiento que corresponde al 75% del de creatinina, de ahí que su administración deba modificarse cuando la función renal esté disminuida, lo cual tiene importancia porque con frecuencia se administra junto con anfotericina B, que es nefrotóxica. En condiciones normales, la semivida es de 3-6 h.

1.3. Reacciones adversas

La toxicidad aguda es menos espectacular que con anfotericina B; puede producir molestias gastrointestinales, destacando la diarrea que en ocasiones aparece de forma diferida. La reacción adversa más grave consiste en leucocitopenia y trombocitopenia, de carácter reversible, que guarda relación con la dosis y aparece con más probabilidad cuando los niveles superan los 100 µg/mL; son más frecuentes si previamente el paciente está inmunodeprimido. Puede producir alteraciones hepáticas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Si la función renal es normal, la dosis es de 37,5 mg/kg por vía oral cada 6 h; si se administra junto con anfotericina B, ésta se administra a la dosis inicial de 0,3 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

Si el aclaramiento de creatinina es de 20-40 mL/min, la dosis será la mitad o el intervalo se aumentará al doble; si es de 10-20 mL/min, la dosis será la cuarta parte o el intervalo será cuádruple. Si el paciente sufre hemodiálisis, se inyectarán 37,5 mg/kg después de cada sesión. El nivel plasmático de flucitosina medido a las 2 h de su administración debe oscilar entre 50 y 100 µg/mL.

2. Terbinafina

Pertenece a un nuevo grupo de antifúngicos: las alilaminas. Aunque *in vitro* muestra un amplio espectro de actividad antifúngica, en la práctica clínica encuentra su máxima eficacia en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas: *tinea corporis/cruris* y *tinea pedis,* tanto en las infecciones crónicas como recurrentes, en la candidiasis cutánea y en la pitiriasis versicolor. Es activa también frente a algunos protozoos *(Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana),* pero su eficacia aún está por definir.

Las alilaminas actúan en la vía de síntesis del ergosterol, inhibiendo la epoxidación del escualeno; la sensibilidad de la escualeno-epoxidasa de hongos a la terbinafina es muy superior a la del mamífero. Es, pues, una acción anterior a la de los imidazoles dentro de la misma cadena de síntesis del ergosterol. A diferencia de éstos, tiene escasa afinidad por el citocromo P450, por lo que no interfiere en la síntesis de hormonas esteroideas.

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos alcanzando grandes volúmenes de distribución en los compartimentos central y periférico; por su gran lipofilia se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. La semivida de eliminación es de 11-16 h, con una fase adicional de 90-100 h. En administración tópica se absorbe menos del 5%.

Las reacciones adversas por vía oral más frecuentes son las molestias gastrointestinales, alteraciones cutáneas y sensación de cansancio y malestar.

Se emplea por vía oral, a la dosis de 250 mg/día durante 2-4 semanas (*tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2-6 semanas *(tinea pedis),* 1,5-12 meses (micosis de uñas). En aplicación tópica se utiliza crema al 1%, una o dos veces al día, durante 1-2 semanas (*tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2 semanas (pitiriasis versicolor) y 2-4 semanas *(tinea pedis)* (v. tabla 72-9).

3. Yoduro potásico

Es el fármaco de elección en la esporotricosis cutaneolinfática, mientras que la anfotericina B lo es para las formas extracutánea y diseminada. La dosis inicial es de 1 mL de la solución saturada (1 g/mL), tres veces al día, aumentando esta dosis en 1 mL al día hasta una dosis total diaria de 12-15 mL. La curación se consigue en unas 6-8 semanas, pero el tratamiento debe mantenerse unas 4 semanas más.

Puede producir intolerancia al yodo: sabor metálico, rinitis, coriza, salivación, lagrimeo, estornudo, sensación de quemazón en la boca y la garganta, irritación ocular, sialoadenitis y acné pustular.

B. PREPARADOS DE APLICACIÓN TÓPICA

El **ciclopirox** es una hidroxipiridona tan eficaz como el clotrimazol en el tratamiento de las candidiasis cutáneas y las dermatofitosis, incluida la *tinea versicolor*. Está por definir su eficacia definitiva en el tratamiento de las diversas tiñas. La absorción a través de la piel es muy escasa. Se debe aplicar la crema al 1% durante 2-4 semanas como mínimo, dos veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

El **clioquinol** es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol; sólo se acepta la aplicación tópica, por cuanto la administración sistémica puede producir neuropatía mieloóptica subaguda. Téngase presente que también se absorbe a través de la piel (hasta el 40%).

Se puede emplear en *tinea pedis y* en algunas piodermias bacterianas secundarias. Puede provocar reacciones irritativas y de hipersensibilización.

La **haloprogina** es activa en ciertas infecciones dermatofíticas, como *tinea pedis y tinea versicolor,* y en candidiasis cutáneas. Puede producir irritación local, sensación de quemazón, formación de vesículas y exacerbación del prurito.

El **tolnaftato** se emplea en la *tinea pedis* y la *tinea versicolor,* pero no sirve para otras localizaciones de las tiñas ni para las candidiasis; en las lesiones hiperqueratósicas es útil alternar con el ácido salicílico como agente queratolítico. Rara vez produce reacciones de sensibilización.

El **ácido undecilénico** es el ácido 10-undecenoico que se utiliza como tal o formando sal con cinc. Se emplea en algunas dermatofito-

sis, particularmente la *tinea pedis*. Es bien tolerado, pero en ocasiones puede provocar alguna irritación.

C. ASOCIACIONES DE ANTIFÚNGICOS

La asociación de anfotericina B y flucitosina se utiliza frecuentemente en el tratamiento de la meningitis criptocócica, puesto que sus diferentes mecanismos de acción producen un efecto sinérgico.

No está claro el probable efecto sinérgico de los azoles asociados a anfotericina B; teóricamente existe un potencial antagonismo entre ambos grupos de fármacos que se explica por sus mecanismos de acción, pero no se sabe si este teórico antagonismo se produce *in vivo*. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos en el tratamiento de candidemias, comparando la eficacia de fluconazol frente a fluconazol asociado a anfotericina B.

Se ha utilizado con éxito la asociación de fluconazol y flucitosina en el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes VIH-positivos, así como en el tratamiento de infecciones graves por *Candida*.

La combinación de los antifúngicos que actúan sobre la membrana celular del hongo (azoles y poliénicos) y los antifúngicos que actúan sobre la pared fúngica (nicomicinas y equinocandinas) puede dar lugar a una actividad sinérgica debido a los diferentes sitios sobre los que actúan.

D. NUEVAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Puesto que muchas infecciones por hongos, sobre todo las más graves, se producen en pacientes inmunodeprimidos, parece razonable utilizar tratamientos en los que los fármacos antifúngicos se asocien a agentes que mejoren los mecanismos de defensa del organismo. Esto es lo que se intenta con la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) (v. cap. 46). Estos factores no sólo aumentan el número de células fagocíticas circulantes, sino que potencian su actividad fungicida.

Con objetivos similares se está analizando la utilización de citocinas, como la interleucina y el interferón γ, aunque su eficacia y seguridad todavía está pendiente de comprobación. Una nueva estrategia es la utilización de anticuerpos, como es el caso del micograb.

El **micograb** (efungimab) es un anticuerpo monoclonal contra la proteína *heat-shock 90*, una chaperona presente en multitud de células, incluidas las humanas y las de hongos. El desarrollo de este fármaco parte de la observación de que existen anticuerpos endógenos dirigidos contra la *heat-shock 90* cuya presencia se correlaciona con la recuperación de infecciones fúngicas invasivas. La acción del micrograb, por tanto, imita a los mecanismos de respuesta endógena, y conlleva la aceptación de un nuevo concepto en terapia antiinfecciosa, como es el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas de los microorganismos infectantes. Los datos preliminares indican que su uso en asociación con anfotericina B disminuye de manera muy importante la mortalidad en pacientes con infecciones invasivas por *Candida* spp., respecto al uso de anfotericina sola.

BIBLIOGRAFÍA

Adler-Moore JP, Profitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of ambisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. J Liposome Res. 1993;3:429-50.

Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. Pediatrics. 2007;119: 772-84.

Caillot D, Casasnovas O, Solary E, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidaemia in neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother. 1993;31:161-9.

Cappelletty D, Eiselstein-McKitrick K. The echinocandins. Pharmacotherapy. 2007;27:369-88.

Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2007; 45:562-8.

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356:348-59.

Deck DH, Guglielmo BJ. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006;4:137-49.

Dening DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2002; 34:563-71.

Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. JAC. 2002;49:37-41.

Dix SP, Andriole VT. Lipid formulations of amphotericin B. Curr Clin Top Infect Dis. 2000;20:1-23.

Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. JAC. 2002;49:31-6.

Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al.; Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly. 2006; 136:447-63.

Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother. 2005;56(Suppl S1):i23-32.

Goa KL, Barradell LB. Fluconazol. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycosis in immunocompromised patients. Drugs. 1995;50:658-90.

Griffith ML, Flowers FP, Araujo OE. Superficial mycoses. Therapeutic agents and clinical applications. Postgrad Med. 1986;79:151-61.

Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. Int J Antimicrob Ag. 2001;17:161-9.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy on invasive aspergilosis. N Engl J Med. 2002;347:408-15.

Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woundenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. Clin Pharmacokinet. 1992;23:279-91.

Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol. 2006;9:483-8.

Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs. 2001;61:1121-9.

Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:1479-92.

Leake HA, Appleyard MN, Hartley JPR. Successful of resistant cryptococcal meningitis with amphotericin B lipid emulsion after nephrotoxicity with conventional intravenous amphotericin B. J Infect. 1994;28: 319-22.

Macedo MCMA, Dulley FI, Ostronoff M, et al. Effectiveness of amphotericin B in lipid emulsion for treating fungal septicemia in granulocytopenic patients. Clin Infect Dis. 1994;19:366-7.
Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. Drugs. 2007;67:1803-12.
Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. Expert Opin Pharmacother. 2006;7:297-305.
Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347: 2020-9.
Morgan DJ, Ching MS, Raymond K, et al. Elimination of amphotericin B in impaired renal function. Clin Pharmacol Ther. 1983;34:248-53.
Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, Part 2. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:1813-20.
Pachl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der Hoven B, Spronk P, et al.; Mycograb Invasive Candidiasis Study Group. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2006;42:1404-13.
Pam PA, Bartlett JG. When should variconazole be used? Disponible en: www.hopkins-abxguide.org.
Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;38:161-89.
Petrikkos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:108-17.
Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Treatment and prophylaxis of tinea infections. Drugs. 1996;52:209-24.
Rex JH, Stevens DA. Systemic antifungal agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6.ª ed. Nueva York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 502-14.
Richardson MD, Jones BL. Systemic fungal infections. Disponible libre en: http://www.fungalforum.com/Presentations/therapeutic.pdf
Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson Lg, Wood N. Effect of voriconazol on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:226-34.
Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. Drugs. 2007;67:269-98.
Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:707-17.
Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins–first-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? N Engl J Med. 2007;356:2525-6.
Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. Clin Infect Dis. 2006;43:1060-8.
Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agents. Clin Ther. 2002;24:351-73.
Tolleman J, Ringden O, Tyden G. Liposomal amphotericin B treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients. Efficacy and safety evaluation. Clin Transplantation. 1990;4:167-75.
Tuazon CU, Labriola AM. Management of infectious and immunological complications in AIDS: current and future prospects. Drugs. 1987;33: 66-84.
Warde J, Barriere SL. Amphotericin B nephrotoxicity. Drug Intell Clin Pharmacy. 1985;19:25-6.

68 Farmacología de las infecciones por virus, no VIH

S. Echevarría y A. Mediavilla

I. CONSIDERACIONES GENERALES

Los virus son parásitos intracelulares obligados que necesitan las enzimas y las macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación. Esta absoluta dependencia de las funciones metabólicas de la célula hospedadora constituye la principal dificultad para el desarrollo de la terapia antivírica. Conseguir el bloqueo de la actividad vírica sin lesionar el metabolismo celular no es un problema de fácil solución.

El desarrollo tecnológico de las dos últimas décadas, con los progresos de la biología molecular, cristalografía con rayos X de alta resolución y otros, ha permitido comenzar a conocer la estructura y los mecanismos replicativos de los diferentes virus. Con este conocimiento es posible señalar los puntos sobre los que pueden actuar nuevas sustancias y diseñarlas para que actúen con selectividad. De esta manera se irán obteniendo agentes antivíricos cada vez más específicos.

Cualquier fármaco antivírico, antes de su uso clínico, debe ser estudiado *in vitro*, recurriendo a diferentes modelos experimentales. En esta fase debe intentarse conocer el mecanismo de acción, el espectro de acción y su índice terapéutico. El mecanismo de acción ayudará a predecir su potencial toxicidad y mecanismos de resistencia. El espectro de actividad y su potencia respecto a un determinado virus habitualmente se expresa como DI_{50} o concentración necesaria para inhibir el crecimiento del 50% de un inóculo estándar (existen variaciones dependientes de diversos factores: cepa del virus, tipo de célula hospedadora, medio de cultivo o método de medida de la inhibición/efecto citopático, síntesis de ADN, etc.). La determinación del índice terapéutico sirve de guía sobre la seguridad de su empleo en las aplicaciones clínicas: a mayor índice, mayor seguridad. Así, por ejemplo, la DI_{50} del aciclovir, ganciclovir y citarabina sobre el virus del herpes simple (VHS) son muy similares (0,1, 0,2 y 0,1 µM, respectivamente), pero las concentraciones inhibitorias para la médula ósea son 200, 40 y 0,1 µM, respectivamente, por lo que el índice terapéutico *in vitro* para cada una de ellas es de 2.000, 200 y 1, lo cual se correlaciona bastante bien con la toxicidad medular que presentarán *in vivo* estos fármacos. Posteriormente, estos estudios se continuarán en las diferentes fases de los ensayos clínicos que permitirán completar el conocimiento acerca de la tolerancia, toxicidad y efectos que se desprenden de su empleo.

Otro problema que presenta el tratamiento de las infecciones víricas es el del diagnóstico temprano y seguro. Muchos de los síndromes causados por virus son comunes a muchos de ellos y algunos provocan cuadros benignos y autolimitados en los que cabe plantearse si la relación entre eficacia y toxicidad justificaría el tratamiento. Comenzar tempranamente un tratamiento, antes de que la enfermedad se desarrolle por completo, exige seguridad en el diagnóstico. También en este campo, los avances biotecnológicos (anticuerpos monoclonales, ELISA, PCR, etc.) de los últimos años han permitido mayor eficacia a la terapia antivírica.

Si bien se conocen muchos compuestos con actividad antivírica *in vitro*, la mayoría afecta a alguna función celular y presenta un índice terapéutico bajo o una toxicidad importante para el ser humano. Tan sólo una veintena han conseguido la aprobación para su uso clínico (tabla 68-1); la mayoría inhibe pasos específicos de la replicación vírica y, por lo tanto, tienen un espectro restringido de actividad antivírica; además, prácticamente ninguno carece de toxicidad. Asimismo, debido a su mecanismo de acción, no son efectivos frente al virus que no esté replicándose (virus latentes); son fármacos virostáticos.

Tabla 68-1. Clasificación de los antivíricos no VIH

1. **Análogos de los nucleósidos**
   - Aciclovir
   - Valaciclovir
   - Famciclovir
   - Ganciclovir
   - Valganciclovir
   - Cidofovir
   - Vidarabina
   - Trifluridina
   - Lamivudina
   - Adefovir
   - Entecavir
   - Emtricitabina
   - Ribavirina
   - Brivudina
2. **Aminas tricíclicas (Adamantanos)**
   - Amantadina
   - Rimantadina
3. **Análogos de los pirofosfatos**
   - Foscarnet
4. **Inhibidores de la neuraminidasa**
   - Zanamivir
   - Oseltamivir
5. **Anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido**
   - Palivizumab
   - Fomivirsen
6. **Interferones**
   - Alfa: 2a, 2b
   - Beta
   - Gamma
7. **Otros:** soribudina, maribavir, lobucavir, tomeglovir, tremacamra, etc.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

II. ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

Comprende el mayor número de fármacos antivirales. Con el objeto de agilizar su consulta, se han agrupado atendiendo a su principal indicación terapéutica.

A. ACTIVIDAD PREDOMINANTE FRENTE AL VHS

1. Aciclovir

El aciclovir (acicloguanosina, 9-[2-hidroxietoximetil]-guanina), análogo acíclico del nucleósido natural 2'-desoxiguanosina, tiene una potente acción antivírica frente a muchos *Herpesvirus* (fig. 68-1).

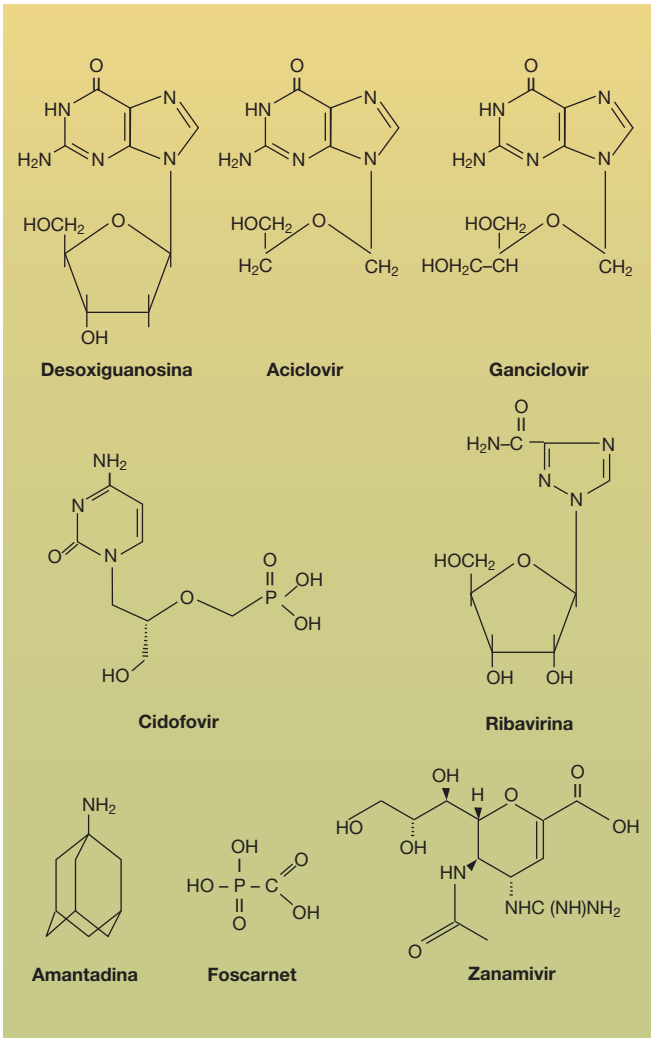


Figura 68-1. Estructura de fármacos antivíricos no VIH.

1.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es especialmente activo frente al VHS de los tipos 1 y 2 (CI_{50}: 0,1-1,6 µM) y el virus de la varicela zóster (VVZ) (CI_{50}: 3-4 µM); en orden descendente también presenta actividad *in vitro* frente al virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6) y citomegalovirus (CMV). Frente al CMV, su actividad es mucho menor que la de ganciclovir, foscarnet y vidarabina; muchas cepas son resistentes al aciclovir (CI_{50} > 200 µM).

Su acción antivírica se manifiesta únicamente en virus en fase de replicación. Esta acción selectiva se debe al hecho de que en su primera fosforilación a aciclovir monofosfato interviene una enzima propia del virus, la timidina cinasa (no presente en el CMV) (fig. 68-2). En células no infectadas por virus, esta primera fosforilación es muy lenta. De hecho, esta enzima vírica tiene una afinidad por el aciclovir 200 veces superior a la de la timidina cinasa de la célula.

Las posteriores fosforilaciones hasta alcanzar la forma activa del fármaco, aciclovir trifosfato, se llevan a cabo mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato es capaz de inhibir la replicación vírica por tres vías: *a)* inhibiendo selectivamente la ADN polimerasa vírica; *b)* mediante la competencia del aciclovir trifosfato con la guanosina trifosfato por incorporarse al ADN vírico, y *c)* actuando como finalizador de cadena al incorporarse al ADN vírico. No se descarta que existan mecanismos adicionales de acción.

Dado que el crecimiento celular sólo llega a inhibirse a concentraciones muy altas de aciclovir (> 300 µM), el índice terapéutico de este fármaco es muy favorable (> 3.000).

La *resistencia* al aciclovir puede aparecer por diferentes vías: *a)* el mecanismo más común es la aparición de una mutación que genere una cepa deficiente en timidina cinasa; *b)* aparición de una mutación que genere una timidina cinasa que no reconozca al aciclovir como sustrato, y *c)* la última conocida es la aparición de una mutación que altere la sensibilidad de ADN polimerasa vírica al aciclovir trifosfato. En caso de resistencia al aciclovir se ha recomendado el uso de foscarnet.

1.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral es lenta y variable con una biodisponibilidad del 15-30%, alcanzando la concentración máxima plasmática a las 1,5-2,5 h de la dosis (tabla 68-2). Por vía intravenosa se alcanzan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que tras la administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aunque pueden alcanzarse concentraciones en la epidermis basal del 30-50% de las que se alcanzarían tras la administración por vía oral. Se fija a proteínas plasmáticas en el 15% y su volumen de distribución es de 48 l. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos (en pulmón y riñón alcanza concentraciones 130 veces superiores a las plasmáticas) y atraviesa la barrera placentaria de forma pasiva. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) alcanza concentraciones del 50% de las plasmáticas tanto por vía intravenosa como oral, en humor acuoso del 30-50% y se concentra en la leche materna. Las concentraciones alcanzadas en el fluido de las vesículas que se producen en el herpes zóster son similares a las plasmáticas.

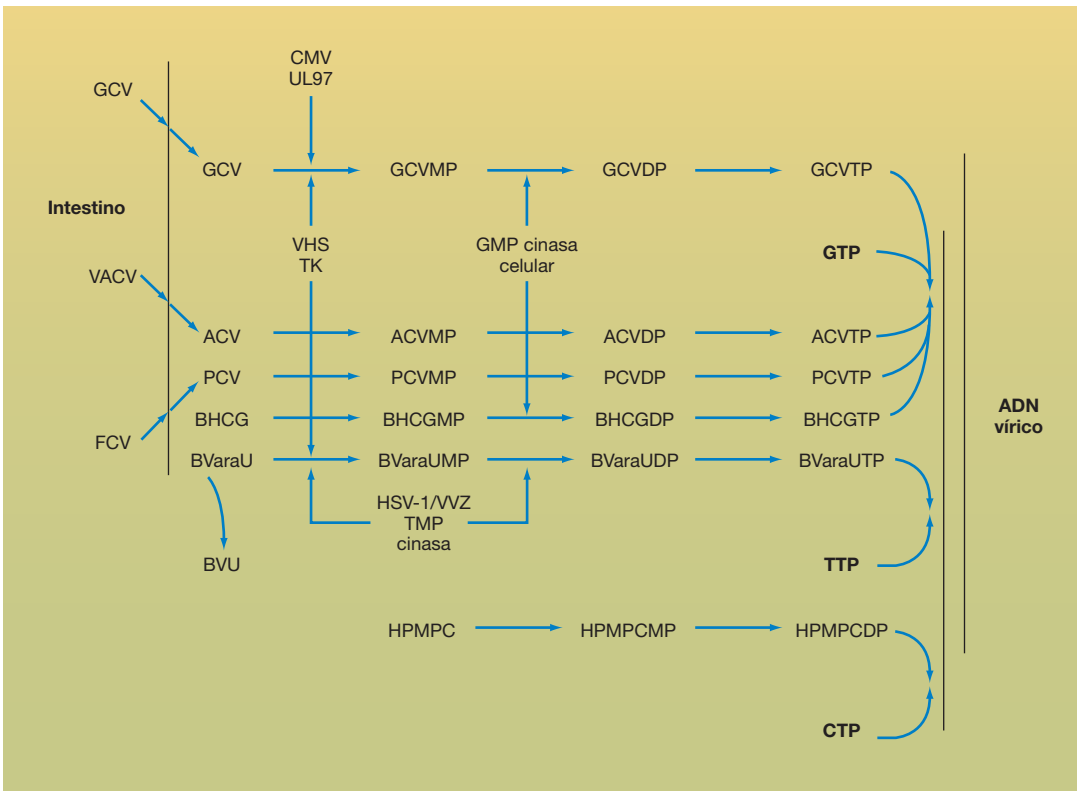


Figura 68-2. Mecanismos de acción de los fármacos antivíricos que inhiben la ADN polimerasa vírica. Los nucleótidos trifosfatados (TP) y difosfatados (DP) se dirigen hacia las ADN polimerasas. El citomegalovirus (CMV) no sintetiza timidilato cinasa, sino que el gen *UL97* codifica un péptido de tipo proteína cinasa capaz de monofosforilar el ganciclovir (GCV). El aciclovir (ACV), penciclovir (PCV), lobucavir (BHCG) y sorivudina (BVaraU) son activados por la timidina cinasa (TK) específica del virus herpes simple (HSV). El cidofovir (HPMPC) es un nucleótido que no necesita la TK vírica. BVU: bromoviniluracilo; CTP: citidina trifosfato; GTP: guanidina trifosfato; TTP: timidina trifosfato; VACV: valaciclovir; VVZ: virus de la varicela zóster.

Tabla 68-2. Características farmacocinéticas de los antivíricos no VIH

Fármaco	$t_{máx\ (h)}$	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Semivida de eliminación (h)	Eliminación renal (% de la dosis)
Aciclovir	1,5-2,5	10-20	10-20	0,6-0,8	2-3	60-80
Amantadina		85-95	—	—	12-17	90
Cidofovir	< 5		< 0,5	0,5	2,5	90
Emtricitabina	—	60-90			—	
Famciclovir	0,5-1,5	77	20	1-1,5	2-2,5	60
Foscarnet	—	—	< 20	0,3-0,6	3-7	78-96
Ganciclovir	0,5-1	6	2	0,5-1	2-4	90-100
Lamivudina					5-7	
Oseltamivir		79	—	—	1-3	
Ribavirina	—	35-50				30-50
Rimantadina					24-36	10-25
Valaciclovir		30-90			3	1[a]
Valganciclovir	6-9					
Vidarabina	—	mínima	20-30	—	3,5	40-50[b]
Zanamivir	—	2	escasa	16	2	90

[a] El resto se elimina como aciclovir.
[b] Como ara-Hx; 1-3% sin modificar.

Su metabolismo hepático es escaso y da lugar a metabolitos inactivos. El 60-80% del fármaco se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada y sólo el 2% por heces. La semivida de eliminación es de 1,5-2,5 h en pacientes con buena función renal y de hasta 20 h en caso de insuficiencia renal grave, lo que obliga a modificar la dosis. Durante la hemodiálisis se elimina alrededor del 60% del fármaco.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

La administración tópica oftálmica puede producir ocasionalmente queratopatía *punctata* superficial, quemadura y escozor local, aunque habitualmente es bien tolerada. Las cremas tópicas alguna vez se han asociado a sensación de quemadura, prurito y eritema, muy raramente a dermatitis alérgica de contacto.

La tolerancia por vía oral es muy buena, pero en menos del 5% de los pacientes se han descrito náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea y erupciones. La afectación renal y la neurotoxicidad son las reacciones adversas más importantes con el uso intravenoso. La afectación renal, más frecuente con altas dosis intravenosas y con el empleo en bolos, puede prevenirse con una adecuada hidratación y la perfusión en más de 1 h.

El aciclovir provoca una elevación reversible de la creatinina sérica en el 5-25% de los pacientes con dosis superiores a 5 mg/kg/8 h, probablemente por cristalización en los túbulos renales. La hidratación y la supresión del tratamiento revierten esta situación. Por vía oral, raramente ocurre, a no ser que se empleen dosis muy altas.

Concentraciones plasmáticas elevadas, como las que se producen en la insuficiencia renal, pueden producir neurotoxicidad. En orden decreciente, los efectos observados han sido: temblor, mioclonías, confusión, agitación, letargia, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, convulsiones, disartria y síntomas focales unilaterales. La neurotoxicidad es reversible, no parece claro que se relacione con las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) y son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.

Otras alteraciones descritas incluyen la flebitis o la inflamación local en la zona de administración intravenosa, la elevación de transaminasas y la sequedad de boca. No se han demostrado efectos carcinógenos ni teratógenos en animales. Los datos sobre teratogenicidad en seres humanos son escasos.

La probenecida reduce el aclaramiento renal del aciclovir, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Probablemente, otros fármacos aniónicos secretados por el túbulo renal (penicilinas, cefalosporinas, metotrexato, etc.) puedan disminuir también el aclaramiento renal del aciclovir. El aciclovir también puede reducir el aclaramiento renal de fármacos eliminados por secreción tubular activa.

1.4. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en infecciones por VHS-1, VHS-2 y VVZ en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. En estos casos, en general, acorta la duración de los síntomas si se emplea de forma temprana. La forma tópica tiene escaso valor en el herpes labial y herpes genital, y no se recomienda como tratamiento sistemático en estos casos, pero la preparación oftálmica puede estar indicada en la queratoconjuntivitis herpética.

En las infecciones por VHS, el tratamiento oral está indicado en casos de herpes labial (si se inicia de forma temprana), especialmente si las recaídas son frecuentes; en el herpes genital, tanto en el primer episodio como en recurrencias, y tratamiento supresor para futuras recaídas. La vía intravenosa se recomienda en la infección diseminada del recién nacido, en la encefalitis herpética y en las infecciones sistémicas de los inmunodeprimidos. También puede emplearse, oral o intravenosa, como profilaxis de las infecciones herpéticas en pacientes que han recibido un trasplante y con infección latente.

El herpes zóster es otra de las grandes indicaciones del aciclovir, que es útil cuando las lesiones llevan menos de 48-72 h. En general se usará la vía oral en inmunocompetentes y la vía intravenosa en inmunodeprimidos. La varicela en inmunodeprimidos se tratará con aciclovir por vía intravenosa; también se ha recomendado el tratamiento oral en la varicela del adulto por la mayor frecuencia de complicaciones (p. ej., neumonía varicelosa) que, de producirse, requiere tratamiento intravenoso. En el niño con varicela deberá evaluarse en cada caso la posibilidad de un tratamiento.

No está indicado en el tratamiento de las infecciones por CMV, pero se ha mostrado eficaz en la profilaxis de las infecciones por CMV en trasplantados. En cuanto a las infecciones por VEB, no parece que ejerza efecto clínico importante en ningún caso salvo, quizás, en la leucoplasia vellosa oral de los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Las dosis usuales recomendadas en estos casos se exponen en la tabla 68-3. La administración oral (200-800 mg) se efectúa cada 4 h, con un total de cinco dosis al día, porque la dosis nocturna habitualmente se ahorra; en la actualidad, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico, algunos autores aconsejan dividir la dosis diaria en tres tomas (una dosis cada 8 h), lo que al parecer produce resultados similares. Las dosis intravenosas suelen oscilar entre 5 y 10 mg/kg/8 h. En caso de insuficiencia renal, se ajustarán según el aclaramiento de creatinina.

2. Valaciclovir

La escasa biodisponibilidad oral del aciclovir ha conducido a la síntesis de este derivado, l-valiléster de aciclovir. Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad 3-5 veces superior a la del aciclovir; el fármaco se hidroliza en minutos por la valaciclovir hidroxilasa, transformándose en aciclovir y L-valina por metabolismo de primer paso intestinal y hepático. No se fosforila antes de su conversión en aciclovir; por lo tanto, su mecanismo de acción y farmacocinética son los del aciclovir. Tras la administración de valaciclovir, menos del 1% se recupera en forma intacta en orina, y el resto se elimina como aciclovir.

Tiene muy buena tolerancia y sus efectos adversos son los que corresponden al aciclovir; se ha descrito algún caso de púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemo-

Tabla 68-3. Antivíricos. Indicaciones terapéuticas y dosificación

Virus	Infección/tratamiento	Dosis adultos	Dosis niños
Herpes simple	Infección genital primaria		
	Aciclovir	200 mg/4 h-400 mg/8 h PO (5 dosis/día; 7-10 días) 5 mg/kg/8 h IV (5 días)	
	Famciclovir	250-500 mg/12 h PO (10 días)	
	Valaciclovir	500 mg-1 g/12 h PO (10 días)	
	Infección genital recurrente		
	Aciclovir	200 mg/4 h (5 dosis/día; 5 días) o 400 mg/8 h (5 días)	
	Famciclovir	125 mg/12 h (5 días)	
	Valaciclovir	500 mg/12 h (5 días)	
	Encefalitis		
	Aciclovir	10 mg/kg/8 h IV (14-21 días)	10 mg/kg/8 h IV (14-21 días)
	Infección cutaneomucosa		
	Aciclovir	400 mg/8 h PO (14-21 días) 5-10 mg/kg/8 h IV (7-14 días)	
	Inmunodeprimidos	400 mg/8 h PO (14-21 días) 10 mg/kg/8 h IV (14-21 días)	
	Infección generalizada neonatal		10-15 mg/kg/8 h IV (10-21 días)
	Gingivitis/estomatitis neonatal		5 mg/kg/8 h IV
	Profilaxis trasplantes (1-3 meses postrasplante)	200 mg/4 h-400 mg/8 h PO 5 mg/kg/8 h IV	
Varicela zóster	Varicela (adolescentes)	800 mg/4 h (5 dosis/día; 7 días)	
	Neumonía		
	Aciclovir	800 mg, oral, 5 veces al día, 10 días o 10-12 mg/kg/8 h IV	Grave: 10-15 mg/kg/8 h IV Menos grave: 10-20 mg/kg/6 h oral (5 días)
	Herpes zóster		
	Aciclovir	800 mg/5 dosis/día, 7-10 días	
	Famciclovir	500 mg/8 h (7 días)	
	Valaciclovir	1 g/8 h (7 días)	
	Zóster oftálmico		
	Aciclovir	600-800 mg/5 dosis/día oral (10 días)	
Citomegalovirus	Retinitis		
	Ganciclovir	5 mg/kg/12 h IV (14-21 días) intraocular: 1-2 μg/h (6-7 meses)	
	Foscarnet	60 mg/kg/8 h IV (14-21 días)	
	Cidofovir	Inicial: 5 mg/kg/semana (2 semanas) Mantenimiento: 5 mg/kg/2 semanas	
	Fomivirsén	330 μg/2 semanas (intravítreo)	
Influenza A	Amantadina	100 mg/12 h (3-5 días) PO	
	Rimantadina	100 mg/12 h (3-5 días) PO	1-9 años: 2,2 mg/kg/12 h oral
	Zanamivir	10 mg/12 h (5 días): aerosol inhalador	5 mg/kg/día oral en 2 dosis
	Oseltamivir	75 mg/12 h (5 días): PO	
Virus respiratorio sincitial	Ribavirina	1,1 g/día (aerosol)	
	Palivizumab		
Hepatitis B crónica	Interferón α-2b, Lamivudina (a)	5 millones U/día SC, IM (4 meses) 100 mg/día PO	15 mg/kg/mes; IM
Hepatitis C	Interferón α-2b[a] + Ribavirina	3 millones U 3 veces/semana (6-18 meses) 1.000-1.200 mg/día	

[a] La forma pegilada ha demostrado mayor eficacia.

lítico-urémico en pacientes que han recibido un trasplante o con infección por el VIH en tratamiento con valaciclovir. Las interacciones tampoco difieren de las del aciclovir, si bien la cimetidina y la probenecida pueden reducir el porcentaje de conversión de valaciclovir a aciclovir, así como disminuir su aclaramiento renal.

Está indicado en el herpes zóster en pacientes inmunocompetentes, iniciando el tratamiento antes de pasar 72 h

desde el inicio de la erupción; se ha comprobado mejoría incluso de la neuralgia postherpética. También está indicado en el herpes genital primario y recidivante. Cabe esperar que muestre una eficacia similar al aciclovir en la profilaxis de infecciones por CMV en pacientes que han recibido un trasplante.

Las dosis recomendadas suelen ser de 1 g/8 h (7 días) para el herpes zóster y de 500 mg/12 h (5 días) en el herpes genital. También en este caso deberán ajustarse las dosis en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal (tabla 68-3).

3. Famciclovir (penciclovir)

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, activo sobre distintas especies de virus, que presenta el inconveniente de absorberse muy poco por vía oral. El famciclovir (éster diacetato del penciclovir) constituye la fórmula oral del penciclovir.

El penciclovir inhibe la síntesis del ADN de los *Herpesvirus*. Penetra fácilmente tanto en células infectadas como en no infectadas; es fosforilado por la timidina cinasa vírica y posteriormente, mediante enzimas celulares, transformado en su forma activa, el penciclovir trifosfato, que inhibe la ADN polimerasa vírica (v. fig. 68-2).

Tiene mayor afinidad por las células infectadas que el aciclovir, con mayor semivida intracelular (7-20 h), aunque para inhibir la ADN polimerasa es necesaria mayor concentración de penciclovir trifosfato que de aciclovir. Su espectro es similar al del aciclovir sobre los *Herpesvirus;* especialmente activo frente a VHS-1, VHS-2 y VVZ, con acción limitada sobre VEB y CMV. Es también activo sobre el VHB, aunque su potencia es menor que la de la lamivudina o adefovir (v. más adelante), por lo que no parece útil como tratamiento único en tales infecciones. Si se confirma un efecto sinérgico con la lamivudina, podría usarse en asociación. La mayor parte de las cepas resistentes al aciclovir presentan resistencia cruzada, clínica y virológica, con el penciclovir.

El famciclovir se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 77%) y rápidamente se desacetila y oxida a penciclovir a su paso por la mucosa intestinal e hígado. Se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada en el 60% (tabla 68-2).

Es muy bien tolerado; únicamente se han descrito náuseas y cefalea tras su administración. No se han descrito interacciones importantes con cimetidina, alopurinol o teofilina.

Está indicado en el tratamiento del herpes zóster no complicado en pacientes inmunocompetentes (eficacia antes de las 72 h de la erupción) y en el tratamiento del herpes genital. También se está ensayando su uso en hepatitis B y en infecciones recurrentes por VHS en pacientes inmunocompetentes. Las dosis recomendadas y sus indicaciones terapéuticas figuran en la tabla 68-3. Las dosis deben ajustarse en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal. El uso pediátrico todavía no está bien determinado.

4. Vidarabina

La vidarabina (ara-A, arabinósido de adenina o 9-β-D-arabinofuranosiladenina) es un análogo nucleósido de la adenosina (v. cap. 59, apartado II, C1). Posee actividad antivírica *in vitro* frente a VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, virus vaccinia y viruela, rabdovirus y virus de la hepatitis B. Su actividad frente al CMV es muy variable.

Tiene que ser fosforilada intracelularmente a partir de enzimas celulares hasta su forma activa, el trifosfato de vidarabina, el cual inhibiría de forma competitiva la ADN polimerasa vírica. Pero, además, puede inhibir otros sistemas enzimáticos, como la ribonucleósido-reductasa y la S-adenosilhomocisteína-hidrolasa, hecho que pudiera ser responsable de algunos efectos tóxicos.

Su absorción es mínima. Tras infusión intravenosa, la vidarabina es rápidamente desaminada por la adenosina desaminasa (ampliamente distribuida en todos los tejidos), formando la arabinosilina hipoxantina (ara-Hx) que es mucho más soluble, pero con un 40-50% menos de acción antivírica que la de la ara-A. Este compuesto tiene una $t_{1/2}$ de 3,5 h y se distribuye ampliamente por los tejidos, alcanzando niveles en hígado, bazo y riñón que duplican los plasmáticos. En LCR, las concentraciones son del 35% de las plasmáticas, aunque en lactantes pueden alcanzar el 90%. Se fija a proteínas en el 20-30%. Se elimina por orina, el 40-50% como ara-Hx y el 1-3% como el compuesto original. El ara-Hx es depurado rápidamente por hemodiálisis. En caso de insuficiencia renal se elevan los niveles de ara-Hx, favoreciéndose la toxicidad.

Uno de los principales inconvenientes del fármaco es su escasa solubilidad, que requiere la infusión de importantes volúmenes de líquido (2-2,5 L) y limita su empleo. Es frecuente la aparición de efectos secundarios gastrointestinales relacionados con la dosis (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea). A dosis de 20 mg/kg/día puede aparecer mielotoxicidad (alteraciones megaloblásticas, anemia, leucopenia y trombopenia). Se ha detectado una amplia variedad de efectos neurológicos (síndromes dolorosos persistentes en extremidades, temblores, mioclonías, ataxia, depresión, agitación, mutismo acinético, alucinaciones y, más raramente, convulsiones y coma) en el 2% de los pacientes con dosis altas. También se han descrito erupciones, hipopotasemia, secreción inadecuada de ADH y alteración de pruebas hepáticas. Puede aparecer flebitis en la zona de infusión y su administración tópica oftálmica puede acompañarse de irritación, dolor, fotofobia, queratitis y obstrucción del conducto lagrimal. En animales de experimentación se ha mostrado mutágena, teratógena y carcinógena.

El alopurinol, por la inhibición de la xantinooxidasa, eleva los niveles de ara-Hx. La asociación con metotrexato puede causar un déficit de homocisteína. El interferón α incrementa su toxicidad. Puede aumentar la concentración sérica de teofilina.

En la actualidad, su empleo ha quedado relegado tras la aparición del aciclovir. Puede considerarse el fármaco alternativo en la encefalitis herpética, la infección neonatal por VHS con diseminación visceral y, tópicamente, en la queratoconjuntivitis herpética. Las dosis administradas son 10-15 mg/kg/día a lo largo de 12 h durante 10 días.

5. Trifluridina

La trifluridina (TFT o trifluorotimidina) es un derivado halogenado de la desoxiuridina. Ha mostrado actividad *in vitro* frente a *Herpesvirus*, incluyendo el CMV, virus *Vaccinia* y algunos adenovirus, si bien clínicamente sólo es eficaz frente al VHS.

En la célula hospedadora es fosforilada a TFT-trifosfato e incorporada al ADN vírico; también se incorpora al ADN celular. Además, el TFT-monofosfato es un potente inhibidor de la timidilato sintetasa, enzima responsable de la conversión de d-UMP en d-TMP necesario para la síntesis de ADN, lo que explica las propiedades antineoplásicas del fármaco. Su falta de selectividad explicaría su gran toxicidad cuando se administra por vía parenteral.

Tiene una $t^{1}/_{2}$ muy corta (18-20 min) que obliga a una frecuente administración. La absorción corneal es buena y localmente alcanza concentraciones elevadas con escasa toxicidad sistémica. La toxicidad medular es tan importante (al inhibir la síntesis de ADN, inhibe las células con capacidad replicativa) que imposibilita su empleo parenteral.

Localmente puede provocar dolor ocular, edema palpebral, picor, queratopatía epitelial, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado capacidad mutágena y teratógena en animales de experimentación.

Su única indicación actual es la *queratoconjuntivitis herpética* (en que resulta más eficaz que la vidarabina) en forma de solución oftálmica al 1%. Se administra una gota cada 2 h (máximo de 9 gotas) hasta la reepitelización, continuando luego 1 semana más con una gota 4-5 veces al día. Ocasionalmente, se ha ensayado tópicamente en infecciones cutáneas graves por VHS en pacientes seropositivos para VIH, cuando se sospecha resistencia al aciclovir.

6. Idoxuridina

La idoxuridina (IDU o yododesoxiuridina) es también un análogo halogenado de la timidina, activo frente a la mayor parte de *Herpesvirus* y *Poxvirus*. Aunque fue el primer agente antivírico aprobado para uso clínico, es uno de los fármacos con menor índice terapéutico (< 2) lo que, unido a su inaceptable toxicidad y a la desventaja respecto a la trifluridina (menos soluble, menos eficaz y más tóxica), ha relegado su uso.

Su mecanismo de acción es similar al de la trifluridina. La administración parenteral es excesivamente tóxica para la médula y el hígado. Se emplea sólo tópicamente, en solución oftálmica al 0,1%, o al 2-40% en piel. Como efectos adversos se han descrito conjuntivitis, edema palpebral, dolor, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y lesión corneal en uso prolongado. También se ha mostrado mutágeno y teratógeno en animales de experimentación. Sus indicaciones son similares a las de la trifluridina, aunque su eficacia es claramente inferior.

7. Brivudina

La brivudina (bromovinil deoxuridina) es un derivado halogenado análogo de la timidina. Presenta una acción altamente selectiva sobre el VVZ sobre el que tiene una potencia *in vitro* superior a aciclovir y penciclovir.

Mediante la timidina cinasa del VVZ, enzima por la que tiene una gran afinidad, es trifosforilada intracelularmente a su forma activa, la brivudina trifosfato, que inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa viral. Su semivida intracelular (10 h) es superior a la del aciclovir (2-3 h).

Se absorbe por vía oral, su volumen de distribución es grande (75 L) y se une a proteínas plasmáticas en más del 95%. Tras la absorción su biodisponibilidad es baja (30%) porque presenta un metabolismo de primer paso muy importante. En el hígado se metaboliza rápida y casi completamente, mediante la enzima pirimidina fosforilasa, en bromoviniluracilo que no tiene actividad antiviral. Se metaboliza después en derivados de la urea, incluyendo el acetato de uracilo que es el principal metabolito encontrado en orina.

Tiene una eliminación renal predominante (65%) y sólo un 21% se elimina por heces. Su semivida de eliminación plasmática es de 16 h.

Se tolera muy bien y sus principales efectos adversos son gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal) o cefalea habitualmente leves. No interacciona con fármacos que emplean el citocromo P450 en su metabolismo. Sin embargo, el bromoviniluracilo, su principal metabolito, inhibe de forma irreversible la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa encargada de metabolizar los nucleósidos naturales. Por ello es capaz de potenciar la acción y toxicidad de 5-FU.

Se administra por vía oral en una sola toma diaria de 125 mg durante 7 días. Su utilidad en el herpes zóster que constituye su única indicación, al igual que otros fármacos, dependerá del inicio temprano del tratamiento (antes de las 72 h de la aparición de las primeras lesiones).

B. ACTIVIDAD PREDOMINANTE FRENTE A CMV

1. Ganciclovir

Es la 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina o DHPG, análogo acíclico sintético del nucleósido 2'-desoxiguanina (v. fig. 68-1). Su actividad frente a CMV es de 10 a 100 veces superior a la del aciclovir, por lo que estas infecciones son su principal indicación.

1.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es un antivírico de amplio espectro frente a los virus de la familia *Herpesviridae*. Es activo frente a VHS-1, VHS-2, CMV, VVZ, VEB y VHH-6. La mayoría de estas cepas pueden ser inhibidas de forma reversible con concentraciones de ganciclovir inferiores a 10 µM, alcanzables con las dosis habituales intravenosas e incluso con grandes dosis por vía oral.

Como cualquier antivírico análogo de los nucleósidos, penetra por difusión pasiva en el interior de la célula diana y debe ser fosforilado hasta su forma activa, el ganciclovir trifosfato (fig. 68-2). En el caso de los virus VHS y VVZ, la primera fosforilación se cataliza por la enzima vírica timidina cinasa (como el aciclovir) de la que no dispone el CMV. Este virus emplea otra proteína vírica, una fosfotransferasa codificada por el gen *UL97* del genoma del CMV. Para las dos siguientes fosforilaciones se emplean enzimas de origen celular. Por último, el ganciclovir trifosfato inhibe la síntesis del ADN vírico compitiendo con la ADN polimerasa vírica y actuando como finalizador de cadena.

Las resistencias se producen por mutación del gen *UL97,* lo que da lugar a una reducción en la fosforilación intracelular del ganciclovir, o por mutación en el gen *pol,* que origina alteraciones funcionales de la ADN polimerasa vírica. Estas resistencias normalmente no generan resistencia al foscarnet.

1.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad por vía oral es baja (6-9%) (tabla 68-2), por lo que inicialmente se utilizó sólo la vía intravenosa. En la actualidad se dispone de una formulación oral que con dosis altas (1 g/8 h) permite alcanzar concentraciones plasmáticas de entre 0,5 y 1 µg/mL que son capaces de superar la CI_{50} de muchas cepas de CMV. La administración intravítrea proporciona altas concentraciones locales con mínima absorción sistémica.

Se distribuye ampliamente en el organismo, y su volumen de distribución es de 0,7 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es baja (1-2%). En el LCR alcanza el 31-67% de las concentraciones plasmáticas. Tanto en el LCR como en vítreo (40%) las concentraciones aumentan con el tiempo, lo que sugiere una eliminación más lenta. En pulmón, hígado y testículos, las concentraciones son similares a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria y se elimina por la leche materna. Se elimina casi en su totalidad por excreción renal (filtrado glomerular y secreción tubular). La semivida plasmática aumenta con el deterioro de la función renal (desde 2-4 h con función normal hasta más de 12 h en caso de insuficiencia renal), por lo que es necesario ajustar las dosis en estos casos. Al igual que el aciclovir, la hemodiálisis reduce a la mitad las concentraciones plasmáticas.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

La depresión medular es el efecto adverso más importante. La neutrocitopenia puede presentarse hasta en el 25-40% de los pacientes, trombocitopenia en el 20% y anemia en el 4%. Estas reacciones son más frecuentes en aquellos pacientes con una reserva medular menor (trasplante de médula ósea o infección por VIH) que en otros inmunodeprimidos. El uso de estimulantes de colonias GM-CSF o G-CSF (v. cap. 46) podría prevenir su aparición. En general, estos efectos revierten al suspender el tratamiento (3-7 días).

Se ha descrito gran cantidad de efectos secundarios, aunque su verdadera relación con el fármaco es dudosa; la fiebre y las erupciones (2%) son los más frecuentes. Se han descrito alteraciones neurológicas, gastrointestinales, alteraciones de pruebas hepáticas, etc., aunque en porcentajes que no llegan al 1%. La administración oral se acompaña de mayor número de efectos gastrointestinales y menor mielotoxicidad. La vía intravítrea puede ocasionar hemorragias, desprendimiento de retina, induración de la esclera e infecciones.

La asociación a otros agentes mielotóxicos (zidovudina, cotrimoxazol, pentamidina, etc.) favorece la aparición de importante toxicidad medular. Los fármacos que inhiben la secreción tubular renal pueden reducir el aclaramiento renal del ganciclovir. La asociación con imipenem-cilastatina se ha relacionado con la aparición de convulsiones.

1.4. Indicaciones terapéuticas

La toxicidad del ganciclovir restringe su utilización a procesos con morbimortalidad importante, por lo que no se considera indicado, normalmente, en infecciones por *Herpesvirus* en personas inmunocompetentes. La infección por CMV en inmunodeprimidos, tanto el tratamiento como su profilaxis, es su principal indicación.

La retinitis por CMV en los pacientes con infección avanzada por VIH es, tradicionalmente, una de las enfermedades en que es más eficaz. Las dosis recomendadas se indican en la tabla 68-3. La afectación gastrointestinal (esofagitis, colitis, etc.) y la afectación del SNC (radiculomielopatías, encefalitis, etc.) en inmunodeprimidos se han beneficiado del tratamiento intravenoso en algunas ocasiones. En pacientes trasplantados es útil en el tratamiento de la neumonitis y en la infección sistémica por CMV. También se emplea en la infección congénita por CMV.

Aunque la respuesta virológica al tratamiento es buena, la excreción vírica se reanuda al retirar el tratamiento. Por esta razón se emplea en la profilaxis primaria de la infección por CMV o como tratamiento durante el tiempo postrasplante necesario para recuperarse de la inmunodepresión. Y por lo mismo en los pacientes diagnosticados de sida debe continuarse con un tratamiento de mantenimiento permanente. Por haber demostrado mejorar la infección por VHB recurrente tras el trasplante de órganos, se está iniciando su administración por vía oral en la infección crónica. El ganciclovir oral constituye una alternativa al tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, empleándose incluso como profilaxis de la aparición de retinitis en las fases avanzadas de la infección por VIH. Las dosis empleadas en estos casos son muy altas (mínimo de 1 g/8 h). En caso de insuficiencia renal se ajustarán las dosis en función del aclaramiento de creatinina.

2. Valganciclovir

Es un profármaco del ganciclovir que incrementa diez veces la baja biodisponibilidad (6-9%) de su forma oral, la cual, por las altas dosis necesarias, restringía su uso a sólo terapias de mantenimiento. Es un éster monovalil del ganciclovir que se hidroliza rápidamente a través de las esterasas hepáticas y de las esterasas intracelulares de la mucosa intestinal. Se absorbe rápidamente siendo su $t_{máx}$ de 1-1,5 h y el del ganciclovir 30 min después. El perfil de tolerancia y efectos adversos son los mismos que los del ganciclovir.

Una dosis de valganciclovir oral de 900 mg proporciona una exposición comparable a una dosis de ganciclovir por vía intravenosa de 5 mg/kg. Esta formulación permite su empleo tanto en terapias de inducción como de mantenimiento. Las dosis recomendadas son de 900 mg/12 h durante 3 semanas seguido de 900 mg/día como mantenimiento. La administración junto a alimentos mejora su absorción.

3. Cidofovir

3.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es un análogo nucleótido de la desoxicitosina monofosfato. Si bien inicialmente fue desarrollado como fármaco anticitomegalovirus por presentar una actividad 10 veces superior a la del ganciclovir y actuar en casos de resistencia a este fármaco, su espectro antivírico es bastante amplio. Es activo frente a los *Herpesviridae* (principalmente CMV, pero también VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, HHV-6) y otros virus como adenovirus, poliomavirus, papilomavirus, vaccinia y virus de hepatitis B.

Como nucleótido es fosforilado intracelularmente mediante enzimas celulares del hospedador, convirtiéndolo en su forma activa cidofovir difosfato que actúa no sólo como inhibidor, sino como sustrato alternativo de la ADN polimerasa vírica inhibiendo la replicación del virus. Por tanto, a diferencia del aciclovir y el ganciclovir que precisan para activarse enzimas víricas, el cidofovir se activa independientemente de la presencia o no del virus. Es eficaz frente a las ADN polimerasas víricas a concentraciones 50-600 veces menores de las que se precisarían para inhibir las ADN polimerasas humanas.

Se han detectado resistencias cruzadas con ganciclovir en infecciones por CMV; estas resistencias se deben a mutaciones en la ADN polimerasa y no en UL97, ya que estas últimas habitualmente son sensibles a cidofovir. Probablemente el tratamiento prolongado con ganciclovir y foscarnet sea capaz de acumular mutaciones de la ADN polimerasa del CMV capaces de provocar resistencias cruzadas, clínicamente detectables, a estos fármacos.

3.2. Características farmacocinéticas

Su biodisponibilidad oral es muy escasa (< 5%). Tras su administración intravenosa se excreta de forma inalterada por la orina más del 90% de la dosis administrada en las primeras 24 h, por filtración y por secreción activa que es bloqueada con probenecida. Tiene un volumen de distribución grande (500 mL/kg) que sugiere su distribución fuera del líquido extracelular; se acumula sobre todo en la corteza renal. Apenas se une a proteínas. La vida media intracelular de su metabolito activo (cidofovir difosfato) oscila entre 24 y 65 h; otro de sus metabolitos intracelulares, el cidofovir-fosfato colina, posee una vida media todavía mayor y podría actuar de reservorio de cidofovir difosfato.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

La nefrotoxicidad es la más importante, que puede reducirse mediante prehidratación del paciente y administración simultánea de probenecida. Ha de controlarse la función renal durante el tratamiento. El uso previo de foscarnet incrementa este riesgo. La proteinuria (48%) y la elevación de la creatinina (15%, aunque más de 2 mg/dL sólo en el 8%) son efectos que se ven con relativa frecuencia.

Otros efectos adversos comunicados son: neutrocitopenia (20%), hipotonía ocular (10%), síndrome de Fanconi (6%), fiebre, náuseas, vómitos, diarreas. Es cancerígeno, embriotóxico y teratógeno en animales, por lo que debe evitarse su administración durante el embarazo.

Sus posibles interacciones vendrían derivadas de la suma de toxicidades (renal y mielotóxica) al administrar conjuntamente diversos fármacos como en el caso de la infección por el VIH y de las interacciones de la probenecida que se administra simultáneamente.

3.4. Indicaciones terapéuticas

Su indicación inicial es el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH y buena función renal.

Previa hidratación y con la administración de probenecida por vía oral (2 g 3 h antes y 1 g 2 y 8 h después) se infunde la dosis de 5 mg/kg intravenosa (en 1 h) una vez a la semana durante las dos primeras semanas como inducción; se mantiene el tratamiento a la misma dosis pero cada 2 semanas posteriormente, con una estricta monitorización de la función renal.

Se están explorando otras indicaciones, como el empleo de cidofovir por vía tópica en cremas al 1 o al 3% en infecciones por papilomavirus (condilomas acuminados y verrugas vulagares), *Molluscum contagiosum,* herpes genital resistente a aciclovir, etc.; su utilización en inyecciones intralesionales (papilomatosis laríngeas, algunas lesiones de Kaposi, etc.) o intraoculares en el caso de retinitis por CMV. Existen ensayos clínicos para valorar su eficacia, por vía intravenosa, en algunas situaciones en las que, de forma anecdótica, se han descrito mejorías con su uso, como es el caso de la leucoencefalopatía multifocal progresiva observada en pacientes con infección por VIH o las infecciones por HHV-8.

C. ACTIVIDAD PREDOMINANTE FRENTE A VHB

La hepatitis B es un problema sanitario mundial de primer orden. Existen unos 400 millones de personas que son portadoras crónicas del virus responsable, entre las cuales existe un amplio espectro de situaciones clínicas diferentes: desde los portadores asintomáticos del antígeno de superficie (HBsAg) a los que presentan un cuadro de hepatitis crónica con progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. El objetivo de la terapia en la hepatitis crónica es evitar la progresión a cirrosis y el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. Para ello, en la actualidad pueden utilizarse los fármacos cuyas características se describen a continuación.

1. Lamivudina

Es un análogo nucleósido de la citosina que es empleado ampliamente como antirretroviral, por lo que se describe de forma detallada en el siguiente capítulo. Pero además es el primer antivírico oral para el tratamiento de la infección crónica por VHB. En esta indicación se emplea actualmente en monoterapia y a la dosis de 100 mg/día (inferior a la empleada como antirretroviral) por vía oral. La duración del trata-

miento todavía no está bien definida, pero se considera que debe prolongarse por encima del año; en cualquier caso, se hará atendiendo a la seroconversión del HBeAg y negativización del ADN-VHB en al menos dos muestras separadas por un período de 6 meses.

A partir de los 6 meses de tratamiento pueden aparecer variantes del VHB resistentes a la lamivudina; esta probabilidad aumenta con el tiempo de tratamiento. La resistencia aparece por mutaciones en la zona YMDD de la ADN polimerasa, reemplazando fundamentalmente la metionina del codón 204, por isoleucina o valina, o bien la metionina reemplaza a leucina en el codón 180. Se han descrito resistencias cruzadas con otros análogos como emtricitabina.

Al igual que la mayor parte de análogos nucleósidos, quizá con la excepción del famciclovir, no erradica el ccc-ADN del VHB *(covalently closed circular HBV-ADN),* que puede contribuir al rebote de la actividad vírica tras el cese del tratamiento.

Se ha mostrado tan eficaz como el interferón en el tratamiento de la infección crónica por VHB. La administración por vía oral y sus escasos efectos adversos suponen una ventaja respecto al interferón, pero la larga duración del tratamiento y la aparición de resistencias son inconvenientes. En cualquier caso, se trata de una buena alternativa al que hasta el descubrimiento de la lamivudina era el único tratamiento de la hepatitis B; en muchas situaciones, puede ser la opción preferente. Asimismo, constituye una opción preferente en la profilaxis frente a la reinfección postrasplante hepático.

No parece que el tratamiento combinado lamivudina-interferón mejore los resultados de cada uno de ellos por separado. Se está ensayando su asociación con otros análogos (famciclovir, adefovir, etc.) tanto conjunta como secuencialmente.

2. Adefovir

Es un análogo nucleótido de la adenosina, activo frente a retrovirus (VIH-1, VIH-2), familia *Herpesviridae* (incluido CMV) y *Hepadnavirus* (VHB) incluyendo los resistentes a lamivudina. Se administra por vía oral, en forma de profármaco como adefovir-dipivoxil que precisa ser hidrolizado y difosforilado para ser activo.

Tiene un mecanismo de acción similar al de otros análogos nucleósidos, bloqueando la transcriptasa inversa por mecanismo competitivo y como finalizador de cadena. Su biodisponibilidad oral en forma de adefovir-dipivoxil es de un 59%, alcanzando la $C_{máx}$ en plasma entre 0,58 y 4 h (mediana de 1,75 h) después de la administración. Se une escasamente (< 4%) a proteínas plasmáticas y se elimina inalterado por la orina, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. La concentración plasmática de adefovir disminuye de forma biexponencial, con una semivida de eliminación final de 5-7 h y la intracelular de 16-18 h, lo que permite una toma diaria.

La toxicidad renal, en forma de acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi, es muy frecuente con tratamientos prolongados (hasta el 30%) y aumenta de forma proporcional a la dosis. La elevación de creatinina, hipofosfatemia, disminución de la carnitina sérica y los trastornos gastrointestinales son otros de sus efectos indeseables más frecuentes.

Inicialmente desarrollado como fármaco antirretroviral, se desechó esta indicación por su toxicidad renal a las dosis empleadas (60-120 mg/día). En su actividad frente al VHB, resulta activo frente a las cepas mutantes YMDD, que causan resistencia del VHB a la lamivudina. Las dosis empleadas habitualmente en el tratamiento de la infección crónica por VHB son de 10 mg una vez al día y se recomienda añadir un suplemento diario de 500 mg de L-carnitina. El intervalo entre dosis debe aumentarse a 48 h en pacientes con ClCr de 30-50 mL/min y su administración debe evitarse en pacientes con ClCr < 30 mL/min.

3. Emtricitabina

Es un análogo nucleósido (2'3'-didesoxi-5'-flúor-3'-tiacitidina) estructuralmente similar a la lamivudina. Tiene actividad frente al VIH y frente a VHB similar a la lamivudina, con la que también comparte la posibilidad de seleccionar mutaciones en YMDD y tener resistencias cruzadas. Se describe de forma más detallada con los antirretrovirales en el siguiente capítulo. Como casi todos los análogos nucleósidos debe ser metabolizada intracelularmente hasta su forma activa (FTC-trifosfato), ejerciendo su acción por inhibición competitiva y como terminador de cadena. Tiene una biodisponibilidad oral del 60-90% y una $t_{1/2}$ intracelular de 2,4 h. En ensayos clínicos de fase II en pacientes con infección crónica por VHB muestra una buena tolerancia con mínimos efectos adversos (cefalea) y una buena supresión vírica a las dosis ensayadas (50-200 mg/día en una sola toma por vía oral).

4. Entecavir

Es un análogo carbocíclico de la guanosina con potente actividad frente al VHB (*in vitro* es por lo menos 30 veces más potente que la lamivudina) que constituye su principal indicación, puesto que es activo frente a cepas resistentes a lamivudina o clevudina. Presenta cierta actividad frente a otros virus como VHS, influenza y VIH, pero necesita concentraciones muy elevadas. Debe ser trifosforilado intracelularmente para ser activo y su semivida intracelular es de 15 h. El compuesto trifosfato inhibe la replicación viral compitiendo con el trifosfato de desoxiguanosina en su incorporación al ADN viral.

Su biodisponibilidad oral es del 90% y la presencia de alimento disminuye su absorción. El volumen de distribución es grande y se une a proteínas plasmáticas en un 13%. No emplea la vía del citocromo P450 en su metabolismo. Se elimina por vía renal.

Se tolera muy bien, con escasos efectos adversos (cefalea, astenia y algún caso de elevación de amilasas). Se emplean dosis de 0,5 mg/día en pacientes sin tratamientos previos, o de 1 mg/día en caso de resistencias, en una sola toma por vía oral a ser posible con el estómago vacío.

5. Telbivudina

Es un enantiómero L sintético de la deoxitimidina. Tiene una potente actividad frente al VHB, incluyendo cepas resistentes a adefovir, pero no es activo frente a otros virus. Actúa impidiendo la síntesis del ADN de VHB al inhibir de forma competitiva la polimerasa del VHB. La mutación M204I genera su resistencia.

Posee una buena biodisponibilidad oral y tiene una escasa unión a proteínas plasmáticas (3%). No sufre metabolismo hepático y se elimina por filtración glomerular en forma de fármaco activo.

La tolerancia es buena y las principales reacciones adversas son molestias gastrointestinales (náuseas, diarreas), erupción cutánea, astenia, mareos y cefalea generalmente leves. La alteración analítica más frecuente que provoca es una elevación de la creatina cinasa (CK) sin clínica acompañante. Sin embargo, se ha descrito algún caso de miopatía asociada a su uso que no se correlaciona con la magnitud o la duración de la elevación de la CK.

La dosis recomendada es de 600 mg en una sola toma diaria por vía oral.

6. Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato es un análogo nucleótido desarrollado como antirretroviral (v. cap. siguiente). Frente al VHB es más efectivo que el adefovir y tiene la ventaja de actuar frente a cepas resistentes a lamivudina. Puede emplearse en pacientes coinfectados con VIH o en monoinfectados. Las dosis empleadas son las de su uso como antirretroviral.

D. ACTIVIDAD FRENTE A OTROS VIRUS

1. Ribavirina

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético de la guanosina (v. fig. 68-1). Se trata de un antivírico de amplio espectro que *in vitro* se muestra activo frente a virus del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). Inhibe la replicación de virus, como el respiratorio sincitial (VRS), influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y de algunos togavirus (rubéola), bunyavirus *(Hantavirus)* y arenavirus (fiebre de Lassa). También tiene acción *in vitro* sobre los virus de las hepatitis B y C, VHS e incluso VIH.

Su mecanismo de acción todavía no está bien establecido; probablemente varíe según el tipo de virus. Utiliza las enzimas celulares para fosforilarse en el interior de la célula.

Tiene buena absorción oral (biodisponibilidad del 35-50%). La administración oral y en aerosol provocan concentraciones séricas similares, mientras que por vía intravenosa son 10 veces superiores. En forma de aerosol, se concentra bien en las secreciones bronquiales. Su perfil farmacocinético es bastante complejo. Se acumula en los hematíes, donde logra concentraciones 100 veces superiores al plasma con una semivida de 40 días. Se elimina por metabolismo intracelular y por excreción renal (30-50%).

Por vía inhalada, la tolerancia es buena aunque se han descrito irritación conjuntival, erupción cutánea y deterioro de las pruebas de función respiratoria como efectos adversos. Con dosis orales altas o por vía intravenosa se ha observado anemia normocítica normocroma, generalmente reversible, que se sigue de reticulocitosis al suspender el tratamiento. Con tratamientos prolongados se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia). Tiene capacidad teratógena en animales de experimentación. Las interacciones medicamentosas son escasas; se ha propuesto cierto antagonismo con la AZT.

En la actualidad se usa en forma de aerosol en el tratamiento de las infecciones por VRS en niños (bronquiolitis y neumonías), especialmente en aquellos con especial riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente) o en situaciones graves (P_{O_2} < 65 mmHg, ventilación mecánica, etc.), aunque no existen datos suficientes que confirmen la relevancia clínica de sus efectos. También ha mostrado eficacia, por vía inhalatoria, en el tratamiento de la infección por virus influenza A y B siempre que se inicie en las primeras 24 h.

Para su uso en aerosol, se diluyen 6 g en 300 mL de agua estéril (concentración de 20 mg/mL) y se emplea un nebulizador SPAG-2 que genera partículas de 1-3 μ de diámetro. Se administra durante 12-20 h/día durante 3 días en el caso de influenza o 5-7 días en el VRS. Parece que la administración de sesiones de 1 h en 3-4 veces al día puede ser igual de eficaz.

La vía intravenosa se ha probado con éxito en casos de infección por *Hantavirus* y fiebre de Lassa a la dosis de 2 a 4 g/día en cuatro dosis durante 10 días.

Por vía oral y asociada a interferón α en cualquiera de sus formas ha demostrado ser útil en el tratamiento de la infección crónica por VHC, de tal forma que esta combinación constituye el tratamiento recomendado actualmente de esta enfermedad. La dosificación en estos casos se ajusta al peso: igual o inferior a 65 kg: 400 mg/12 h; para adultos de entre 65 y 85 kg, 400 mg por la mañana y 600 mg por la noche, y para personas de más de 85 kg, 600 mg/12 h. En adolescentes y niños mayores de 3 años deben administrarse 15 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. En todos los casos, para el tratamiento de la hepatitis C, debe asociarse a interferón α.

III. AMINAS TRICÍCLICAS (ADAMANTANOS)

1. Amantadina

La amantadina (l-adamantanamina) es una amina tricíclica simétrica hidrosoluble (v. fig. 68-1) con una actividad selectiva frente al virus influenza de tipo A (CI_{50}: 0,2-0,4 μg/mL); no es activa frente al tipo B ni frente a los parainfluenza.

Su mecanismo de acción parece residir en el bloqueo de la proteína M2 viral que actúa como un canal de protones en la membrana viral, y su actividad es esencial en las fases iniciales de la replicación.

Se absorbe bien por vía oral (85-95%), no se metaboliza y se excreta lentamente por la orina en el 90% (filtrado glomerular y secreción tubular). Tiene una semivida de 12-17 h, que se prolonga en caso de insuficiencia renal. No se elimina por diálisis.

Los efectos adversos suelen aparecer en las primeras 48 h y son menos frecuentes si se fracciona la dosis en dos tomas diarias.

En el 5-10% puede aparecer toxicidad neurológica (dificultad de concentración, confusión, ansiedad, insomnio, temblores, depresión

y, excepcionalmente, alucinaciones). A veces hay efectos gastrointestinales banales y efectos anticolinérgicos que no están provocados por bloqueo de receptores colinérgicos. En el anciano, los efectos neurológicos y anticolinérgicos son más frecuentes. También los favorecen el deterioro de la función renal, por lo que se aconseja ajustar la dosis en esta situación. Otros efectos adversos observados han sido la aparición de *livedo reticularis,* hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual. Se ha demostrado capacidad teratógena en animales de experimentación. La administración simultánea de diuréticos puede inhibir la secreción tubular y elevar las concentraciones plasmáticas.

Su única indicación es la profilaxis y tratamiento de la infección por virus influenza de tipo A. En epidemias por este tipo de virus ha mostrado eficacia profiláctica en el 70-90% de los casos. Es efectiva mientras se toma la medicación, por lo que debe prolongarse su empleo durante 5-7 semanas en estos casos o bien hasta 2 semanas tras la vacunación con cepas adecuadas. Se suele administrar a dosis de 100 mg/12 h (100 mg/día en el caso de mayores de 65 años). No debe considerarse un sustituto de la vacuna. Como tratamiento de la infección (v. tabla 68-3) se logra disminuir a la mitad la duración de la fiebre y síntomas sistémicos. La dosis debe reducirse en los niños y en los mayores de 65 años.

2. Rimantadina

La rimantadina (α-metil-l-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina. Como ésta, sólo es activa frente al virus de la influenza de tipo A, sobre el que tiene una eficacia similar, pero menor potencial tóxico.

El mecanismo de acción es similar al de la amantadina. A diferencia de ésta, se metaboliza en el hígado y sólo se elimina por orina entre el 10 y el 25%, como fármaco inalterado. Su semivida plasmática es el doble de la de la amantadina (1-1,5 días). En caso de insuficiencia renal debería ajustarse su dosificación, así como en el caso de disfunción hepática grave.

Se tolera bastante bien y los efectos adversos son similares a los de la amantadina, aunque menos frecuentes y más suaves. Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a la amantadina. Aunque parece que la cimetidina aumenta los niveles de rimantadina y el paracetamol y la aspirina los disminuyen, no parece que estas interacciones tengan importancia práctica.

Las indicaciones son las mismas que para la amantadina, aunque se prefiere la rimantadina en personas mayores por su menor toxicidad. Las dosis usuales son de 100 mg/12 h. Al igual que con la amantadina se recomienda disminuir su dosis en caso de insuficiencia renal o de edad avanzada; también es aconsejable reducirla en la enfermedad hepática grave.

IV. ANÁLOGOS DE LOS PIROFOSFATOS

1. Foscarnet

1.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de los pirofosfatos (v. fig. 68-1). Es un antiviral de amplio espectro tanto para virus del ADN como del ARN. Tiene actividad frente a los virus herpéticos (VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB, VHH-6), VIH-1, VIH-2, otros retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de la influenza. Además, es activo frente a CMV resistentes al ganciclovir y frente a VHS resistentes al aciclovir.

A diferencia del ganciclovir, aciclovir y zidovudina, no requiere fosforilación intracelular por enzimas víricas o celulares para ser activo. El foscarnet se uniría a un punto de la ADN polimerasa cercano al de los pirofosfatos, impidiendo la elongación del ADN. Bloquea la ADN polimerasa vírica de forma no competitiva e inhibe la pérdida de pirofosfato a partir de los desoxinucleósidos trifosfato. Además, es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH (v. más adelante). Su toxicidad celular es escasa y reversible, y se requieren concentraciones muy altas para inhibir la ADN polimerasa de la mayoría de las células eucariotas.

El *mecanismo de resistencia* es diferente al del ganciclovir, pero aún no está suficientemente claro. Parece asociado a mutaciones en los genes de la ADN polimerasa y aparecen durante el tratamiento, aunque no siempre asociados a falta de respuesta clínica.

1.2. Características farmacocinéticas

La absorción oral es escasa, por lo que únicamente se administra por vía parenteral (v. tabla 68-2). Se distribuye ampliamente por el organismo; a dosis de 120-240 mg/kg/8 h, el volumen de distribución es de 0,3-0,6 L/kg. En LCR se alcanzan niveles del 50-80% respecto a los plasmáticos, suficientes para inhibir el CMV. Aproximadamente, del 10 al 30% del foscarnet se deposita en la matriz del hueso, donde alcanza niveles superiores a los del plasma con una eliminación lenta.

El foscarnet no se metaboliza y se elimina de forma activa casi exclusiva por orina. El filtrado glomerular es responsable del 44% del aclaramiento del fármaco y la secreción tubular del 56%. La hemodiálisis elimina la mayor parte del fármaco.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad con aparición de necrosis tubular aguda. Hasta en el 27% de los casos aparece insuficiencia renal y su frecuencia parece que disminuye con la administración intermitente (10-20%). La hidratación previa (0,5-1 L de solución salina fisiológica previa a la dosis) disminuye este riesgo. La administración simultánea de fármacos nefrotóxicos potencia su nefrotoxicidad. En general, revierte con la supresión del tratamiento. Otro efecto importante se deriva de su acción quelante sobre iones divalentes: hipo e hipercalcemia, hipo e hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia son trastornos fácilmente observables. Puede disminuir el calcio iónico sin reflejo en la calcemia. La asociación a pentamidina aumenta el riesgo de hipocalcemia.

Se ha asociado a convulsiones, cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, diarrea, aparición de úlceras en mucosas, dolorosas y reversibles a partir del séptimo día de tratamiento, erupción cutánea, diabetes insípida nefrogénica y tromboflebitis superficial. Aunque mucho menos mielotóxico que el ganciclovir, se han observado anemias (25%) y granulocitopenias (17%).

Las interacciones medicamentosas se derivan de la suma de efectos tóxicos: así, con la pentamidina aparece hipocalcemia y con los fármacos nefrotóxicos aparece insuficiencia renal.

1.4. Indicaciones terapéuticas

Su principal indicación es el tratamiento de infecciones por CMV en inmunodeprimidos, especialmente la coriorretinitis por CMV, administrado por vía intravenosa y ocasionalmente intravítrea, si bien en este caso con riesgo de desprendimiento de retina e infecciones; también se ha empleado en la neumonía por CMV y en la afectación gastrointestinal por este virus. Otra de las indicaciones es el tratamiento de infecciones causadas por VHS e incluso en las producidas por VVZ resistentes al aciclovir.

Frente al VIH se sabe que, aunque no es un fármaco antirretroviral de primera línea, los pacientes con retinitis tratada con foscarnet cuentan con mayor supervivencia.

Habitualmente se emplea a las dosis señaladas en la tabla 68-3; su administración se precede de hidratación con suero fisiológico y se efectúa en un intervalo mínimo de 1 h. Si se utiliza una vía periférica, debe diluirse para evitar irritación local. En caso de insuficiencia renal deben individualizarse cuidadosamente las dosis. Se aconseja monitorizar la creatinina y la calcemia durante su empleo.

La terapia de inducción suele durar 2-3 semanas y, puesto que su efecto es virustático, debe seguirse de un tratamiento de mantenimiento mientras dure la inmunodepresión (indefinidamente en la infección por VIH) con dosis de 90 mg/kg/día.

V. INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA

La acción enzimática de la neuraminidasa o sialidasa es esencial para la replicación del virus de la gripe tanto A como B. La unión de la enzima al ácido *N*-acetilneuramínico (componente de las mucoproteínas de las secreciones respiratorias) en la superficie celular provoca su escisión y con ello impide la inactivación vírica, lo que promueve la penetración del virus al interior de la célula y facilita su liberación a partir de las células infectadas, extendiendo la infección. La inhibición de la neuraminidasa previene la infección y disminuye su gravedad.

El conocimiento de la estructura terciaria cristalina de la neuraminidasa y su interacción con su sustrato natural (ácido siálico) ha permitido diseñar inhibidores de la enzima, especialmente a partir de sustancias análogas al ácido *N*-acetilneuramínico. Entre ellas, el **zanamivir** y el **oseltamivir** han sido las primeras moléculas en demostrar eficacia clínica y una acción selectiva inhibitoria de la enzima.

1. Zanamivir

A concentraciones nanomolares es un potente y selectivo inhibidor competitivo de la neuraminidasa de los virus gripales humanos A (tanto N1 como N2) y B, así como de subtipos de virus de influenza aviar. No ejerce actividad inhibitoria sobre las neuraminidasas de mamíferos, bacterias u otros virus a las dosis empleadas en la práctica clínica.

In vitro, se han detectado dos mecanismos de *resistencias* en cultivos celulares. Mutaciones en el gen de la hemaglutinina pueden reducir la dependencia del virus a la actividad destructora de la neuraminidasa para la replicación, lo que disminuiría su sensibilidad a los inhibidores. Por otra parte, mutaciones en la neuraminidasa podrían afectar a la función de esta proteína. La ausencia de la aparición de resistencia *in vivo* sugiere que posiblemente sean necesarias mutaciones combinadas en más de un segmento génico, para que sean efectivas.

La administración oral presenta una baja biodisponibilidad (2%). Tras su administración intravenosa, el 90% de la dosis se elimina de forma inalterada por la orina con una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 2 h y un volumen de distribución de 16 L; la unión a proteínas plasmáticas es escasa. Por vía intranasal e inhalada su biodisponibilidad es de 10 y 20%, respectivamente, y los estudios gammagráficos muestran que el 78% de la dosis se deposita en la orofaringe y el 15% alcanza el árbol traqueobronquial y los pulmones. Las concentraciones locales alcanzadas superan la CI_{50} y menos del 15% de la dosis inhalada se absorbe, por lo que las concentraciones sistémicas son bajas.

Se tolera muy bien con efectos indeseables mínimos y muchos de ellos superponibles a los síntomas gripales. En pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, especialmente asmáticos, se han descrito exacerbaciones por broncoespasmo y reducción del flujo aéreo. No se han descrito interacciones farmacológicas importantes.

Está indicado en el tratamiento de cuadros gripales, y es necesario comenzar su administración antes de que transcurran 48 h del comienzo de los síntomas.

Acorta la duración de los síntomas y disminuye su intensidad; asimismo se ha demostrado una disminución de la duración y cantidad de virus presentes en las secreciones del paciente. Por otra parte, se reducen complicaciones como las sobreinfecciones bacterianas (sinusitis, bronquitis, otitis medias, etc.). Aunque debe recomendarse la vacunación preferentemente, este fármaco también parece eficaz en la profilaxis, administrado antes de la exposición, durante epidemias comunitarias.

Se administra por inhalación oral mediante un dispositivo inhalador o en polvo para inhalación. La dosis recomendada para tratamiento es de dos inhalaciones (dos alveolos de 5 mg cada uno), dos veces al día durante 5 días, mientras que para la profilaxis es necesaria una sola vez al día.

2. Oseltamivir

Su espectro y potencia son comparables a los del zanamivir, con el que comparte el mecanismo de acción. Su estruc-

tura química mejora la biodisponibilidad oral, siendo ésta la vía de administración. Sus mecanismos de resistencia, fundamentalmente estudiados *in vitro*, son similares a los del zanamivir, habiéndose descrito las mutaciones *in vivo* hasta en un 1,5% de las personas tratadas.

Administrado en forma de éster etílico como profármaco del oseltamivir carboxilato, es el primer inhibidor de las neuraminidasas para administración oral. Su biodisponibilidad oral es del 79%, absorbiéndose rápidamente en el tubo digestivo. Se considera que hasta un 75% de la dosis alcanza la circulación sistémica como oseltamivir carboxilato, tras haber sido metabolizado por las esterasas hepáticas. Tiene eliminación renal (filtración glomerular y secreción tubular) y probablemente deba reducirse su dosificación en casos de insuficiencia renal grave.

Ocasiona náuseas y vómitos en el 10% de los casos, sin que sea necesario suspender el tratamiento; disminuyen si el fármaco se administra con alimentos. No se han descrito interacciones importantes. Su eficacia parece similar a la del zanamivir, tanto en tratamiento como en profilaxis. Las dosis recomendadas son de 75 mg dos veces al día durante 5 días como tratamiento y una sola vez al día como profilaxis. En niños de 1-12 años, la dosis recomendada es de 2 mg/kg (máximo 75 mg/dosis), cada 12 h, durante 5 días.

VI. ANTICUERPOS MONOCLONALES, OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO Y POTENCIADORES DE LA RESPUESTA INMUNE

1. Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado, dirigido a un epítopo (determinante antigénico conocido) en el espacio antigénico A de la proteína de fusión del VRS. Tiene actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS. Fue desarrollado para prevenir las infecciones por VRS, que es el responsable de graves complicaciones en recién nacidos de alto riesgo (pretérmino con 35 semanas o menos de gestación y con menos de 6 meses de vida, o nacidos con bajo peso menores de 24 meses) o niños con cardiopatías congénitas. Se discute su utilización en niños con síndrome de Down propensos a infecciones respiratorias graves.

Se recomienda su administración a dosis mensuales de 15 mg/kg por vía intramuscular durante 5 meses, iniciando su administración al comienzo del otoño por ser la estación con mayor riesgo de infecciones por este virus.

El fármaco es bien tolerado, aunque se han descrito casos de fiebre, irritabilidad y dolor por reacción local en el lugar de la inyección. Se ha comunicado algún caso de reacciones de hipersensibilidad durante su administración y de anafilaxis con la reexposición.

Con la administración de palivizumab se reducen de forma significativa tanto la incidencia de infecciones por VRS como la necesidad de ingresos hospitalarios (especialmente en UCI) por complicaciones respiratorias en estos grupos de niños.

2. Fomivirsén

Es el primer oligonucleótido antisentido aprobado por la Food and Drug Administration norteamericana con fines terapéuticos. Inhibe específicamente la replicación del CMV. Está formado por una secuencia complementaria corta de 21 nucleótidos (secuencia antisentido) que se une al ARN mensajero impidiendo la expresión génica que codifica la síntesis normal de una determinada proteína. Como consecuencia, se inhibe el proceso de replicación del CMV de forma específica, sin interferir el funcionamiento de genes humanos. Se han descrito resistencias que no parecen estar relacionadas con mutaciones en la región complementaria a este fármaco.

Se administra por vía intravítrea y, en estudios realizados en animales de experimentación, presenta una semivida de eliminación de unas 62-78 h en el humor vítreo. Los niveles que por esta vía pueden alcanzarse en plasma son indetectables. Las exonucleasas se encargan de metabolizarlo hasta mononucleótidos que posteriormente se catabolizan como los endógenos. En animales de experimentación sólo se eliminan un 16% por la orina en forma de metabolitos de pequeño tamaño.

Es eficaz, incluso en casos resistentes a otros tratamientos, en la coriorretinitis por CMV que es causa frecuente de pérdida de visión en pacientes VIH positivos. El tratamiento no es curativo, pero evita la progresión de la enfermedad. Puede producir aumento de la tensión intraocular (15-18%); también se han descrito alteración en la percepción de colores, hipersensibilidad a la luz e inflamación leve o moderada de las cámaras anterior y posterior del ojo, que son generalmente transitorias y reversibles con esteroides por vía tópica. El tratamiento se ha asociado a la aparición de cataratas y vitritis. El riesgo de inflamación intraocular aumenta si se ha administrado cidofovir en las 4 semanas previas. Las dosis recomendadas son de 330 mg/0,05 mL los días 1 y 15 para seguir posteriormente con una inyección mensual.

3. Imiquimod

Es una amina imidazoquinolina con actividad antiviral y antitumoral. Es capaz de incrementar la respuesta inmunológica tanto innata como adquirida. Estimulando receptores sobre las células presentadoras de antígeno, induce la producción de citocinas Th1 (IFN-α, TNF, IL-12, IL-6) que favorecen la respuesta inmune celular, a través de los linfocitos T citotóxicos activados, siendo capaces de eliminar células infectadas por algunos virus o algunas células tumorales. Se administra por vía tópica en forma de crema al 5% sobre las zonas afectadas durante 6-10 h. La duración del tratamiento y las aplicaciones semanales dependerán de la indicación. En el caso de los condilomas acuminados serán 3 aplicaciones semanales durante 16 semanas.

Siempre provoca irritación y eritema en la zona aplicada. Ocasionalmente puede provocar dolor, ardor, picor o hemorragia. La absorción sistémica es mínima y se relaciona más con la extensión del área afectada que con la cantidad de fármaco. En alguna ocasión se han descrito efectos indeseables sistémicos como fatiga, fiebre, mialgias, molestias gastrointestinales o síndrome seudogripal.

Es eficaz en condilomas acuminados externos genitales o perianales. También se ha ensayado en el *Molluscum contagiosum* y en algún caso de herpes genital por VHS-2 refractario a otros tratamientos. Como antitumoral se emplea en la queratitis actínica, carcinoma de células basales superficial, enfermedad de Bowen; se ensaya en una gran cantidad de patologías dermatológicas.

VII. FÁRMACOS EN EXPERIMENTACIÓN

A. FÁRMACOS ANTI-CMV

1. Maribavir (benzimidavir)

Es un ribósido benzimidazólico, grupo de fármacos con actividad anti-CMV que no actúan inhibiendo la ADN-polimerasa vírica. Posee una gran actividad frente a CMV, incluso frente a los resistentes a ganciclovir, y tiene actividad frente a VEB. Inhibe la proteincinasa UL97, manteniendo actividad frente a las mutaciones en el gen *UL97* que generan resistencias a ganciclovir. Se tolera muy bien y alcanza concentraciones elevadas en el ojo. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (> 97%) y se metaboliza a través del citocromo P450 en un metabolito N-alquilado. El 30-40% del fármaco se elimina por vía urinaria. No parece interferir con los fármacos antirretrovíricos a pesar de su metabolismo.

2. Tomeglovir

Fármaco anti-CMV no nucleósido. Es un derivado naftalénico con una sustitución 4-sulfonamida. Activo frente a CMV resistentes a ganciclovir, tampoco actúa sobre la ADN polimerasa vírica. Actuaría sobre las proteínas derivadas del gen *UL89* (terminasas) inhibiendo la rotura del ADN vírico concatamérico poligénico en genomas monoméricos capaces de formar nuevos viriones. Se absorbe bien en el tubo digestivo (65%), presenta una elevada unión a proteínas, se metaboliza a través del sistema CYP3A4 y su principal metabolito, un derivado monodesmetilado, que produce concentraciones plasmáticas incluso superiores a las del compuesto original, tiene también actividad anti-CMV significativa. Los estudios de seguridad y tolerabilidad en el hombre no han mostrado efectos adversos importantes.

B. FÁRMACOS ÚTILES EN OTRAS INFECCIONES VÍRICAS RESPIRATORIAS

1. Tremacamra

Posee actividad antirrinovirus. Dado que más del 90% de los rinovirus utilizan como receptor celular de superficie la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), se han diseñado, mediante ingeniería genética, porciones recombinantes solubles de este receptor con el fin de que estos falsos receptores solubles eviten la adhesión del virus a los verdaderos. Se administra por vía intranasal, se tolera muy bien y no genera anticuerpos neutralizantes. Su mayor problema es mantener concentraciones apropiadas en el área nasal. En modelos de infección experimental por rinovirus en voluntarios humanos, ha demostrado reducir la sintomatología.

C. OTROS FÁRMACOS

1. Clevudina (L-FMAU)

Análogo pirimidina nucleósido (2'-fluoro-5-metil-β-L-arabinofuranosil uracilo) con potente actividad frente a VHB. Parece que pudiera tener resistencia cruzada con lamivudina, lo que puede limitar su desarrollo. Su tolerancia es buena y prácticamente no tiene efectos adversos valorables. Se están ensayando dosis de 30 mg diarios en una sola toma.

2. Enantiómeros L de nucleósidos

De forma similar a la telbivudina, se han desarrollado otros análogos nucleósidos sintéticos en configuración L. La mayoría muestra una actividad potente y selectiva frente a los hepadnavirus (VHB) pero, en general, suelen presentar resistencias cruzadas con lamivudina. La **torcitabina** (L-desoxicitidina o L-dC) y, sobre todo la **valtorcitabina** (val L-dC), profármaco de la anterior que mejora su biodisponibilidad, están en fases iniciales de ensayos clínicos.

VIII. INTERFERONES

1. Definición, tipos y características

Forman un grupo de proteínas funcionalmente relacionadas, específicas de especie, sintetizadas en células eucariotas en respuesta a una gran variedad de estímulos (células tumorales, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos extraños, etc.) entre los que destacan las infecciones víricas. En la actualidad, con el empleo de técnicas de cultivo celular y de ingeniería genética, se pueden obtener para su uso en la práctica clínica.

Se han caracterizado tres tipos de interferones humanos que difieren en sus características estructurales, bioquímicas y antigénicas (tabla 68-4).

a) **Interferón α.** Denominado también interferón leucocitario o linfoblastoide, es producido por diversas células entre las que destacan los monocitos/macrófagos, linfocitos nulos y linfocitos B, en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. Se conocen más de 30 subtipos codificados por diferentes genes, pero, a pesar de su diferencia, conservan 85 de sus 166 aminoácidos en idéntica posición. En general poco glucosilados, estos polipéptidos tienen pesos moleculares que oscilan entre 18 y 26 kD.

Existen varios tipos comercializados (recombinantes y linfoblastoide o natural) siendo los *α-2a, α-2b y α-n3* los más empleados (los recombinantes se denominan con una letra según la secuencia peptídica en las posiciones 23 y 24).

b) **Interferón β.** También denominado interferón fibroblástico, es el producto de un solo gen en el cromosoma 9. Sus principales fuentes son los fibroblastos y las células epiteliales, y es generado por dobles cadenas de ARN, polirribonucleótidos y virus. Es un péptido de 166 aminoácidos con un peso molecular de 20 kD y tiene una homología del 30-

Tabla 68-4. Características biológicas de los interferones

	Tipo I		Tipo II
	Alfa (α)	Beta (β)	Gamma (γ)
Designación anterior	Leucocitario	Fibroblástico	Inmune
Denominación	Le-IFN	F-IFN	IFN-inmune
Origen	Monocitos y linfocitos B	Fibroblastos	Linfocitos T
Subtipos	> 30	1	1
Peso molecular (kD)	16-27	20	20-25
Glucosilación	Variable	Sí	Sí
Estabilidad a pH 2	Sí	Sí	No
Cromosoma	9	9	12
Principal estímulo inductor	Virus Antígenos	Virus ARN de doble cadena Polirribonucleótidos	Antígeno Mitógeno
Propiedades biológicas	Antivíricas Antiproliferativas Inmunomoduladoras	Antivíricas Antiproliferativas Inmunomoduladoras	Inmunomoduladoras

IFN: interferón

45% con los interferones α, con quienes comparte el receptor de la superficie celular.

c) **Interferón γ.** Denominado interferón inmune, su principal fuente es el linfocito T. Producto de un gen en el cromosoma 12, tiene 143 aminoácidos y, a diferencia de los interferones α y β, es lábil a pH ácido. Su peso molecular oscila entre 20 y 25 kD, según la extensión de su glucosilación. No tiene homología con los otros interferones y su receptor celular también es diferente. Se han descrito diferentes variantes de este interferón.

2. Acción antivírica y mecanismo de acción

No tienen una acción antivírica directa, actúan provocando en la célula hospedadora la elaboración de proteínas con actividad antivírica, con lo que, de forma indirecta, inhiben la replicación vírica. En la actualidad, se conoce un amplio espectro de virus ARN y ADN que, *in vitro*, son susceptibles a la acción de los interferones.

Tras la unión a sus receptores específicos en la superficie celular (comunes para los interferones α y β), causan la síntesis intracelular de enzimas como la 2'-5'-oligoadenil sintetasa (fig. 68-3). Esta enzima es capaz de activar una endorribonucleasa latente (la ARNasa L) que degrada el ARN mensajero vírico y posiblemente el de la célula hospedadora, deteniendo la elaboración de las proteínas específicas víricas en las células infectadas. Entre otras acciones, el interferón también es capaz de activar una proteincinasa que fosforila la subunidad α del factor 2 de iniciación de síntesis proteica, con lo que bloquea la traducción del ARN mensajero y, por lo tanto, detiene también así la síntesis de proteínas víricas y celulares.

Asimismo, los interferones poseen diversos efectos inmunomoduladores (v. cap. 24): el aumento de expresión en la superficie celular de los antígenos de histocompatibilidad de los tipos I y II (con papel importante en la citólisis por linfocitos T citotóxicos de las células infectadas), la regulación de la actividad de las células NK y de los propios linfocitos T citotóxicos, la activación de los macrófagos y la elaboración de diversas citocinas. Estas acciones modifican y favorecen la respuesta inmunitaria frente a la infección vírica.

Otras acciones de los interferones, como su acción antiproliferativa (que justifica su empleo en procesos neoplásicos; v. cap. 59), la inhibición de la fibrosis hepática (que enlentece la progresión a cirrosis) y otras, escapan de los límites de este capítulo y sólo serán mencionadas.

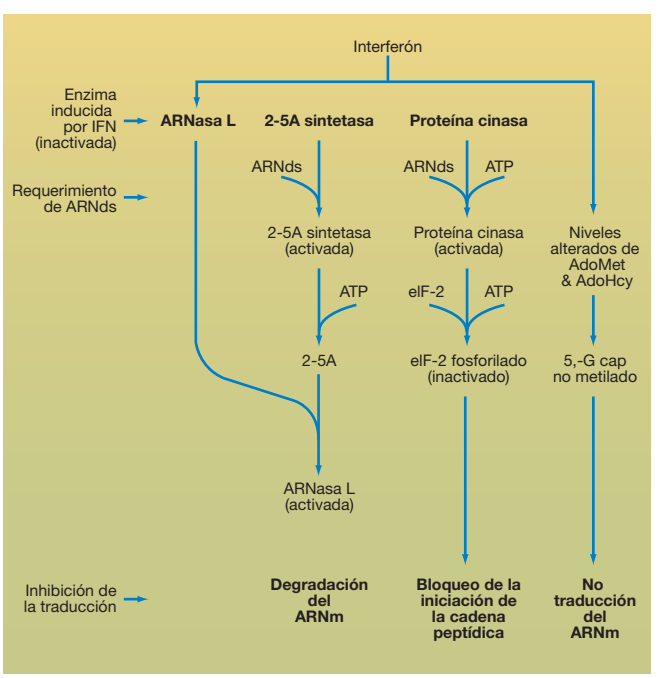


Figura 68-3. Acción antivírica del interferón.

3. Características farmacocinéticas

Se mencionan fundamentalmente las de los interferones α, los más empleados en clínica práctica y sobre los que se dispone de más datos.

Estos interferones no tienen biodisponibilidad oral y se administran fundamentalmente por vía intramuscular o subcutánea. Alcanzan su máxima concentración en 4-8 h, retornando a sus niveles basales a las 18-36 h. Se eliminan esencialmente por vía renal y, en menor medida, por excreción biliar y metabolismo hepático. Tienen una semivida plasmática corta, que oscila entre 2,5 y 5 h según la vía de administración, pero, y esto es importante, sus efectos antivíricos persisten durante varios días. Atraviesan mal la barrera placentaria y alcanzan niveles bajos en el LCR. El interferón β se absorbe menos que el α por vía intramuscular y suele administrarse por vía intravenosa.

Los interferones pueden provocar la formación de anticuerpos antiinterferón (neutralizantes y no neutralizantes). Su aparición parece verse influida por las dosis y el esquema de administración. No se conocen efectos adversos debido a ello y su relación con el fracaso terapéutico es controvertida.

4. Reacciones adversas e interacciones

Durante el tratamiento, los efectos adversos son muy frecuentes (70-90%). Su gravedad se relaciona con las dosis empleadas y pueden ser importantes por encima de los 10 millones de unidades; sin embargo, con las dosis corrientemente usadas (< 5 millones U/día) suelen ser moderados y reversibles.

En más del 75% de los pacientes aparece un síndrome «gripal» que comienza a las 2-6 h de la administración y persiste durante 6-12 h, suele disminuir de forma gradual con el tiempo y lo normal es que desaparezca tras las 2-3 primeras semanas. Puede aparecer incluso con la administración intralesional (50%). Se previene o minimiza con analgésico-antitérmicos y no suele ser motivo de cese de tratamiento, aunque puede obligar a un incremento paulatino de la dosis.

Se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos y de la personalidad y raramente convulsiones). También se ha descrito fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia y alteraciones hematológicas reversibles (granulocitopenia, trombocitopenia y disminución de CD4 en pacientes con infección por VIH). Más excepcionalmente se ha asociado a úlceras bucales, bloqueo auriculoventricular, alteraciones seudoisquémicas en el electrocardiograma, etc. Potencialmente pueden exacerbar reacciones autoinmunes y se han descrito disfunciones tiroideas por tiroiditis en el 3-5%; también podrían exacerbar reacciones en el lupus eritematoso, la artritis reumatoide, la psoriasis, etc. La administración por vía nasal se ha acompañado de inflamación mucosa o úlceras.

Potencialmente, también podrían reducir el aclaramiento de fármacos que, como la teofilina, son metabolizados por el citocromo P450. Su asociación a vidarabina provoca una acumulación de este fármaco que potencia su toxicidad.

5. Interferones pegilados

La pegilación o unión de polietilenglicol (PEG) a una proteína es un método conocido desde la década de 1970 y utilizado con diversos fármacos para retrasar su eliminación, prolongar su actividad y, por lo tanto, mejorar su rendimiento. El fármaco pegilado es una molécula de mayor tamaño y este factor condiciona su semivida y su actividad. En la actualidad existen dos interferones α pegilados: **peg-interferón α 2a** y **peg-interferón α 2b.** Ambos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes.

El peg-interferón α 2a (PEG-IFN-2a) tiene un peso molecular de 40.000 Da y está formado por una molécula ramificada de polietilenglicol unida por enlace covalente a la lisina del interferón 2a. El peg-interferón α 2b (PEG-IFN-2b) está formado por una molécula lineal de polietilenglicol unida por enlace covalente a una molécula de interferón α 2b con una configuración lineal y un peso molecular de 12.000 Da.

El tamaño condiciona su semivida, que en el caso del PEG-IFN-2a es de 65-70 h (casi 10 veces superior a la del IFN-2a) y en el del PEG-IFN-2b es de 40 h como corresponde a su menor tamaño. También condiciona su volumen de distribución, que en el del PEG-IFN-2a es de 8 L, mientras que el del PEG-IFN-2b es de 20 L. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas dependen del peso del individuo en el caso del PEG-IFN-2b y son más independientes en el caso del PEG-IFN-2a; por ello, en el primer caso su dosificación se hará en función del peso y en el segundo no.

Ambos compuestos son muy estables, se administran por vía subcutánea y consiguen concentraciones mantenidas durante al menos 140 h, lo que permite su administración en dosis única semanal, lo que contrasta con los picos obtenidos por los interferones no pegilados que desaparecían en 24 h y, por consiguiente, con el esquema de tres inyecciones semanales, los niveles se mantenían indetectables durante los 4 días de la semana.

El aclaramiento renal que presenta el IFN-α estándar está disminuido en los pegilados; es más importante en el caso del PEG-IFN-2b (30%) que en el PEG-IFN-2a (10%). La eliminación tiene lugar a través de metabolismo hepático fundamentalmente. Además de presentar un mejor perfil farmacocinético respecto al interferón no pegilado, con los pegilados se obtienen mejores resultados clínicos. En efecto, en pacientes con hepatitis crónica por VHC han mostrado que la respuesta virológica obtenida prácticamente duplicaba la observada con los interferones no pegilados. Además, sus efectos adversos eran similares a los de los interferones estándar salvo, quizás, un mayor número de fenómenos locales en

la zona de inyección y la mayor frecuencia con que se necesita reducir la dosis ante la aparición de neutrocitopenias o trombocitopenias.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se hará referencia sólo a las infecciones víricas, dejando de lado su uso en el tratamiento de otros procesos como los neoplásicos (algunos de ellos también asociados a infecciones víricas, como la leucemia de células peludas, el sarcoma de Kaposi, etc.) que se exponen en el capítulo 59.

El INF-α es eficaz administrado dentro de la lesión (1 millón de U en cada lesión, tres veces por semana durante 3 semanas), en el tratamiento de los condilomas acuminados refractarios a otros tratamientos. También se utiliza por vía sistémica en la papilomatosis laríngea juvenil. En ambos procesos, asociados a papilomavirus, las recurrencias son altas al cesar el tratamiento.

Es también eficaz en infecciones por VHS, VVZ e, incluso, puede prevenir, por inhalación nasal, la aparición de rinitis causadas por rinovirus. Pero la principal indicación actual sigue siendo el tratamiento de las infecciones crónicas víricas. Las pautas de tratamiento han evolucionado tras la aparición de los nuevos interferones pegilados, especialmente en el caso del VHC, y de la aparición de nuevos fármacos, como es el caso de la lamivudina en la infección por VHB.

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHB se recomienda en pacientes con enfermedad compensada en los que se detecte HbsAg, HbeAg y ADN vírico en el suero, con valores de transaminasas altos y sin evidencia de insuficiencia hepática avanzada. Las dosis de interferón α-2b, recomendadas son 5 millones de U/día o 10 millones de U 3 días a la semana, por vía subcutánea durante 4-6 meses, con lo que se logra la seroconversión a anti-Hbe, la eliminación del ADN sérico y la mejoría bioquímica e histológica hasta en el 40% de los casos, a veces meses después de cesar el tratamiento. En el caso de pacientes con anti-Hbe y ADN vírico detectable, la respuesta es menor y podría necesitarse prolongar el tratamiento 12 meses a dosis altas.

En la hepatitis crónica por VHC, el tratamiento está indicado en caso de actividad histológica, enfermedad compensada, elevación persistente de transaminasas y detección de VHC-ARN en el suero. El INF-α se emplea a dosis de 3-6 millones de U tres veces por semana durante 6-12 meses, consiguiéndose normalizar las transaminasas en el 40-50% de los casos (con mejoría histológica), aunque sólo la mitad de ellos mantienen la respuesta al cesar el tratamiento.

Los estudios clínicos con interferones pegilados, realizados en pacientes con hepatitis crónica por VHC, han mostrado que la respuesta virológica obtenida prácticamente duplicaba la observada con los interferones no pegilados. Además, sus efectos adversos eran similares a los de los interferones estándar salvo, quizás, un mayor número de fenómenos locales en la zona de inyección y la mayor frecuencia con que se necesita reducir la dosis ante la aparición de neutrocitopenias o trombocitopenias.

En la actualidad, los interferones pegilados, asociados a la ribavirina, han demostrado ser los que mejores resultados obtienen en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, constituyendo el tratamiento de elección en este caso. Las dosis empleadas de PEG-IFN-2a son de 180 µg/semana y las de PEG-IFN-2b son 1-1,5 µg/kg/semana, en ambos casos por vía subcutánea. La duración del tratamiento varía entre 4 y 48 semanas en función de la evolución del proceso.

También en el caso de las hepatitis crónicas por VHB, los interferones pegilados han mostrado una eficacia superior a la de los no pegilados, por lo que les sustituyen en esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now an what´s in the pipeline? Curr Opin Pulm Med. 2004;10:197-203.

Buti M, Esteban R. Drugs in development for Hepatitis B. Drugs. 2005;65:1451-60.

Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drugs. 1998;56:537-53.

Cass LMR, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. Clin Pharmacokinet. 1999;36(Suppl 1):1-11.

Cvetkovic RS, Wellington K Valganciclovir. A review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. Drugs. 2005;65:859-78.

Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, Sra K, Tyring S. Current and potential uses of imiquimod. South Med J. 2005;98:913-9.

Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. Drugs. 2002;62:71-106.

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neurominidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2003;326:1235-47.

Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus, genotype 2 or 3 infection. Drugs. 2006;66:1807-15.

Emery VC, Hassan-Walker AF. Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus. Drugs. 2002;62:1853-8.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002; 347:975-82.

Galderisti U, Cascino A, Giordano A. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. J Cell Physiol. 1999;181:251-7.

Griffiths PD. The treatment of cytomegalovirus infection. J Antimicrob Chemother. 2002;49:243-53.

Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2002;346:1706-13.

Keam SJ. Telbivudine. Drugs. 2007;67:1917-29.

Lingappa JR, Celum C. Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV coinfection. Drugs. 2007;67:155-74.

Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. Rev Infect Dis. 1988;10(Suppl 3):490-4.

Monto SA, Pichichero ME. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. J Infect Dis. 2002;186:1582-8.

Perry CM, Barman Balfour JA. Fomivirsen. Drugs. 1999;57:375-80.

Perry CM, Faulds D. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. Drugs. 1996;52:754-72.

Perry CM, Wafstaff AJ. Famciclovir: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. Drugs. 1995;50:396-415.

Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17(Suppl):S125-S145.
Rivkina A, Rybalov S. Chronic hepatitis B: current and future treatment options. Pharmacotherapy. 2002;22:721-37.
Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir. A review of its use in chronic hepatitis B. Drugs. 2006;66:1605-22.
Smet MD, Meenken CJ, Van den Horn CJ. Formivirsen –α phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. Ocul Immunol Inflamm. 1999;7:189-98.
Snell NJC. New treatments for viral respiratory tract infections –opportunities and problems. J Antimicrob Chemother. 2001;47:251-9.
Steven-Huy B. Han. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. Drugs. 2006;66:1831-51.
Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. Clin Pharmacokinet. 1996;30:385-401.
Waghorn SL, Goa KL. Zanamivir. Drugs. 1998;55:721-5.
Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. Drugs. 1994;48:199-226.
Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;47:153-205.
Zezeum S, Welsch C, Herrman E. Pharmacokinetics of peginterferons. Sem Liver Dis. 2003;23(Suppl 1):23-8.
Zoulin F. A preliminary benefit-risk assessment of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Drug Safety. 2002;25:497-510.

69 Farmacología de las infecciones por virus, VIH

S. Echevarría y A. Mediavilla

I. INTRODUCCIÓN

La eficacia de los fármacos antirretrovirales ha provocado un cambio radical en la historia natural de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras la aparición del primer antirretroviral en 1987, la azidovudina (AZT), se han ido identificando diferentes «dianas» en el ciclo replicativo viral, susceptibles de ser inhibidas o bloqueadas. Ha surgido así, de forma progresiva en estos años, un importante arsenal terapéutico cuya consecuencia es el enorme descenso de la morbimortalidad observada en esta enfermedad.

Los primeros antirretrovirales pertenecieron al grupo de los análogos nucleósidos (ITIAN) activos frente a la enzima transcriptasa inversa (TI) viral (fig 69-1). Su empleo en monoterapia minimizó su éxito ante la rápida creación de resistencias. La aparición de dos nuevas familias de fármacos, los inhibidores de la proteasa viral (IP) (fig. 69-1) en 1995 y los inhibidores de la TI no análogos (ITINN) en 1996, así como la estrategia de combinar los antivirales existentes son los

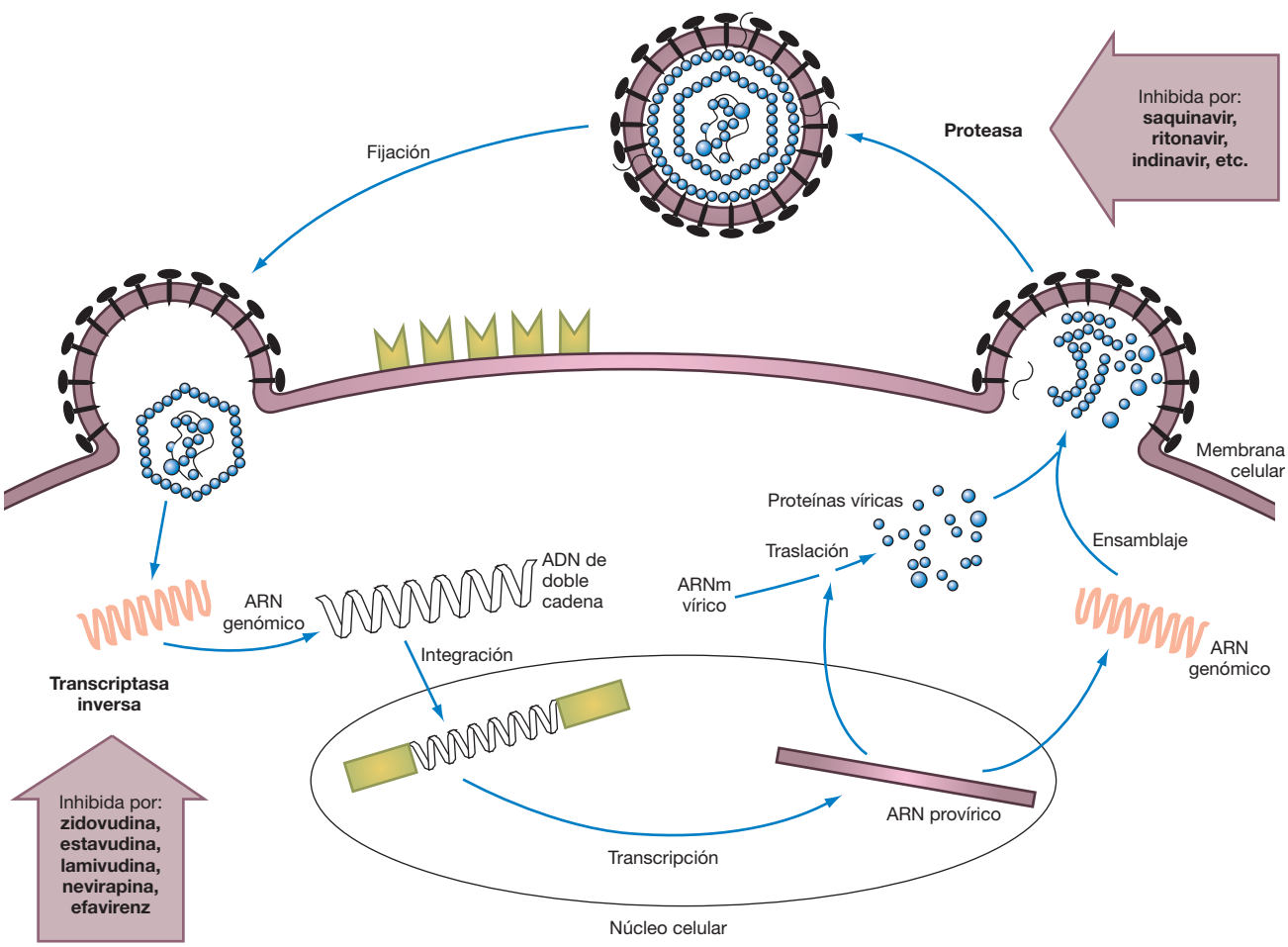


Figura 69-1. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana y sitios de acción de los fármacos anti-VIH. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

factores que comienzan a cambiar el pronóstico de la enfermedad. Nace así el *tratamiento antirretroviral de gran actividad* (TARGA o HAART en siglas inglesas) basado en la combinación de fármacos de diferentes familias.

La imposibilidad de erradicar al virus de sus reservorios conlleva la necesidad de mantener estos tratamientos de forma indefinida para suprimir su replicación. Con el tiempo y por múltiples causas, muchos tratamientos fracasan y aparecen resistencias a sus componentes, por lo que es indispensable contar con nuevos fármacos que superen dichas resistencias.

En los últimos años han aparecido nuevas familias de fármacos con diferentes mecanismos de acción y de resistencia. Al mismo tiempo se han ido mejorando los existentes con otros nuevos más potentes, mejor tolerados y más fáciles de administrar. Pero, en cualquier caso, todavía se mantiene la necesidad de combinar fármacos y de mantener la terapia de forma indefinida (tabla 69-1).

En cuanto al momento del inicio del tratamiento y a los fármacos recomendados, con periodicidad anual (y a veces menor) aparecen guías o recomendaciones de grupos de expertos, tanto nacionales como internacionales, que recopilan y clasifican la información disponible hasta la fecha. En nuestro medio, las *Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre sida, con respecto al tratamiento antirretroviral* o las americanas del DHHS y del IAS son las más aceptadas y a ellas deberá acudir el lector para ampliar el tema. Cada poco tiempo quedan superadas por los nuevos datos que aparecen en este terreno y deben actualizarse periódicamente.

Las combinaciones clásicas aconsejadas hasta la fecha han sido: *a)* 2 ITIAN + 1 o 2 IP; *b)* 2 ITIAN + 1 ITINN, y *c)* 3 ITIANN. Sin duda, pronto aparecerán otras nuevas. El análisis de las ventajas y desventajas de cada una de ellas y sus posibles combinaciones, o el orden de los sucesivos tratamientos, exceden el propósito de este capítulo.

Tabla 69-1. Clasificación de los antirretrovirales

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa

1. *Análogos nucleósidos y nucleótidos* (ITIAN)
   - Zidovudina (AZT)
   - Didanosina (ddI)
   - Estavudina (d4T)
   - Lamivudina (3TC)
   - Tenofovir
   - Emtricitabina (FTC)
   - Adefovir
2. *Análogos no nucleósidos* (ITINN)
   - Nevirapina
   - Efavirenz
   - Delavirdina
   - Etravirina

B. Inhibidores de la proteasa (IP)
- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Nelfinavir
- Amprenavir
- Fosamprenavir
- Lopinavir
- Tripanavir
- Atazanavir

C. Inhibidores de la fusión y de entrada
- Enfuvirtida o Pentafusido (T20)
- Tifuvirtida

D. Antagonistas de los correceptores
- Maraviroc
- Vicriviroc

E. Inhibidores de la nucleótido-reductasa
- Hidroxiurea

F. Inhibidores de la integrasa
- Altegravir
- Elvitegravir

G. Agentes con acciÓn de base inmunolÓgica
- Interleucina-2 (IL-2

II. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Existen dos grupos de fármacos que inhiben la transcriptasa inversa vírica (tabla 69-1 y fig. 69-2):

a) *Análogos nucleósidos* (ITIAN) que poseen similitud estructural con los 2-desoxinucleótidos naturales con los que compiten.

b) *No nucleósidos* (ITINN) que no requieren activación previa y actúan directamente sobre la TI.

A. ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

1. Características generales

Los análogos nucleósidos precisan ser fosforilados mediante las enzimas celulares en la forma trifosfato que ejerce la acción inhibidora. De este modo, por una parte compiten con los desoxinucleótidos naturales para unirse a la TI y, por otra, al ser incorporados en el ADN vírico nuevamente sintetizado, actúan como terminadores de cadena, ya que no disponen del grupo oxidrilo en posición 3' para la formación de puentes fosfodiéster.

Las enzimas celulares que catalizan estas reacciones, sin embargo, pueden ser diferentes para cada compuesto e incluso variar según el tipo de célula y la fase del ciclo celular. Por esta razón se comportan como fármacos diferentes y su combinación puede resultar sinérgica o aditiva, ampliando el espectro de células sobre las que ejercen su actividad.

Frente a estos fármacos se han descrito *resistencias* basadas en la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la TI. El tiempo de tratamiento y la eficacia de la supresión de la replicación son los principales factores que influyen en su aparición. En la tabla 69-2 se resumen las principales mutaciones observadas para este grupo de fármacos, que después se describen de forma individual en el apartado correspondiente a cada uno de ellos.

Hay que señalar que existen mutaciones puntuales capaces de provocar resistencia múltiple que afecta a casi todos los miembros del grupo. Así, la mutación en posición 151 es la más conocida, y cuando

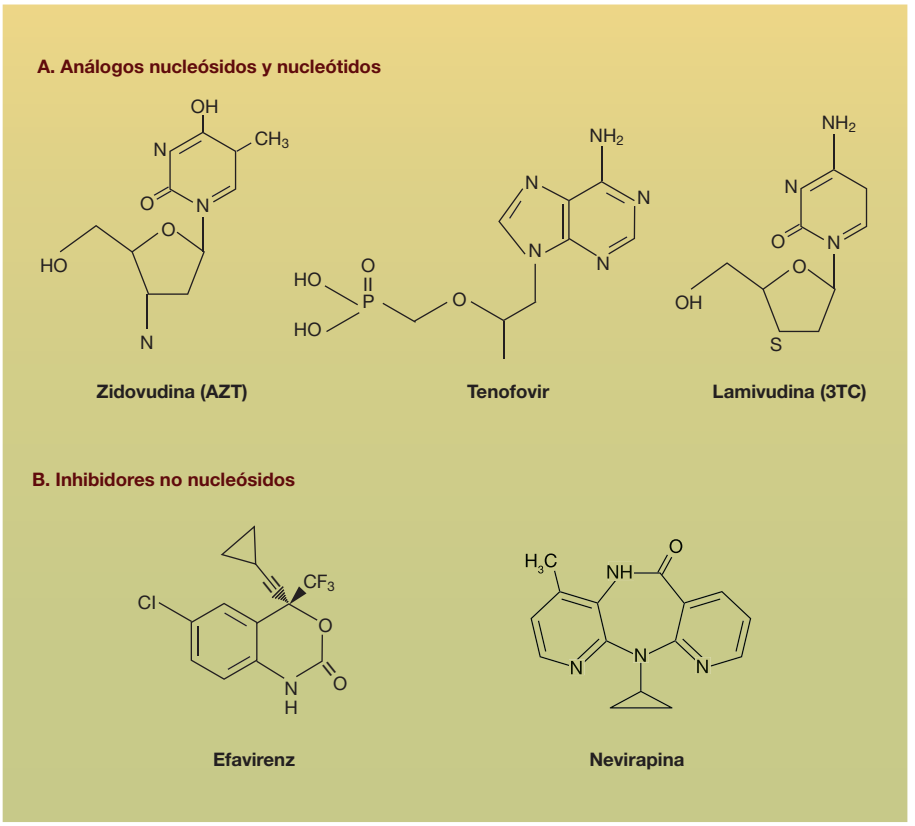


Figura 69-2. Fármacos anti-VIH inhibidores de la transcriptasa inversa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 69-2. Mutaciones asociadas a resistencias a los antirretrovirales

Fármaco	Mutaciones primarias	Mutaciones secundarias
Inhibidores de la transcriptasa inversa		
Análogos nucleósidos		
Zidovudina*	M41L, T215Y/F	D67N,K70R,L210W,K219Q
Didanosina	L74V	K65R,M184V (V75T)
Estavudina		V75T
Lamivudina	M184I/V	E44D,V118I,(K65R)
Abacavir*	M184V	K65R,L74V,Y115F
Resistencias cruzadas	Q151M (T69S-XX)	A62V,S68G,V75I,F77L,F116Y
No análogos		A98G,L100I,V108I,G190A
Nevirapina	K103N,V106A,Y181C/I,Y188C	P236L
Delavirdina	K103N/T,Y181C	L100I,K101E/Q,V106A,V108I,P225H
Efavirenz*	K103N,Y188C/H/L, G190E/A/S	
Inhibidores de la proteasa		L10I,I54V,L63P,A71V,G73S,V82A
Saquinavir*	G48V,L90M	K20R,L33F,M36I,M46I,I54L/V,L63P,A71V,I84V,L90M
Ritonavir*	V82A/F/S/T	L10I/R/,K20R/M,L24I,V32I,M36I,L63P,I54V,A71T/V,V77I,G73S,I84V,L90M
Indinavir*	M46I/L,V82A/F/T	M36I,M46I,L63P,A71V,V77I,N88D,L90M
Nelfinavir*	D30N	L10I,L33F,M46I,I47V,I54V,I84V
Amprenavir*	I50V	
Resistencias cruzadas	M46I,I54V,V82A,I84V,L90M	

* Se necesitan combinaciones de diferentes mutaciones para un nivel alto de resistencia.
Entre paréntesis: seleccionadas durante el tratamiento con otros fármacos.

se asocia a las 62, 75, 77 y 116 («complejo 151») es capaz de conferir resistencia frente a AZT, ddI, ddC, 3TC y abacavir. La «inserción 69», que incluye una serie de inserciones de nucleótidos «extra», en general entre los aminoácidos 69 y 70, sería otro mecanismo de multirresistencia así como las mutaciones en 69 y 75 (asociadas a otras). Recientemente han cobrado especial interés las mutaciones de resistencia inicialmente descritas para AZT (41, 67, 70, 210, 215, 219) que se conocen por las siglas NAM. Su presencia se ha asociado a una peor respuesta al resto de análogos nucleósidos (p. ej., 118 y 69 asociadas a NAM provocan resistencia a ddI y d4T).

Es de destacar también, como característica del grupo, la *lesión mitocondrial* como mecanismo de toxicidad. Los análogos nucleósidos inhiben la actuación de la ADN polimerasa vírica dependiente de ARN (transcriptasa inversa) pero no son capaces de inhibir las ADN polimerasas α de los mamíferos, encargadas de sintetizar el ADN nuclear. Sin embargo, inhiben la ADN polimerasa gamma que se emplea para replicar el ADN mitocondrial, provocando su depleción y, por tanto, la de las enzimas mitocondriales que incluyen las del complejo de fosforilación oxidativa. Esta toxicidad mitocondrial podría ser la causante de la mayoría de las reacciones adversas importantes de este grupo de fármacos; de hecho, manifestaciones similares (polineuritis, pancreatitis, mielotoxicidad, acidosis láctica, etc.) se han descrito en pacientes con enfermedades mitocondriales congénitas.

La especificidad que cada análogo tiene para provocar un tipo de manifestaciones podría estar en relación con factores farmacocinéticos propios de cada fármaco en relación con los tejidos diana. En las correspondientes secciones se especifican de modo más concreto. Así, la lipoatrofia facial y de extremidades se ha relacionado con el empleo de algún análogo, principalmente de d4T y 3TC, y se ha demostrado una depleción de ADN mitocondrial en tejido adiposo de los afectados. La acidosis láctica sintomática con o sin esteatosis hepática, de la que se han descrito casos de evolución mortal (con AZT, d4T, ddI) se ha visto asociada también a daño mitocondrial importante. También la polineuropatía y la pancreatitis de algún análogo (d4T, ddI, ddC), la miopatía de la AZT y probablemente otros efectos tóxicos, como la astenia o la miocardiopatía, estén relacionados con la afectación mitocondrial.

2. Zidovudina (AZT)

2.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

La zidovudina (azidotimidina, AZT o 3'-azido-3'-desoxitimidina) (fig. 69-2) fue el primer agente antivírico clínicamente eficaz en la infección por el VIH. Desarrollado inicialmente como antineoplásico de escasa potencia, se comprobó su actividad frente al retrovirus de la leucemia murina y en 1985 se comprobó su efecto sobre el VIH.

Es activa frente a VIH-1, VIH-2, HTLV-I, lentivirus animales y retrovirus humanos; la DI_{50} necesaria para inhibir la replicación del VIH oscila entre 0,002 y 0,6 mg/mL, según la línea celular empleada, que resulta al menos 10-20 veces inferior a la concentración que puede ser tóxica para dichas células. La AZT penetra en la célula de forma pasiva y es fosforilada en su forma activa, el AZT trifosfato, utilizando las mismas enzimas que regulan el paso de su análogo fisiológico, la timidina, a la forma timidina trifosfato (fig. 69-3). De

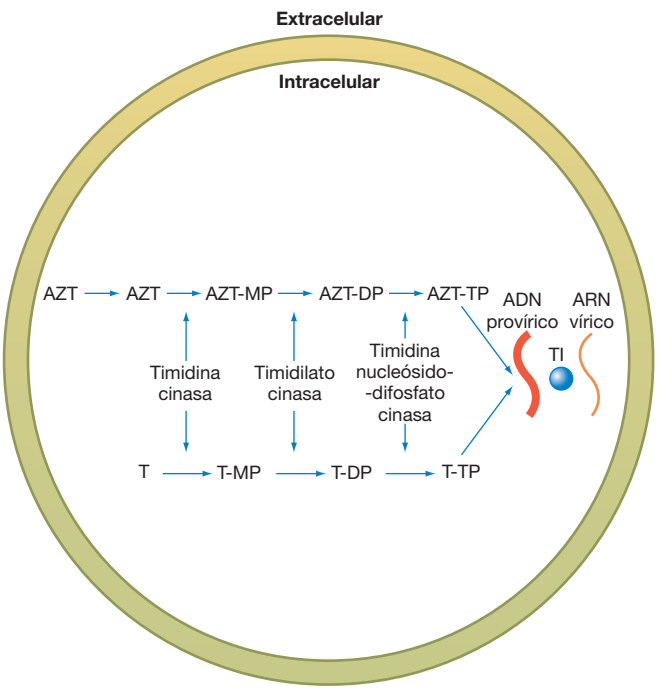


Figura 69-3. Mecanismo de acción de la zidovudina (AZT) que es sucesivamente mono, di y trifosforilada. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; T: desoxitimidina fisiológica; TI: transcriptasa inversa.

esta forma, el AZT trifosfato actúa como inhibidor competitivo de la TI y como finalizador de cadena si se incorpora al ADN provírico.

Las *resistencias* se asocian a la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la TI y su aparición es gradual a lo largo del tratamiento.

Por lo general se requieren varias mutaciones para proporcionar un alto nivel de resistencia. Las mutaciones de resistencia a AZT aparecen en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. La coexistencia de las mutaciones 215 y 41 condiciona una alta resistencia que va incrementándose al irse sumando otras. Existen resistencias cruzadas entre diversos análogos nucleósidos y también multirresistencias frente a AZT, ddI, ddC y d4T condicionada por mutaciones en 75, 77, 116, 62 y sobre todo en 151.

2.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía digestiva con una biodisponibilidad del 65-70% tras una dosis oral (tabla 69-3); la comida grasa disminuye las concentraciones séricas en un 50%. Se metaboliza en el hígado por glucuronidación en un 75% y el resto se elimina inalterado por la orina. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE), alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR; relación LCR/plasma de 0,6), así como la barrera placentaria.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad más importante es la hematológica, fundamentalmente la anemia; es más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad y con dosis altas, que puede aparecer de forma subaguda tras las primeras 6-8 semanas de tratamiento, aunque también puede aparecer tras períodos más largos. Se considera que puede deberse a una disminución de la actividad mitocondrial en las células progenitoras. Puede requerir la suspensión del tratamiento (10-15%) y es reversible. Sin correlación con la anemia, es constante (incluso se ha usado como marcador de tratamiento) la aparición de macrocitosis con valores de VCM que pueden hacer sospechar una anemia megaloblástica. Es menos frecuente la leucocitopenia, especialmente neutrocitopenia, que puede llegar a ser grave. Puede provocar trombocitopenia, pero es más frecuente que el fármaco tenga efectos beneficiosos sobre la cifra de plaquetas. Se han descrito casos de pancitopenia y aplasia medular, aunque son muy infrecuentes.

Se ha descrito una miopatía asociada a la AZT tras períodos prolongados de tratamiento; es consecuencia de una depleción del ADN mitocondrial del músculo secundaria a la inhibición de la ADN polimerasa y reversible tras la suspensión del tratamiento. La acidosis láctica y la esteatosis hepática con hepatitis fulminantes son complicaciones muy infrecuentes, también asociadas a la toxicidad mitocondrial de los análogos nucleósidos, pero potencialmente muy graves.

De menor gravedad, pero con una mayor frecuencia, se han descrito otros efectos adversos: cefalea, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, malestar abdominal, hiperpigmentación ungueal y cutánea, erupciones, fiebre y malestar general.

Los fármacos capaces de inhibir la glucuronidación hepática (probenecida, morfina, codeína, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, etc.) podrían aumentar la semivida de la AZT. El empleo simultáneo de fármacos que producen mielosupresión (ganciclovir, quimioterápicos, trimetrexato, etc.) deben emplearse con precaución. La

Tabla 69-3. Características farmacocinéticas y dosificación de los principales inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos y nucleótidos

	Zidovudina	Didanosina	Estavudina	Lamivudina	Emtricitabina	Abacavir	Tenofovir
Biodisponibilidad oral	60-70%	30-40%	85%	85%	93%	83%	40%
$C_{máx}$	1,8 µg/mL (6,7 µM)	0,9 µg/mL (3,8 µM)	0,85 µg/mL (3,79 µM)	1,5 µg/mL (6,54 µM)	1,8 µg/mL (7,8 µM)	3,0 µg/mL (10,7 µM)	362 µg/mL (1,2 µM)
CI_{50}	0,061 µg/mL	0,116 µg/mL	0,002-0,9 µg/mL	0,002-0,3 µg/mL	0,00032-0,124 µg/mL	0,07-1,04 µg/mL	< 3 ng/mL
Semivida plasmática	1,1 h	1,6 h	1 h	5-6 h	10 h	1,5 h	10-14 h
Semivida intracelular	3 h	25 h	3,5 h	16-19 h	39 h	20 h	12-15 h
Penetración LCR	50-85%	20%	40%	10%	ND	27-33%	ND
Seguridad embarazo (FDA)	C	B	C	C	B	C	B
Dosis recomendada	250-300 mg bid	< 60 kg: 250 mg qd > 60 kg: 400 mg qd	< 60 kg: 30 mg bid > 60 kg: 40 mg bid	300 mg qd	200 mg qd	300 mg bid	300 mg qd
Restricción comidas	No	Sí (preferible en ayunas, concepto en revisión)	No	No		No	Sí (alimentos)

bid: dos veces al día; qd: cada día; ND: sin datos.
Modificada de Recomendaciones de TARV Gesida y PNS; 2007.

ribavirina inhibe, *in vitro,* la fosforilación intracelular de AZT, por lo que tiene un cierto efecto antagónico con este fármaco.

2.4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación

Las dosis de adultos más prescritas en España son las de 250-300 mg/12 h, si bien se han aconsejado pautas de 200 mg/8 h de más difícil cumplimiento (tabla 69-3). Se pueden emplear dosis más altas en el tratamiento de la trombocitopenia asociada al VIH o si queremos asegurar un mayor paso de la BHE (hasta 800-1.200 mg/día). La dosificación en niños queda reflejada en la tabla 69-4. En caso de insuficiencia renal puede prolongarse su semivida haciendo razonable la disminución de su dosificación. La insuficiencia hepática no altera de forma significativa su aclaramiento.

3. Didanosina (ddI)

3.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

La didanosina (ddI o 2', 3'-didesoxiinosina) es un análogo nucleósido de la inosina, producto de la desaminación de la dideoxiadenosina (ddA), aprobado en 1991 para el tratamiento de la infección por VIH.

Ha mostrado actividad *in vitro* frente al VIH-1, VIH-2, HTLV-I y virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS). Las concentraciones de ddI que inhiben el VIH son muy inferiores a las que alcanza el fármaco en suero y tiene un índice terapéutico muy favorable.

Penetra en las células por difusión pasiva utilizando el mismo mecanismo que los nucleósidos fisiológicos. Su metabolismo es ligeramente más complejo que el de los desoxinucleósidos pirimidínicos (AZT, ddC, d4T). Inicialmente se transforma en ddI monofosfato, mediante la 5'-nucleotidasa, pasando luego a didesoxiadenosina monofosfato (ddA-MP) por las enzimas adenilsuccinato sintetasa/liasa. Posteriormente es transformado en la forma activa trifosfato (ddA-TP), con una semivida intracelular superior a las 12 h. El ddA-TP, al igual que sucedía con el AZT-TP, actúa inhibiendo la TI tanto por inhibición competitiva, como actuando como finalizador de cadena. Es activo en todas las fases del ciclo celular (tanto en células en reposo, como cuando se están multiplicando) puesto que las enzimas celulares que lo activan mantienen una actividad permanente durante todo el ciclo.

La *resistencia* del VIH-1 al ddI se asocia fundamentalmente con la mutación del codón 74 en el gen de la TI, lo que comporta una disminución de sensibilidad de unas 4-10 veces. Se han descrito otras mutaciones en los codones 65, 69, 75 y 184. Es frecuente la aparición de resistencias cruzadas con otros fármacos: por ejemplo, la mutación en la posición 151 confiere resistencia cruzada a ddC y d4T, las muta-

Tabla 69-4. Antirretrovirales: dosificación en pediatría

Fármaco	Dosis	Período	Presentación especial
Zidovudina	380-600 mg/m^2/día	Cada 8-12h	Solución oral (10 mg/mL)
	720 mg/m^2/día con encefalopatía	Cada 6 h	Vía intravenosa
Didanosina	180-200 mg/m^2/día	Cada 12 h	Solución oral (10 mg/mL)
	< 3 m: 100 mg/m^2/día		
Estavudina	2 mg/kg/día	Cada 12 h	Solución oral (1 mg/mL)
Lamivudina	8 mg/kg/día	Cada 12 h	Solución oral (10 mg/mL)
	< 1 m: 4 mg/kg/día		
Abacavir	16 mg/kg/día	Cada 12 h	Solución oral (20 mg/mL)
Nevirapina	200 mg/m^2/día	Cada 12 h	Solución oral (10 mg/mL)
	< 3 m: 5mg/kg/día (2 semanas)		
	120 mg/m^2/día (2 semanas)		
	200 mg/m^2/día		
Efavirenz	10-15 kg: 200 mg/día	Cada 24 h	Solución oral (en proyecto)
	15-20 kg: 250 mg/día		
	20-25 kg: 300 mg/día		
	25-32 kg: 350 mg/día		
	32-40 kg: 400mg/día		
	> 40 kg: 600 mg/día		
Amprenavir	> 3 años:	Cada 12 h	Solución oral (15 mg/mL)
	20 mg/kg en cápsulas		
	1,5 mL/kg en solución oral		
Nelfinavir	55-60 mg/kg/12 h	Cada 12 h	Polvo dispersable (50 mg/medida)
	< 3 m: 75 mg/kg/12 h		
	neonato: 40 mg/kg/12 h		
Ritonavir	800 mg/m^2/día	Cada 12 h	Solución oral (80 mg/mL)
Indinavir	No establecida	Cada 8 h	
	95-1.500 mg/m^2/día		
Lopinavir	> 2 años: 230-300 mg/m^2/12 h	Cada 12 h	Solución oral (80/mL)

ciones en posición 65 y 74 a ddC y abacavir y en la 184 a ddC, abacavir, y d4T.

3.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad por vía oral es muy variable dependiendo de la formulación del fármaco, del pH gástrico y de la existencia o no de alimentos en el estómago (tabla 69-3). Su principal limitación es su baja solubilidad a pH ácido (pK_a de 9,13), por lo que las formulaciones orales contienen agentes tamponadores capaces de aumentar el pH gástrico (recientemente se ha comercializado en cápsulas gastrorresistentes con cubierta entérica y sin tampón básico). El alimento es capaz de reducir la absorción de la ddI hasta en el 50% por la estimulación gástrica de la secreción ácida y el retraso del vaciado del estómago, efectos que se minimizan administrando el fármaco 1 h antes o 2 h después de las comidas.

Por su escasa unión a proteínas plasmáticas (5%) se distribuye bien a los tejidos, con un volumen de distribución de 1 L/kg. Difunde poco a LCR (20% de la concentración plasmática), prácticamente la mitad que la AZT, y atraviesa la placenta por difusión pasiva, siendo metabolizada hasta en el 50% a dicho nivel. Aunque su $t_{1/2}$ sérica es de 0,6-2,8 h, el intracelular es largo (8-40 h), lo que permite su dosificación una vez al día. Se excreta inalterado por la orina (por filtración glomerular y secreción tubular) en porcentajes que oscilan entre el 35 y el 60% de la dosis administrada. El resto se elimina por las vías metabólicas de las purinas, degradándose en hipoxantina y ácido úrico.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

Sus principales efectos adversos son la afectación pancreática y la neurotoxicidad. La pancreatitis afecta principalmente a pacientes con antecedentes previos de pancreatitis, o de alcoholismo y es más frecuente si se asocia a otros fármacos de toxicidad similar (debe evitarse la administración simultánea de pentamidina con altas dosis de ddI y en fases avanzadas de la infección por VIH). Inicialmente se describió una incidencia del 5-13%, pero en la actualidad es menor por la mejor situación clínica de los pacientes, si bien su potencial gravedad debe mantenernos vigilantes. Su aparición puede obligar a suspender el tratamiento. La neuropatía periférica, simétrica y distal, predomina en miembros inferiores, aparece más en pacientes con antecedentes previos de neuropatía o con tratamientos simultáneos potencialmente neurotóxicos (etambutol, isoniazida, etc.). Su frecuencia se estima en un 13% y es reversible tras la retirada del fármaco si se diagnostica de forma temprana. Una vez remitido el cuadro, el tratamiento puede reanudarse con dosis más bajas, si es imprescindible.

La diarrea es el efecto adverso más frecuente de intensidad moderada (grave en menos del 2% de los pacientes), así como la intolerancia digestiva en forma de náuseas y vómitos. La aparición de las cápsulas gastrorresistentes con cubierta entérica ha mejorado su tolerancia. Se ha descrito, como con otros análogos, la aparición de acidosis láctica y hepatitis con esteatosis hepática, por posible toxicidad mitocondrial. Otros efectos menos frecuentes son: cefalea, insomnio, toxicidad retiniana y alargamiento de QT en el electrocardiograma (ECG).

La mayoría de las *interacciones* son consecuencia del aumento del pH gástrico provocado por los agentes tamponadores que conlleva el fármaco; pueden disminuir la absorción de fármacos que precisen un medio ácido (tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol, dapsona, etc.). La ranitidina no altera la biodisponibilidad del ddI. El empleo asociado a otros antirretrovirales no implica la modificación de dosis de ninguno de ellos, excepto en el caso del tenofovir, en que es necesario reducir la dosis de ddI para disminuir su riesgo de toxicidad.

3.4. Dosificación

La pauta de administración de ddI en adultos es de 400 mg/día en pacientes con más de 60 kg y 250 mg/día en los que pesan menos de 60 kg (tabla 69-3). La nueva formulación en cápsulas gastrorresistentes permite su administración en una sola dosis al día. Como ya se ha mencionado, se administrará en ayunas y separando su administración de otros fármacos antirretrovirales. Dosis pediátrica en la tabla 69-4.

En caso de insuficiencia renal grave (ClCr < 10 mL/min) se aconseja reducir la dosis en un 25%. Aunque se elimina en parte por hemodiálisis, no es necesario administrar dosis suplementarias.

4. Estavudina (d4T)

4.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

La estavudina (d4T o 2'-3'-didehidro-3'-desoxitimidina) es un desoxinucleósido sintético análogo de la timidina con una estructura similar a la de la AZT. Posee un espectro antivírico similar al de ésta.

Precisa ser trifosforilada intracelularmente a su forma activa (d4T-TP) y actúa como los didesoxinucleósidos descritos anteriormente. Comparte con la AZT las mismas cinasas celulares, por lo que no deben administrarse juntas, ya que la AZT posee una mayor afinidad por la timidina cinasa e inhibiría la fosforilación del d4T (este cierto efecto antagónico va a depender en la práctica de la concentración presente de ambos fármacos).

In vitro, también se han descrito *resistencias* a la d4T con mutaciones en las posiciones 50 y 75 del gen de la TI. En la práctica sabemos que, incluso tras prolongados períodos de tratamiento, el desarrollo de resistencias fenotípicas es infrecuente y de bajo nivel. En sujetos pretratados con AZT y ddI se han descrito mutaciones (151, 75, 68, etc.) que provocan resistencias cruzadas entre d4T y 3TC. Asimismo se ha descrito un nuevo patrón de multirresistencia en pacientes con amplio historial de tratamientos previos con análogos, que consistiría en mutaciones en la posición 215 junto a la 67 y la presencia de dos inserciones de aminoácidos entre los codones 67 y 69. Asimis-

mo cabe la posibilidad de que puedan aparecer mutaciones clásicas para AZT en pacientes tratados con d4T.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral y presenta una alta biodisponibilidad (> 80%) que no es modificada por la presencia de alimentos (tabla 69-3). Se distribuye ampliamente por el organismo y atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en sangre fetal hasta un 77% de los niveles maternos. En LCR alcanza el 10-40% de la concentración plasmática. Se elimina hasta un 40-45% como fármaco activo por el riñón (filtrado glomerular y secreción tubular) y el resto se metaboliza por otras vías. Su $t_{1/2}$ intracelular es de 3,5 h, mayor que el plasmático (1-1,6 h), lo que permite darla dos veces al día.

4.3. Reacciones adversas e interacciones

La más importante es la neuropatía periférica similar a la de la didanosina (ddI) y, como ella, más frecuente con altas dosis y en fases más avanzadas de la enfermedad. Puede aparecer macrocitosis (60%) menos intensa que con AZT y, habitualmente, sin anemia y de forma ocasional neutropenia. Se ha descrito elevación de transaminasas (10%) y de amilasas (20%) y lipasa aunque sólo en un 2% con pancreatitis. Se ha relacionado con el desarrollo de lipodistrofia, más concretamente con la aparición de lipoatrofia facial y en extremidades, pero hay que tener en cuenta el origen multifactorial de la lipodistrofia (p. ej., la administración simultánea de varios fármacos, etc.). Muestra también fenómenos relacionados con la toxicidad mitocondrial.

En cuanto a las interacciones, únicamente cabe mencionar la ya referida con la AZT que contraindica su asociación.

4.4. Dosificación

La dosis habitual es la de 40 mg/12 h si se tiene un peso superior a 60 kg o de 30 mg/12 h si el peso es inferior (tabla 69-3), aunque dosis menores de 30 y 20 mg, respectivamente, están demostrando similar eficacia con menor toxicidad En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 mL/min) conviene reducir la dosis a la mitad. La dosis pediátrica se indica en la tabla 69-4.

5. Lamivudina (3TC)

5.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

La lamivudina (3TC o 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) es un enantiómero (–) sintético análogo de la didesoxicitidina (figura 69-2). Además de ser activa frente a VIH-1 y VIH-2 lo es frente al virus de la hepatitis B (VHB) (v. cap. 68). Atraviesa la membrana celular por difusión pasiva y, también en este caso, precisa ser trifosforilado intracelularmente para ser activo.

Su forma activa (3TC-TP) inhibe competitivamente la TI vírica y como finalizador de cadena del ADN provírico. Este efecto se ejerce también en células del sistema macrófago-monocitario.

Resistencias. Selecciona cepas resistentes con facilidad («barrera genética» baja). La resistencia es mediada fundamentalmente por la mutación en posición 184 que confiere una pérdida de sensibilidad de más de 100 veces al fármaco pero que, como contrapartida, podría resensibilizar al virus frente a la AZT. Esta mutación, además, provoca resistencias cruzadas frente a ddI, ddC y abacavir. Se han descrito nuevos patrones de resistencia capaces de provocar resistencia fenotípica al 3TC sin la presencia de la mutación 184 (polimorfismos en E44D y/o V118I).

5.2. Características farmacocinéticas

Su biodisponibilidad oral es del 86%, y se altera poco con la presencia de alimentos, por lo que puede administrarse con o sin ellos (tabla 69-3). Difunde a todos los órganos de la economía; atraviesa mal la BHE, consiguiendo concentraciones bajas en el LCR. Se une en escasa proporción a proteínas plasmáticas (36%); su $t_{1/2}$ plasmática es de 2,5 h y el intracelular es de cerca de 12 h. Tiene un escaso metabolismo hepático (5-10%) y se elimina por orina de forma inalterada.

5.3. Reacciones adversas e interacciones

Es un fármaco muy bien tolerado, aunque en un tercio de los pacientes provoca problemas menores como diarrea, astenia, cefalea, náuseas y vómitos. Se han descrito neuropatías periféricas y pancreatitis, aunque con frecuencia mucho menor al del resto de los análogos. No es clara su asociación con la lipodistrofia.

En cuanto a las posibles *interacciones,* el cotrimoxazol puede aumentar sus niveles, pero en la práctica no precisa ajuste de dosis. Se recomienda precaución con los fármacos que pudieran interferir su eliminación renal.

5.4. Dosificación

En adultos se administra por vía oral a la dosis de 300 mg/día, en una o dos dosis (tabla 69-3). Dosis pediátrica en la tabla 69-4. En caso de insuficiencia renal, se recomienda ajustar la dosis diaria a la mitad.

6. Abacavir

6.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es un análogo nucleósido carbocíclico, activo frente a VIH-1 y VIH-2, y con cierta actividad frente al VHB. Es un análogo nucleósido de la 2'-desoxiguanosina con un anillo de ciclopropilamina y un ciclopentano. Tiene un mecanismo de activación intracelular único y no emplea las enzimas utilizadas por otros análogos nucleósidos.

Inicialmente es fosforilado por la enzima adenosina fosfotransferasa en abacavir monofosfato y posteriormente es convertida en carbovir-MP (guanosina carbocíclica-MP) que debe ser fosforilada a carbovir-TP mediante cinasas celulares. El carbovir-TP tiene una $t_{1/2}$ intracelular de 3,3 h y actúa como finalizador de cadena e inhibidor competitivo de la TI al igual que otros análogos. No desarrolla *resistencias* con rapidez. Mutaciones simples en los codones 184, 74, 65 115 disminuyen su actividad en 2-3 veces. Para la aparición de resistencias de alto nivel se requieren combinaciones de varias mutaciones especialmente en presencia de 4 o más NAMs. Existen resistencias cruzadas de bajo nivel con ddI, ddC y 3TC. Las mutaciones que producen multirresistencia a análogos nucleósidos confieren resistencia cruzada a abacavir.

6.2. Características farmacocinéticas

Tiene una buena biodisponibilidad oral (del 76-100%) (tabla 69-3). La administración simultánea de alimentos no altera su absorción. Difunde bien a los tejidos y penetra en el SNC con un índice LCR/plasma del 18-20%. Su $t_{1/2}$ plasmática (1,25 h) es tres veces inferior a la intracelular. Se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación y carboxilación, y la excreción es fundamentalmente renal.

6.3. Reacciones adversas e interacciones

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, cefalea, astenia, insomnio y dolor abdominal. Sin embargo, es más importante la posible aparición de una reacción de hipersensibilidad consistente en fiebre, malestar general, cefalea, exantema y disnea, así como el aumento de transaminasas. Su frecuencia es escasa, pero oscila entre el 2 y el 3% de los que inician el tratamiento. Se agrava con la continuación del tratamiento (se han comunicado casos ocasionales de fallecimiento) y revierte con la suspensión. Existe una fuerte asociación entre el riesgo de presentarla y la presencia de HLA-B57 01. La reintroducción del fármaco tras su suspensión puede ocasionar una reacción anafiláctica grave, tanto en pacientes con intolerancia previa como, ocasionalmente, en aquellos que lo toleraban bien y lo suspendieron por un tiempo. En principio no está indicado reinstaurar un tratamiento, pero si se considera necesario siempre se hará bajo estricto control médico.

6.4. Dosificación

Se administra por vía oral a dosis de 300 mg/12 h (tabla 69-3). Existen formulaciones combinadas que incluyen AZT, 3TC y abacavir o bien 3TC y abacavir en el mismo comprimido facilitando el tratamiento. Dosis pediátrica en la tabla 69-4.

7. Tenofovir

7.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

El tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) es un profármaco del tenofovir (antes PMPA). El tenofovir es un análogo nucleótido acíclico de la adenina nucleósido monofosfato (fig. 69-2) y constituye el primer análogo «nucleótido» comercializado. Es activo frente a VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus.

Este compuesto es convertido por las esterasas séricas y tisulares en tenofovir. Dado que es un compuesto monofosfato, sólo debe ser bifosforilado en el interior de la célula. Las enzimas adenilato cinasa y nucleótido disfofato cinasa (presentes tanto en células en reposo como en división) son las encargadas de convertirlo en difosfato de tenofovir que es la sustancia activa. Actúa inhibiendo la TI como finalizador de cadena.

Presenta una *baja resistencia* cruzada con otros análogos. La mutación que con más frecuencia selecciona es la 65, pero reduce poco su sensibilidad. La mutación 184 incrementa la susceptibilidad a tenofovir y la 151, que confiere resistencia cruzada a múltiples análogos, no le afecta. Sin embargo, la inserción 69 es causa de resistencia importante.

7.2. Características farmacocinéticas

La forma de profármaco mejora la biodisponibilidad oral, que alcanza el 40% y mejora con la administración simultánea de alimentos (tabla 69-3). Su $t_{1/2}$ plasmática es de 12-18 h, mientras que la intracelular es de 12-50 h. La eliminación renal es por filtración glomerular y secreción tubular.

7.3. Reacciones adversas e interacciones

Es un fármaco bien tolerado, con escasos efectos adversos. Entre ellos aparecen trastornos gastrointestinales leves (diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia), elevaciones de CPK (10%), amilasa (6%), transaminasas (3%), triglicéridos (8%), amilasa y neutropenia. Parece contar con una baja afinidad por la ADN polimerasa gamma. Se han notificado alteraciones renales (tubulopatía proximal, aumento de creatinina y algún caso de necrosis tubular), por lo que se recomienda controlar la función renal y niveles de fosfato durante los primeros meses. Se tendrá especial atención al uso concomitante de fármacos nefrotóxicos.

7.4. Dosificación

Generalmente se administra a la dosis de 300 mg por vía oral, en una sola toma diaria y a ser posible con alimentos (tabla 69-3).

8. Emtricitabina (FTC)

8.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Emtricitabina (FTC o 2,3´-dideoxi-5-fluor-3-tiocitidina) es un enantiómero negativo sintético análogo fluorado del nucleósido citidina. Su estructura bioquímica y configuración son similares a las de la lamivudina. Su actividad antiviral, incluyendo al virus de la hepatitis B (VHB), y su mecanismo de

acción son superponibles a la lamivudina. Como ésta, también tiene una «barrera genética» baja y selecciona las mismas mutaciones.

8.2. Características farmacocinéticas

Tiene alta biodisponibilidad oral (93%) que no es influida por la presencia de alimentos (tabla 69-3). Se une poco (< 4%) a proteínas plasmáticas. Su $t_{1/2}$ plasmática es de 8-10 h y una $t_{1/2}$ intracelular de 39 h. Se elimina principalmente por filtrado glomerular y por secreción tubular activa, recuperándose un 86% en orina y un 14% en heces, habitualmente inalterada, aunque una pequeña proporción lo hace en forma de metabolitos.

8.3. Reacciones adversas e interacciones

Al igual que la lamivudina, suele tolerarse muy bien. Sus principales efectos adversos son cefalea, diarrea, náuseas y erupciones cutáneas, habitualmente leves y no muy frecuentes. En algún caso se ha descrito hiperpigmentación en palmas y plantas de carácter leve y mecanismo desconocido. Ocasionalmente aparece acidosis láctica con esteatosis hepática, aunque, como la lamivudina, tiene escasa toxicidad mitocondrial. Se recomienda vigilar a los pacientes con hepatitis B, si se suspende el tratamiento con este fármaco, por el riesgo de exacerbación de la hepatitis.

8.4. Dosificación

Se emplea a la dosis de 200 mg/día en una sola toma (tabla 69-3). Existen coformulaciones con uno (FTC + tenofovir) o dos fármacos (FTC+ tenofovir + efavirenz) que mejoran el cumplimiento del tratamiento.

B. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITINN)

1. Características generales

Forman un grupo heterogéneo que estructuralmente no tiene nada en común (fig. 69-2 B). Todos muestran una actividad inhibidora selectiva de la TI del VIH-1 que se ejerce de una manera diferente a la de los análogos nucleósidos. Sólo son activos frente a VIH-1 pero no frente al VIH-2. Tampoco tienen actividad frente a otros retrovirus, otros virus patógenos humanos, ni frente a las ADN polimerasas celulares humanas.

Son fármacos activos por sí mismos que, a diferencia de los análogos nucleósidos, no necesitan activarse mediante una metabolización intracelular para lograr inhibir la TI. Actúan de forma no competitiva, uniéndose directamente a la TI en una zona próxima al punto catalítico en la subunidad p66. Como consecuencia, se altera su orientación y movilidad, lo que bloquea su actividad, impidiendo la síntesis del ADN provírico.

Estos fármacos precisan pocas mutaciones, a veces sólo una, para desarrollar *resistencias* de alto nivel que, además, pueden ser cruzadas entre todos los componentes del grupo como ocurre en el caso de aparición de la mutación K103N. La mayoría de las mutaciones ocurrirán en los grupos de codones 98-108 y 181-190, que son los encargados de codificar las dos láminas beta adyacentes al sitio catalítico de la enzima y que forman la región de unión para estos fármacos (tabla 69-2).

2. Nevirapina

2.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Es una dipiridodiazepinona (fig. 69-2 B) con acción específica frente al VIH-1 (CI_{50}: 10-100 nM) y con un alto índice terapéutico.

Se une directamente a la TI, específicamente a las tirosinas localizadas en las posiciones 181-188 de la subunidad p66 de la enzima, en una zona próxima al punto catalítico inactivándolo y bloqueando así la síntesis del ADN provírico.

En monoterapia presenta rápidamente resistencias (tabla 69-2). La existencia de mutaciones del gen de la TI en las posiciones 103, 106, 108, 181, 188 y 190, especialmente si se presentan varias, son capaces de disminuir de forma significativa la actividad del fármaco. Dado el diferente mecanismo de acción respecto al de los análogos nucleósidos, no hay resistencia cruzada entre unos y otros. La mutación que se selecciona más rápidamente es la 181, lo que genera una gran pérdida de sensibilidad al fármaco. Se considera, como los demás miembros del grupo, un fármaco de barrera genética baja, ya que, pocas y tempranas mutaciones, pueden generar resistencias altas que, además, con frecuencia, son cruzadas para los restantes fármacos del grupo.

2.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 90% (tabla 69-5). Se fija a proteínas plasmáticas en un 60%, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En el LCR alcanza concentraciones de hasta el 45% de las plasmáticas. Se metaboliza principalmente por el CYP3A de la que es inductor. La autoinducción, a través del citocromo P450, de su propio metabolismo aconsejará iniciar su dosificación de forma escalonada en las primeras 2 semanas. Los metabolitos glucurónidos e hidroxilados se eliminan por la orina.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

Aunque habitualmente se tolera bien, los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia son erupciones cutáneas leves o moderadas (35%) que no requieren suspender el tratamiento, fiebre, náuseas, cefalea y elevación de transaminasas. Hasta en un 6% de pacientes la erupción puede llegar a ser grave e incluso originar un síndrome de Stevens-John-

Tabla 69-5. Características farmacocinéticas y dosificación de los inhibidores de la transcriptasa inversa, no nucleósidos (ITINN)

	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Biodisponibilidad oral	> 90%	> 85%	66%
$C_{máx}$	4,5 µg/mL (17 µM)	19,3 µg/mL (35 µM)	4,07 µg/mL (12,9 µM)
C_{min}	1,9 µg/mL	8,29 µg/mL	1,77 µg/mL
CI_{50}	0,0026-0,026 µg/mL (0,01-0,1 µM)	0,00276-0,016 µg/mL (0,005-0,03 µM)	90-95: 0,00014-0,0021 µg/mL (0,00046-0,0068 µM)
Semivida plasmática	25-30 h	6 h	40-50 h
Niveles de líquido cefalorraquídeo (LCR)	45%	0,4%	0,69%
Seguridad embarazo (FDA)	C	C	C
Dosis recomendada	200 mg qd × 14 d seguido de 200 mg bid	400 mg tid 600 mg bid	600 mg qd
Restricción comidas	No	No	No

bid: dos veces al día; qd: cada día; tid: tres veces al día.
Modificada de Recomendaciones de TARV Gesida y PNS; 2007.

son. Debe vigilarse la posible hepatotoxicidad, no sólo al comienzo del tratamiento, sino de forma periódica a lo largo de él. El riesgo de hepatotoxicidad grave es mayor en mujeres con CD4 superiores a 250 y en hombres con CD4 superiores a 400, por lo que no se aconseja su empleo en estas situaciones.

Sus *interacciones* se derivan de su acción inductora sobre el CYP3A4. Se recomienda precaución con el empleo simultáneo de fármacos como la rifampicina, rifabutina y anticonceptivos orales. La cimetidina y los macrólidos podrían aumentar las concentraciones plasmáticas. Hay que ser conscientes de las posibles interacciones con los inhibidores de la proteasa con los que puede asociarse.

2.4. Dosificación

La dosis en adultos es de 200 mg/día por vía oral, durante 14 días, y se continúa con 200 mg cada 12 h (tabla 69-5). La dosis infantil es de 120-200 mg/m^2/día (tabla 69-4).

3. Efavirenz

3.1. Actividad antivírica, mecanismo de acción y resistencias

Se trata de una benzoxazinona potente y exclusiva inhibidora de la TI del VIH-1. Tiene una gran potencia antirretroviral, siendo activa a concentraciones nanomolares (figura 69-2B).

Actúa directamente sobre la TI a la que inhibe por un mecanismo no competitivo de forma similar a la descrita para nevirapina. Desarrolla resistencias con rapidez. La mutación más frecuente y característica ocurre en la posición 103, que reduce mucho la susceptibilidad al fármaco, pero la suma de otras mutaciones, como las producidas en 108 y 225, incrementan el nivel de resistencia. Son frecuentes las resistencias cruzadas entre todos los miembros del grupo.

3.2. Características farmacocinéticas

Su biodisponibilidad del 66% se afecta poco por la presencia o ausencia de alimentos, si bien comidas muy grasas pueden mejorarla (tabla 69-5). Su volumen de distribución es de 2,4 L/kg y por su larga semivida (40-75 h) se dosifica una sola vez al día. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99%, especialmente a la albúmina. Alcanza concentraciones en el LCR de entre el 0,26 y el 1,19 % de las obtenidas en plasma.

Se metaboliza en el hígado a través de las isoenzimas CYP3A4 y 2B6, dando lugar a metabolitos hidroxilados con escasa actividad. Aproximadamente un 14-34% se excreta en orina en forma de metabolitos. Menos del 1% se elimina por la orina y el 16-60% por heces en forma de fármaco inalterado.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

Los efectos indeseables más frecuentes son los neurológicos y dermatológicos. Los síntomas neurológicos incluyen vértigos (9%), disminución en la capacidad de concentración, cefalea, insomnio y pesadillas, que suelen remitir en el primer mes, y que aconsejan su administración antes de acostarse. Raras veces aparecen alucinaciones y trastornos psicóticos. El exantema maculopapular suele responder a antihistamínicos y menos del 2% de los pacientes requieren la suspensión del tratamiento. Se han descrito náuseas, vómitos, dispepsia, diarreas e hipercolesterolemia, más frecuente a largo plazo.

Las posibles *interacciones* se derivan de su carácter inductor e inhibidor simultáneo de la CYP3A4 y afectan a aquellos fármacos que comparten esta vía metabólica. Así, no se recomendará su uso junto con astemizol, cisaprida, triazolam o midazolam; puede disminuir la efectividad de la claritromicina y la rifabutina. En cuanto a las posibles interacciones entre antirretrovirales, sólo tienen un significado clínico las combinaciones con algunos IP (lopinavir y

saquinavir sobre todo y, en menor medida, indinavir), que pueden precisar aumento de sus dosis si se emplean con efavirenz.

Los datos de teratogenia en animales de experimentación desaconsejan el empleo de efavirenz durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. También se recomienda precaución si se usa este fármaco en pacientes con hepatitis B o C, insuficiencia hepática o renal y en pacientes con patología psiquiátrica o epilepsia.

3.4. Dosificación

Actualmente se recomienda la dosis de 600 mg/día en una toma, generalmente aconsejándose la administración al acostarse, como se ha señalado antes, para minimizar los posibles efectos neurológicos. Consúltese la dosis pediátrica en la tabla 69-4.

4. Delavirdina

El mesilato de delavirdina es un derivado piperazínico no comercializado en la Unión Europea, que comparte el mecanismo de acción de todo el grupo. Su biodisponibilidad oral es del 85% (tabla 69-5) y no resulta influida por la ingestión de alimentos. Tiene una semivida corta (menos de 6 h) que obliga a administrarlo tres veces al día y una alta unión a proteínas (98%). A diferencia de los otros miembros de la familia (nevirapina y efavirenz) actúa como inhibidor de la CYP3A4 y, de forma similar a los IP, no se aconsejará su empleo simultáneo con fármacos que se metabolicen por esta vía. Así, puede aumentar los efectos de fármacos como terfenadina, astemizol, triazolam, ergotamina, cisaprida, etc., mientras que otros fármacos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina, etc.) pueden disminuir los niveles de delavirdina. Entre sus efectos adversos destacan: exantema (30%), trastornos gastrointestinales leves (5%), fatiga y elevación de transaminasas. En general se utiliza la dosis de 400 mg/8 h (tabla 69-5).

5. Etravirina

Es una diarilpirimidina que tiene una flexibilidad conformacional que impide su unión a aminoácidos en la parte hidrofóbica de la enzima de las variantes resistentes, lo que le permite acoplarse mejor a la enzima para bloquearla de un modo eficaz. Pertenece a una segunda generación de ITINN. Ha sido seleccionada por su actividad antiviral frente a cepas resistentes a los de la primera generación. Posee además cierta actividad frente a VIH-2. Su «barrera genética» es mayor que la de los de primera generación de ITINN, y se requieren múltiples mutaciones para generar resistencias.

Tiene una semivida prolongada y se metaboliza en hígado a través de CYP3A4 a la que induce.

Es un fármaco muy bien tolerado, siendo sus principales efectos adversos la diarrea y exantemas (14%). Presenta interacciones significativas con tipranavir, que disminuye la concentración de etravirina, y con amprenavir al que aumenta la suya.

Se aconseja administrarla a la dosis de 200 mg cada 12 h en presencia de alimentos.

III. INHIBIDORES DE LA PROTEASA

1. Consideraciones generales

La aparición de los inhibidores de la proteasa (IP) supuso el inicio de una nueva época en el tratamiento antirretroviral. Su combinación con los análogos nucleósidos ha logrado alcanzar un buen control de la replicación vírica, que inmediatamente se ha traducido en el descenso de la morbimortalidad por VIH observado en los países desarrollados. Nace con ellos el concepto de TARGA (o HAART en inglés) que cambia el curso de la enfermedad hacia una evolución crónica de larga supervivencia.

1.1. Mecanismo de acción

La enzima proteasa del VIH es una proteína de 99 aminoácidos codificada por el gen *pol* del virus. Es un homodímero de dos unidades idénticas que se ensamblan para formar un «bolsillo» o región catalítica sobre la que ejercen su acción bloqueante estos fármacos. Su actividad es esencial en las fases finales de la maduración vírica (fig. 69-1). Tras la transcripción del ADN vírico, se sintetizan unas poliproteínas grandes y no funcionales compuestas por proteínas estructurales y enzimas víricas. Las poliproteínas se ensamblan en la superficie celular formando unos viriones inmaduros que se liberan al plasma. La maduración de estos viriones depende de que la proteasa del VIH escinda las lipoproteínas en otras proteínas más pequeñas que sean funcionales. Su importancia en la actividad infecciosa del VIH se conoce desde 1987 al observar que una única mutación era capaz de eliminar la actividad proteasa del VIH, bloqueando su capacidad de infección.

Los inhibidores de la proteasa actúan impidiendo la escisión de las poliproteínas, con lo que no se produce la maduración de los viriones y se pierde su capacidad infectante (fig. 69-1). Los fármacos, sin embargo, no tienen efecto sobre las células infectadas que contengan ADN provírico integrado. A diferencia de los análogos de nucleósidos, actúan directamente sobre su enzima vírica diana sin necesitar una activación metabólica, por lo que también pueden ser eficaces en células en reposo.

1.2. Actividad antivírica

Son activos frente a VIH-1 y VIH-2, aunque suelen tener una selectividad varias veces mayor por la proteasa del VIH-1, sin que se haya demostrado que tengan actividad frente a otro tipo de virus. Las proteinasas aspárticas celulares humanas (renina, pepsina, etc.) son bastante diferentes de la proteinasa del VIH, por lo que los IP son muy selectivos y poco tóxicos. Son muy potentes pues tienen actividad *in vitro* a concentraciones nanomolares, lo que les confiere índices terapéuticos altos.

1.3. Resistencias

Se conocen mutaciones de la proteasa que provocan resistencia a cualquiera de los IP conocidos (tabla 69-2). Para estos fármacos el patrón de resistencias es más complejo que el mencionado para los inhibidores de la TI, y el número de mutaciones descritas, a pesar del pequeño tamaño de la proteasa, es grande. El estudio de estas resistencias con el genotipo vírico genera una amplia información cuya interpretación no es sencilla para el clínico. Generalmente se precisa la suma de varias mutaciones para generar una resistencia fenotípicamente apreciable. Algunos fármacos, como el lopinavir, precisarán más de ocho mutaciones para que se pierda susceptibilidad. Algunas mutaciones (las denominadas *universal protease-associated mutation* [UPAM] en las posiciones 33, 82, 84 y 90) confieren resistencias cruzadas entre los IP. La necesidad de disponer de fármacos con que poder rescatar los fracasos terapéuticos previos implica que una de las características más buscadas en los nuevos medicamentos sea la de poseer un perfil de resistencias diferente a los ya existentes.

1.4. Características farmacocinéticas e interacciones farmacológicas

Los IP presentan un metabolismo hepático, a cargo principalmente de la isoforma CYP3A4 y, en mucha menor cuantía, CYP2D6 y CYP2C19. Pueden actuar como sustratos, en algún caso como inductores, pero sobre todo como inhibidores del complejo enzimático del citocromo P450. De hecho, el ritonavir es uno de los inhibidores más potentes de su actividad. De este poder inhibitorio y del hecho de que un gran número de fármacos se metabolice por esta vía, se deduce de antemano la posible existencia de un gran número de interacciones en el manejo de estos pacientes (tablas 69-6 y 69-7). Las interacciones se dan en ambas direcciones. En la actualidad se emplea alguna de estas interacciones en nuestro beneficio: así, la gran potencia inhibidora del citocromo P450 que tiene ritonavir, permite su uso a dosis bajas (p. ej., 100 mg/12 h), sin actividad antirretroviral eficaz, para aumentar las concentraciones plasmáticas de otros IP (indinavir, saquinavir, amprenavir, lopinavir), lo que permite disminuir la dosificación inicial de estos fármacos (y, por tanto, el número de comprimidos que debe tomar el paciente) y aumentar el intervalo entre las dosis, con la mejoría de cumplimiento terapéutico que ello supone.

1.5. Efectos adversos a largo plazo

Por mecanismos todavía poco conocidos y probablemente multifactoriales, se ha relacionado el uso de los inhibidores de la proteasa con la aparición a medio y largo plazo de algunas complicaciones. La resistencia insulínica puede llegar a presentarse en más del 60% de los pacientes, aunque sólo un 5-10% desarrollará franca diabetes tipo 2. La elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos tiene un potencial aterogénico que obliga a la valoración del riesgo cardiovascular a largo plazo. El síndrome de lipodistrofia asociado a los antirretrovirales afecta a todas las familias de este tipo de fármacos, aunque los IP fueron los que se identificaron antes. También han sido relacionados, junto con otros factores, con la aparición de osteopenia y osteoporosis.

1.6. Monitorización del tratamiento con inhibidores de la proteasa

La creciente complejidad del tratamiento del sida y el aumento de resistencias a diferentes fármacos aconseja realizar controles del tratamiento que permitan confirmar el cumplimiento terapéutico, mejorar la respuesta y reducir la aparición de efectos adversos. Aunque todavía no existan datos concluyentes, la monitorización de las concentraciones plasmáticas constituye, en principio, una herramienta válida en este sentido. Es importante tener en cuenta que la monitorización carece de validez en el tratamiento con análogos nucleósidos, puesto que estos fármacos requieren su transformación intracelular en derivados trifosfato, que es la forma

Tabla 69-6. Interacciones entre antirretrovirales

	Tipranavir	Atazanavir	Lopinavir	Fosamprenavir	Nelfinavir	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Efavirenz
Nevirapina	ND	↓ ATV	↓ LPV	ns	ns	↓ IDV	ns	↓ SQV	↓ EFV
Efavirenz	↓ TPV leve	↓ ATV	↓ LPV	ns	ns	↓ IDV	↑ Ambos leve	↓ SQV evitar	
Saquinavir	↓ SQV evitar	↓ SQV	↑ SQV	↓ APV ↓ SQV	↑ SQV	Antagonistas *in vitro*	↑ SQV		
Ritonavir	ND	ND	↓ RTV	↑ APV ↓ RTV	↑ NFV	↑ IDV			
Indinavir	↓ IDV evitar	No recomendable ↑ Bilirrubina	↑ IDV	↑ APV ↓ IDV	↑ IDV				
Nelfinavir	↓ NFV evitar	ND	↑ NFV	↑ APV					
Fosamprenavir	↓ APV evitar	ND	↓ APV ↓ LPV						
Lopinavir	↓ LPV evitar	ND							
Atazanavir	↓ ATV evitar								

ND: sin datos; ns: interacción no significativa.
A pesar de las interacciones sólo en escasas ocasiones (p. ej., EFV-LPV) se aconseja modificar dosis.

Tabla 69-7. Interacciones entre inhibidores de la proteasa y otros fármacos, que aconsejan evitar su asociación

Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Lopinavir	Atazanavir	Tipranavir
Astemizol	Amiodarona	Astemizol	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales	Astemizol
Estatinas*	Anticonceptivos orales	Estatinas*	Astemizol	Astemizol	Astemizol	Astemizol	Bupropión
Cisaprida	Astemizol	Carbamacepina	Estatinas*	Cisaprida	Bupropión	Estatinas*	Cisaprida
Ergotamínicos	Bupropión	Cisaprida	Cisaprida	Ergotamínicos	Cisaprida	Cisaprida	Ergotamínicos
Midazolam	Cisaprida	Dexametasona	Ergotamínicos	Estatinas*	Ergotamínicos	Ergotamínicos	Estatinas*
Pimozida	Cloracepato	Ergotamínicos	Hipérico	Hipérico	Encainida	Hipérico	Extasis
Rifampicina	Clozapina	Fenitoína	Midazolam	Midazolam	Estatinas*	Irinotecan	Hipérico
Terfenadina	Dextropropoxifeno	Fenobarbital	Pimozida	Pimozida	Éxtasis	Midazolam	Flecainida
Triazolam	Diazepam	Hipérico	Rifampicina	Rifampicina	Flecainida	Omeprazol y afines	Metanfetamina
Hipérico	Ergotamínicos	Midazolam	Terfenadina	Terfenadina	Hipérico	Pimozida	Midazolam
	Disulfiram	Pimozida	Triazolam	Triazolam	Metanfetamina	Rifampicina	Pimozida
	Encainida	Rifabutina			Midazolam	Terfenadina	Propafenona
	Estatinas*	Rifampicina			Pimozida	Triazolam	Quinidina
	Estazolam	Terfenadina			Propafenona		Rifampicina
	Éxtasis	Triazolam			Quinidina		Terfenadina
	Flecainida				Rifampicina		Triazolam
	Flurazepam				Terfenadina		
	Hipérico				Triazolam		
	Meperidina						
	Metanfetamina						
	Midazolam						
	Pimozida						
	Piroxicam						
	Propafenona						
	Quinidina						
	Terfenadina						
	Triazolam						
	Zolpidem						

Hipérico: hierba de San Juan.
* Excepto pravastatina, atorvastatina, fluvastatina.

farmacológicamente activa, y que las concentraciones plasmáticas se correlacionan poco con las intracelulares.

La monitorización está justificada fundamentalmente durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa por los siguientes motivos: *a)* existencia de notables diferencias farmacocinéticas interindividuales; *b)* gran número de interacciones derivadas de su acción sobre el sistema enzimático citocromo P450; *c)* probable relación entre concentraciones plasmáticas elevadas y toxicidad, y *d)* dificultad para un adecuado cumplimiento terapéutico. En relación con este último punto, conocer si la concentración plasmática del antirretroviral es adecuada en un paciente con mala respuesta al tratamiento puede hacer pensar en la existencia de resistencias, por lo que la realización simultánea de pruebas de resistencias y concentraciones plasmáticas constituye un abordaje terapéutico óptimo.

De acuerdo con las recomendaciones del Grupo Español del SIDA (GESIDA) y del Plan Nacional de sida de 2007, la monitorización de no nucleósidos e inhibidores de la proteasa puede ser de gran ayuda en determinadas situaciones clínicas entre las que se incluyen: el embarazo, pacientes con fracaso multiorgánico, cuando exista posibilidad de interacciones farmacocinéticas, como ocurre en los pacientes trasplantados y en presencia de enfermedad renal o hepática grave.

2. Saquinavir

Fue el primer inhibidor de proteasas del VIH aprobado para uso clínico y continúa siendo uno de los que han demostrado una mayor potencia *in vitro*. Es un peptidomimético (fig. 69-4) con actividad antivírica a concentraciones 1.000 veces menores de las que se requieren para causar citotoxicidad o para inhibir otras proteasas humanas (renina, pepsina, etc.) o, lo que es lo mismo, con un índice terapéutico superior a 3.000.

2.1. Características farmacocinéticas

Posee escasa biodisponibilidad oral (4%) que mejora por la presencia de alimentos, especialmente los grasos (tabla 69-8). Se une a proteínas en un 98%, difunde ampliamente a los tejidos y tiene un volumen de distribución medio de 700 L, desapareciendo rápidamente del plasma con un aclaramiento de 80 L/h. No atraviesa la BHE y no se dispone de datos sobre la barrera placentaria. Se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4. Tiene un amplio metabolismo de primer paso, originando metabolitos inactivos mono y bihidroxilados que se eliminan por las heces (80%) y la orina.

Una nueva formulación (saquinavir CGB, cápsulas de gelatina blanda) mejoró aparentemente la primitiva (saquinavir CGD, cápsulas de gelatina dura) al aumentar su biodisponibilidad y lograr concentraciones plasmáticas unas ocho veces superiores. El metabolismo, difusión y eliminación eran similares en ambas formulaciones. Sin embargo, no logró disminuir el número de pastillas y empeoró su tolerancia, por lo que en la actualidad la forma CGB ha sido abandonada.

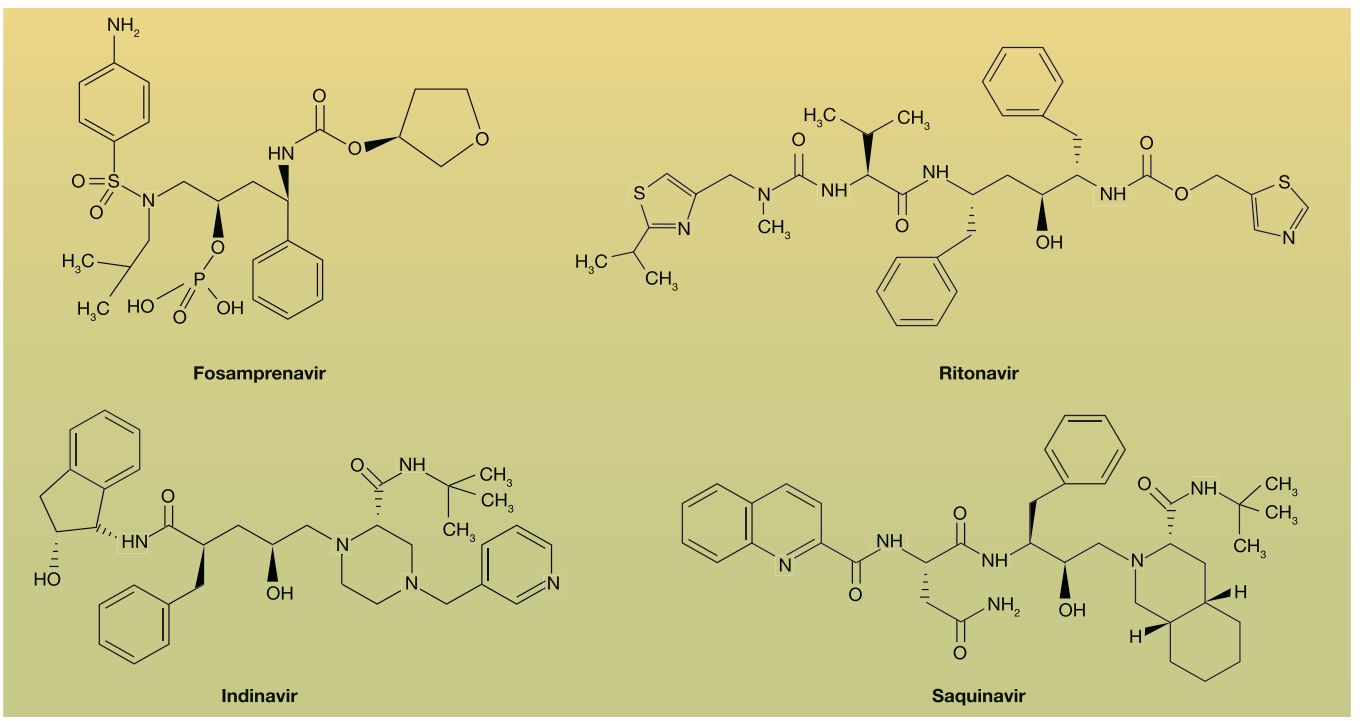


Figura 69-4. Fármacos anti-VIH inhibidores de la proteasa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 69-8. Inhibidores de la proteasa. Características farmacocinéticas y dosificación

	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir	Lopinavir	Atazanavir	Tipranavir	Darunavir
Biodisponibilidad oral	30-60%	80%	I: 4-8% F: 16-32%	20-80%	Sin datos (amprenavir > 70% caps., solución 14% menos)	70%	Los alimentos aumentan los niveles plasmáticos en 35-70%	Aumenta con alimentos (hasta 2 veces el AUC)	Aumenta con alimentos en 30%
Semivida plasmática (h)	1,5-2	3-5	1-2	3,5-5	9	5-6	5-8	6	
$C_{máx}$	8 µg/mL (12,6 µM)	11,2 µg/mL (15,5 µM)	I: 0,24 µg/mL (0,32 µM) F: 2,0 µg/mL (2,61 µM)	3 µg/mL (4,52 µM)	5,36 µg/mL (10,6 µM)	10 µg/mL (15,9 µM)			6.000 ng/mL[a]
$C_{mín}$	0,15 µg/mL (0,25 µM)	3,7 µg/mL (5,13 µM)	I: 75 ng/mL F: 216 ng/mL	1,2 µg/mL (1,81 µM)	0,28 µg/mL (0,55 µM)	5,16 µg/mL (8,2 µM)	250 ng/mL	32 µM[a]	3.000 ng/mL[a]
Concentración inhibitoria	90: < 0,07 µg/mL (< 0,098 µM)	90: < 0,1 µg/mL (< 0,13 µM)	90: 0,1 µg/mL (0,13 µM)	95: 0,004-0,13 µg/mL (0,007-0,196 µM)	50: 0,006 µg/mL (0,012 µM)	50: 0,06 µg/mL (0,1 µM)	90: 0,007-0,012 µg/mL (9-15 nM)	0,16-0,2 µM	90: 200 ng/mL
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad embarazo (FDA)	C	B	B	B	C	C	B	C	ND
Presentación	Caps. 200, 400 mg	Caps. 100 mg Sol. oral 80 mg/mL	Caps. 200 mg I: caps. 500 mg	Comp. 250 mg Polvo: 1 cuch. 1 g = 50 mg de NFV	Caps. 700 mg (amprenavir: Caps. 50, 150 Sol. oral 15 mg/mL)	Caps. 200/50 Sol. oral 80/20 mg/mL	Caps. 100, 150 y 200 mg	Caps. 250 mg	Caps. 300 mg
Restricción comidas	Ayunas + líquidos	Con comida	Con comida	Con comida	No (amprenavir con comida ligera)	Con comida	Comida ligera	Con comida	Con comida
Potenciación habitual con RTV	Actualmente sí	No aplicable	Actualmente sí (I)	No	Sí	Sí (RTV integrado en caps.)	Opcional	Sí	Sí
Dosis sin potenciar	800 mg/8 h	600 mg/12 h en escalada	I: 600 mg tid F: 1.200 mg tid	1.250 mg/12 h	1.400 mg/12 h[b]	NA	400 mg/24 h	NA	NA
Dosis con potenciación	400/100 mg/12 h	NA	I: 1.000/100 mg/12 h	NA	700/100 mg/12 h 1.400/200 mg qd	400/100 mg/12 h	300/100 mg/24 h	500/200 mg/12 h	600/100 mg/12 h

AUC: área bajo la curva; F: saquinavir gel blando; I: saquinavir gel duro; NA: no aplicable; ND: sin datos; RTV: retrovirus.
[a]Con RTV como potenciador.
[b]Sólo en Estados Unidos.
Modificada de Recomendaciones de TARV Gesida y PNS; 2007.

2.2. Reacciones adversas e interacciones

Es un fármaco muy bien tolerado. Los efectos adversos suelen ser banales y probablemente secundarios a los fármacos con los que se asocia o a la propia enfermedad. Se han descrito erupciones cutáneas, cefalea, neuropatía periférica (< 4%), diarrea, malestar abdominal, úlceras orales, náuseas, astenia, fiebre, anemia hemolítica y alteración de pruebas hepáticas. La forma CGB produce una mayor incidencia de molestias digestivas, siendo la diarrea (18%) y las náuseas (15%) las más frecuentes.

Aunque débil, el saquinavir es un inhibidor de la CYP3A4, por lo que puede potenciar la acción de fármacos como terfenadina, astemizol, cisaprida, tiazolam, derivados ergotamínicos, etc. (tablas 69-6 y 69-7). La rifampicina y la rifabutina disminuyen la concentración plasmática del saquinavir en un 80%, por lo que se desaconseja su administración simultánea. Otros fármacos que inducen la CYP3A4 también reducen sus concentraciones, como la rifabutina (40%), el fenobarbital, la fenitoína, la dexametasona, la carbamazepina, etc. Los fármacos que inhiben la CYP3A4 (imidazólicos, terfenadina, astemizol, cisaprida, bloqueantes de los canales de calcio, clindamicina, dapsona, cinina, triazolam, midazolam, etc.), por el contrario, pueden aumentar sus niveles, por lo que se deberá controlar. La ranitidina y el zumo de pomelo aumentan los niveles de saquinavir sin que sea preciso ajustar la dosis.

La asociación con otros IP como ritonavir, indinavir y nelfinavir logran aumentar el área bajo la curva del saquinavir, siendo éste un mecanismo eficaz (en especial en el caso de ritonavir) para lograr aumentar las concentraciones plasmáticas de saquinavir disminuyendo el número de dosis y de tomas.

2.3. Dosificación

La formulación CGD se administraba a dosis de 600 mg/8 h con alimentos (tabla 69-8). La formulación CGB apareció a la dosis de 1.200 mg/8 h, lo que dificultó su generalización por el número de cápsulas a ingerir. En la actualidad se fomentan las potenciaciones del saquinavir con ritonavir que permiten mejorar la eficacia y posología. Las dosis de 1.000/100 (1.000 mg saquinavir CGD con 100 mg de ritonavir) cada 12 h parece imponerse y se hacen intentos con 1.600/100 en dosis única diaria.

3. Ritonavir

Es un peptidomimético (fig. 69-4) que inhibe las proteinasas del VIH-1 y VIH-2, y tiene una selectividad 10 veces mayor por la proteinasa del VIH-1 que por la del VIH-2 y unas 500 veces mayor por las proteinasas de estos virus que por las proteinasas aspárticas humanas, lo que le confiere una potencia antivírica elevada con un índice terapéutico muy alto. La aparición de fármacos mejor tolerados y más potentes ha relegado su empleo, en los últimos años, a la potenciación de otros antirretrovirales como se explica más adelante.

Su biodisponibilidad oral es alta (80%) y aumenta cuando se administra con alimentos (tabla 69-8). Se une a proteínas plasmáticas en el 99%. Alcanza una concentración más elevada en hígado, suprarrenales, páncreas, riñón y tiroides, con una buena difusión al tejido linfoide. Atraviesa mal la BHE y existen pocos datos sobre la difusión placentaria o la excreción en la leche materna. Se metaboliza en el hígado a través del sistema del citocromo P450, eliminándose en un 90% por el sistema hepatobiliar y sólo en un 10% por vía renal.

Las reacciones adversas son numerosas, especialmente al comienzo del tratamiento, por lo que se recomienda el escalonamiento de las dosis en las primeras 2 semanas, para reducirlas. Se han descrito molestias gastrointestinales, cefalea, alteraciones del gusto y parestesias periorales. También se han observado elevaciones de transaminasas y triglicéridos. En pacientes hemofílicos se han descrito episodios hemorrágicos espontáneos.

Actúa como un potente inhibidor de la CYP3A4, lo que explica la gran cantidad de interacciones farmacológicas que genera (tablas 69-6 y 69-7) al aumentar las concentraciones de otros sustratos de esta isoenzima, como otros IP, terfenadina, ciclosporina, dapsona, bloqueantes de los canales de calcio, macrólidos, anticonceptivos, lovastatina, midazolam, carbamazepina, etc. Su acción inhibidora es menor sobre CYP2D6 (antidepresivos, antiarrítmicos clase I, antitusígenos, astemizol, β-bloqueantes) o la CYP2C9 (fenitoína, tolbutamida, etc.). Además, paradójicamente, es inductor de alguna isoenzima (CYP1A2) y de la glucuronil transferasa, pudiendo disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos que empleen esas vías (teofilina, etinilestradiol, etc.). Por otra parte, se aconseja evitar la asociación de ritonavir con rifampicina y rifabutina, potentes inductores de la CYP3A4. En el caso de la rifabutina, la contraindicación es absoluta dada la posible aparición de alteraciones oculares graves. También debe evitarse la asociación con ketoconazol y claritromicina. La interacción con metadona puede dar lugar a un cuadro de abstinencia.

Se presenta en forma de cápsulas blandas de 100 mg o en solución oral alcohólica (43% de alcohol), que debe mantenerse a temperaturas de 14-20 °C. Por su mal sabor se aconseja su empleo con alimentos salados, mermeladas o chocolate. Como antirretroviral se aconsejan dosis de 600 mg/12 h (dosis inicial: 300 mg/12 h), o bien 7,5 mL/12 h en el adulto que, como se ha mencionado, se escalonan a lo largo de las primeras 2 semanas hasta alcanzar la dosis plena. En el niño, las dosis son de 350-400 mg/m^2/12 h, aunque hay que tener en cuenta la elevada concentración de alcohol de la solución oral (tabla 69-4).

Si bien podría seguir siendo empleado como componente de un tratamiento combinado a las dosis anteriormente referidas,en la actualidad se usa de forma casi exclusiva a dosis bajas (100-200 mg/12-24 h) para mejorar la biodisponibilidad de otros inhibidores de proteasa («potenciación» de otros IP) despreciando su acción antirretroviral propia. Su efecto inhibidor de la vía metabólica del citocromo P450 permite que pequeñas dosis de ritonavir aumenten las concentraciones de otros inhibidores, lo que, a su vez, permitirá disminuir la dosis de estos inhibidores y ampliar el tiempo entre las tomas (algunos inhibidores, como el lopinavir, lo incorporan directamente en el mismo comprimido).

4. Indinavir

Es un peptidomimético (fig. 69-4) que posee una potente y selectiva acción inhibidora de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. Presenta una selectividad 10 veces mayor por la proteasa del VIH-1 que por la del VIH-2 y un índice terapéutico muy amplio. Ampliamente usado en los primeros años del TARGA, sus inconvenientes farmacocinéticos y efectos indeseables lo han postergado en la actualidad.

Su biodisponibilidad es del 30-60%, y se absorbe de forma rápida en ayunas (tabla 69-8); los alimentos, especialmente los ricos en grasas y de alto contenido proteico, disminuyen su biodisponibilidad de forma significativa. La unión a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, es de un 60%; en menor grado se une a una globulina de fase aguda (glucoproteína ácida α_1) que se encuentra aumentada en más del 50% en los pacientes infectados por VIH. Estudios aislados en pacientes infectados mostraron concentraciones en LCR de un 2-6% de las plasmáticas, superiores a la CI_{95} *in vitro*. Estas concentraciones en LCR, no alcanzadas por otros IP, pueden ser útiles en la afectación neurológica por VIH, si bien las concentraciones terapéuticas en LCR o en tejido cerebral no están bien definidas. Los datos sobre la difusión placentaria y la excreción en leche materna son escasos.

Se metaboliza en un 90% por la isoenzima CYP3A4 presente en los hepatocitos y enterocitos de la pared intestinal, originando metabolitos inactivos que se eliminan por las heces en el 80% y por la orina en un 20%.

Por su limitada hidrosolubilidad tiende a formar cristales y cálculos urinarios, favoreciendo la presencia de alteraciones desde la cristaluria asintomática a la nefrolitiasis franca, pasando por clínicas intermedias con dolor en flancos, y disuria o hematuria. Hasta un 9% de los pacientes puede presentar un cólico nefrítico, pero la correcta hidratación logra que menos del 3-4% deba abandonar el tratamiento por este motivo. No suele acompañarse de disfunción renal, aunque se han descrito insuficiencias renales agudas y nefritis intersticiales. Otros efectos adversos pueden ser la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (10%) y la presencia de náuseas, vómitos, cefalea, astenia, piel seca, alteraciones del gusto, etc. En algún caso se ha descrito la posibilidad de hemorragia espontánea en hemofílicos.

Tiene una capacidad inhibidora sobre la CYP3A4 menor que el ritonavir, pero mayor que otros IP. Los fármacos que inhiben el citocromo son capaces de incrementar su concentración plasmática (imidazoles, macrólidos, cimetidina, IP) mientras que los inductores del mismo (carbamazepina, fenobarbital, rifamicinas, etc.) la pueden disminuir (tablas 69-6 y 69-7).

La dosificación inicial era de 800 mg/8 h en ayunas, aconsejándose desde el inicio una ingestión líquida de agua superior a 1,5 L/día. En menores de 16 años las dosis eran de 250-350 mg/m^2/8 h en suspensión oral (tabla 69-4). La tendencia a la simplificación de tratamientos, buscando dosificaciones más fáciles, ha conducido a su empleo asociado a bajas cantidades de ritonavir, lo que permite administrarlo dos veces al día sin necesidad de estar en ayunas. Así, se emplea la pauta de 800/100 (IND/RITO) cada 12 h de una forma cada vez más generalizada, si bien también se han ensayado las de 800/200 cada 12 h y la de 1.200/100 una vez al día en casos especiales.

5. Nelfinavir

El mesilato de nelfinavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa con una potente acción sobre VIH-1 y VIH-2. En los últimos años, por la aparición de IP más eficaces y fáciles de administrar (precisaba una gran cantidad de comprimidos) ha disminuido su utilización.

Se absorbe bien por vía oral (80%), alcanzando concentraciones máximas a las 2-4 h (tabla 69-8). El área bajo la curva con el estómago vacío alcanza el 27-52% de la observada cuando se administra con alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%. Al igual que otros inhibidores de la proteasa, su metabolismo es esencialmente hepático: en un 52% por CYP3A4 y en menor cuantía por CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, etc. Tiene una acción inhibitoria sobre CYP3A4 que es sensiblemente menor a la que presenta el ritonavir e incluso el indinavir. La mayor parte se elimina por heces, bien en forma de metabolito oxidado (78%), con actividad similar al fármaco origen, o en forma de fármaco inalterado (20%). Sólo el 1-2% se elimina por orina. Su volumen de distribución es de 2-7 L/kg, lo que indica una amplia penetración tisular del fármaco, que se acumula especialmente en el hígado. Los niveles en LCR, detectados en el hombre, son muy bajos. Los datos observacionales disponibles en embarazadas, siempre escasos, hacían de nelfinavir (NFV) uno de los fármacos más empleados en esta situación por su buena tolerancia. Las concentraciones plasmáticas de nerfinavir no se modifican en la embarazada y la penetración transplacentaria es mala. Existen pocos datos sobre su excreción en la leche materna, por haberse demostrado su eliminación por esta vía en animales de experimentación, por lo que se recomienda evitar el tratamiento con nelfinavir durante la lactancia.

Las interacciones observadas derivan, como en otros inhibidores, del metabolismo a través del citocromo P450 (tablas 69-6 y 69-7). Si bien potencialmente puede disminuir los niveles de metadona, en la práctica no se suele necesitar ajustar su dosis cuando se dan juntos. Cuando se administran conjuntamente, nelfinavir es capaz de aumentar el área bajo la curva del saquinavir en un 400% y el de indinavir en un 51%, mientras que el saquinavir aumenta el área bajo la curva del nelfinavir en un 15% y el indinavir en un 83%.

Se trata de un fármaco con muy buena tolerancia. La diarrea, habitualmente leve o moderada y que responde a tratamiento sintomático, es el efecto adverso más frecuente (16%), siguiéndole con menos del 5% náuseas, astenia, cefalea, etc.

Las dosis habituales son de 750 mg/8 h o de 1.250 mg/12 h coincidiendo con comidas. En niños las dosis son de 20-30 mg/kg/8 h (tabla 69-4).

6. Amprenavir/fosamprenavir

El amprenavir es un inhibidor no peptídico (sulfonamida) de la proteasa viral del VIH que muestra una selectividad por esta enzima unas 5.000 veces mayor que la mostrada para las humanas, lo que le confiere un alto índice terapéutico. El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir (figura 69-4) que carece de actividad antiviral por sí mismo. Se hidroliza rápidamente en el epitelio intestinal mediante la fosfatasa alcalina dando lugar al amprenovir, que es lo que se absorbe. Su reciente desarrollo ha desplazado como fármaco al amprenovir mejorando de forma clara sus características farmacológicas, tolerancia y dosificación.

El amprenavir se absorbe rápidamente por vía oral sin que la presencia de alimentos modifique su absorción de una forma significativa (tabla 69-8). Se estima que su biodisponibilidad está cerca del 90%, aunque sus valores absolutos se desconocen. La unión a proteínas plasmáticas es de un 90%, especialmente a la glucoproteína ácida α_1, y tiene un volumen de distribución grande (430 L). En LCR alcanza concentraciones inferiores al 1% de las plasmáticas si bien con dosis repetidas podría alcanzar el 3%. Es uno de los primeros IP que tiene buena penetración en el aparato genital masculino, alcanzando cerca del 20% de la concentración plas-

mática en líquido seminal. Los datos en el embarazo son todavía escasos. Atraviesa la barrera placentaria.

Se metaboliza en hígado fundamentalmente a través de CYP3A4, comportándose simultáneamente como sustrato e inhibidor. Menos del 1% se encuentra en orina sin modificar. Su $t_{1/2}$ de eliminación de 7-10 h permite su administración cada 12 h.

Tiene buena tolerancia y entre sus efectos adversos más frecuentes están los trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarreas, etc.) de intensidad leve o moderada, las erupciones cutáneas y la posible aparición de parestesias bucales o peribucales. Puede provocar hipertrigliceridemia y ocasionalmente elevación de transaminasas y amilasa. Debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a sulfamidas por presentar cierta similitud estructural.

Sus interacciones se derivan de su calidad de sustrato e inhibidor de la CYP3A4 (tablas 69-6 y 69-7). Su poder inhibitorio es mucho menor que el del ritonavir, y similar a indinavir y nelfinavir. Por ello se desaconseja su empleo conjunto con fármacos como rifampicina, rifabutina, anticonceptivos orales, etc.

Las dosis de amprenavir recomendadas eran de 1.200 mg cada 12 h (o 20 mg/kg/12 h en caso de pesar menos de 50 kg), lo que suponía una gran cantidad de comprimidos dado que las cápsulas son de 50 y 150 mg. Existe un formulación oral de 15 mg/mL que contiene propilenglicol y que debe tenerse en cuenta para evitar su uso con otros fármacos que contengan alcohol o con disulfiram. Su potenciación con ritonavir (empleado por su efecto inhibidor de la CYP3A4 para aumentar los niveles de amprenavir) permitía mejorar su dosificación empleando, por ejemplo, 600/100 (amprenavir/ritonavir) cada 12 h. Dosis pediátricas en la tabla 69-4.

En la actualidad el fosamprenavir ha desplazado al amprenavir del formulario (tabla 69-8). También se emplea potenciado con ritonavir a la dosis de 700/100 (fosamprenavir/ritonavir) cada 12 h aunque se ensayan otras dosificaciones, como la de 1.400/200 en una sola toma al día. En caso de insuficiencia hepática seria debería valorarse disminuir las dosis.

7. Lopinavir

Este inhibidor peptidomimético de las proteasas del VIH1 y VIH2; se obtuvo modificando estructuralmente la molécula de ritonavir en un intento de conseguir nuevos IP que pudieran usarse en presencia de resistencias al mismo. El fármaco encontrado no sólo es útil en estas circunstancias sino que además es diez veces más potente que el ritonavir. Su magnífico perfil de resistencias permite rescatar una gran parte de fracasos terapéuticos previos con otros fármacos.

Fue el primer IP presentado en forma de coformulación, incluyendo el ritonavir a dosis bajas en la misma cápsula, como estrategia para incrementar las concentraciones plasmáticas, consecuencia de la potente acción inhibidora del ritonavir sobre el metabolismo del lopinavir. Las concentraciones plasmáticas así obtenidas, son muy superiores a las obtenidas por el lopinavir (LPV) solo, lo que permite mantener niveles valle medios que superan en más de 75 veces la IC_{50}, con lo que se minimiza el impacto de la variabilidad de la absorción y de los intervalos de administración.

Su biodisponibilidad oral se estima alrededor del 70% y disminuye hasta el 30-40% en ayunas, por lo que se aconseja administrarlo con alimentos (tabla 69-8). Su unión a proteínas plasmáticas es del 98%, especialmente a la glucoproteína ácida α_1 pero también a la albúmina.

Se metaboliza, como los restantes miembros del grupo, en el hígado de forma casi mayoritaria por CYP3A4 y en menor grado por CYP2D6. La presencia de ritonavir hace que induzca su propio metabolismo, por lo que el estado de equilibrio sólo se alcanza tras 2 semanas de tratamiento. Se conocen por lo menos 13 metabolitos oxidativos que no contribuyen a la acción antirretroviral. Su semivida de 5-6 h permite su administración cada 12 h. Sólo se pierde un 20% del fármaco de forma inalterada por heces y menos del 3% por orina.

Se tolera bastante bien y los efectos indeseables suelen disminuir con el tiempo. Entre éstos cabe destacar la aparición de diarrea con deposiciones anormales (semilíquidas pero menos de tres veces al día) (20%) y náuseas (12%). A largo plazo se pueden detectar aumento de las concentraciones de colesterol (25%) e hipertrigliceridemia (25%).

Las interacciones se derivan de su capacidad inhibidora sobre la CYP3A4, por lo que deberá prestarse atención a aquellos fármacos que se metabolicen por esta vía (cisaprida, ergotamina, midazolam, etc.) (tablas 69-6 y 69-7). También inhibe la CYP2D6, aunque con menos potencia, por lo que deberán vigilarse también los que usen esta vía metabólica (flecainida, propafenona, etc.). Respecto a las *interacciones con otros antirretrovirales* merece la pena destacar que, asociado con efavirenz, se deben aumentar las dosis de lopinavir sin modificar la de efavirenz, y si se emplea con otros IP (amprenavir, indinavir, saquinavir), deberán disminuirse las dosis de éstos, puesto que la administración simultánea de ritonavir, al que el lopinavir se encuentra asociado, aumentará las concentraciones plasmáticas de los primeros. Con la metadona puede ser necesario un aumento de la dosis para mantener los niveles previos.

Las antiguas cápsulas contenían 133,3 mg de lopinavir y 33,3 mg de ritonavir, recomendándose una dosis de 400/100 (tres cápsulas) cada 12 h con las comidas o su equivalente en solución oral (5 mL/12 h). En el niño, véase la tabla 69-4. A finales del año 2006 se sustituyeron por los nuevos comprimidos (técnica Meltrex®) ,que contienen 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir, que permiten tomar la misma dosis (400/100) con menos pastillas (2 cada 12 h) y con una mejor tolerancia gastrointestinal.

8. Atazanavir

Es un azapéptido que difiere de otros inhibidores peptidomiméticos en su estructura química simétrica C-2 y que posee una acción potente y selectiva frente a la proteasa del VIH. *In vitro* presenta una potencia antiviral superior a la mayoría de los IP y tiene un cociente de inhibición ($CE50/C_{mín}$), sin refuerzo farmacológico, superior a la mayoría.

Tiene una buena biodisponibilidad oral que mejora con la administración de alimentos.Tiene un amplio volumen de distribución y se une a proteínas en un 86% (albúmina y glucoproteína ácida α_1). Aunque las

concentraciones en el LCR y el semen son bajas, superan la CE50. Su asociación a ritonavir permite aumentar 5-7 veces la C_{min} de atazanavir (ATV).

Tiene un metabolismo hepático inhibiendo la CYP3A4, lo que condiciona su perfil de interacciones con otros fármacos. Se elimina por vía biliar recuperándose de forma inalterada o metabolizada en las heces (79%) y un 13% en orina. Tiene una acción inhibitoria sobre la enzima UDPGT *(uridín difosfato glucuronil transferasa)* responsable de la glucuronización de la bilirrubina que justifica las elevaciones de bilirrubina indirecta observadas por un mecanismo similar al síndrome de Gilbert. Es un fármaco bien tolerado, provoca pocos efectos gastrointestinales y ocasionalmente cefalea o mareos. Su principal efecto adverso consiste en la elevación de la bilirrubina indirecta que ocurre en el 25-50% de los pacientes por el mecanismo señalado, de ellos el 6-8% desarrollará ictericia cutánea o escleral.

Los fármacos que aumentan el pH gástrico reducen la solubilidad del ATV y sus concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda evitar los inhibidores de la bomba de protones (tabla 69-7) o la separación de 12 h con los anti H_2. Puesto que el ddI presenta sustancias *buffer* en la cápsula entérica, se aconseja separar las tomas de ambos. El tenofovir disminuye las concentraciones de ATV, por lo que su uso conjunto sólo se admite en caso de potenciar ATV con ritonavir.

En caso de emplear atazanavir sin potenciar, la dosis recomendada es de 400 mg/día en una sola toma en presencia de alimentos (tabla 69-8). Potenciado con ritonavir se aconseja una dosis de 300/100 mg (atazanavir/ritonavir) en una sola toma.

9. Tipranavir

Es un inhibidor no peptídico (dihidropirona sulfonamida), potente y selectivo frente a las proteasas del VIH-1 y VIH-2 con un alto índice terapéutico. Tiene actividad frente a a la mayoría de cepas resistentes a otros IP incluso en presencia de alguna UPAM. Su desarrollo como IP de segunda generación se basa en la necesidad de disponer nuevos fármacos con perfiles de resistencias nuevos que permitan rescatar tratamientos fracasados previamente.

Su biodisponibilidad es baja, pero mejora en presencia de alimentos (tabla 69-8). Tiene una elevada unión a proteínas (> 99,9%), por lo que se precisan concentraciones plasmáticas altas para un adecuado efecto antiviral. En la práctica estas concentraciones se alcanzan usando ritonavir como potenciador. Se metaboliza en hígado a través de CYP3A4, a la que induce. Cuando se asocia a ritonavir se produce una inhibición neta de la enzima que provoca un aumento de la concentración de tipranavir (TPV). Actúa también como sustrato e inductor de la glucoproteína P. Se elimina por heces (82%) de forma predominantemente inalterada.

Como efectos adversos se han descrito principalmente molestias gastrointestinales, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La diarrea suele autolimitarse y el resto de molestias mejoran con la ingesta simultánea de alimentos. Se han observado elevaciones de las transaminasas e hiperlipidemia.

Tiene una interacción galénica con ddI, por lo que se recomienda separar las tomas de ambos al menos 4 h (tabla 69-6). Reduce de forma importante las concentraciones de saquinavir, amprenavir y TMC-125, por lo que no se recomienda asociarlos. Debe separarse unas cuantas horas de los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones. Por último, cabe recordar que asociado a ritonavir tiene un efecto neto inhibidor sobre CYP3A4 que obligará a monitorizar los fármacos que empleen esta vía (tablas 69-6 y 69-7). Además, la necesidad de potenciarlo con dosis más elevadas de ritonavir que otros IP favorece la aparición de interacciones.

Está indicado su uso potenciado con ritonavir a dosis de 500/200 mg (TPV/ritonavir) cada 12 h en presencia de alimentos. Se contraindica en caso de insuficiencia hepática grave.

10. Darunavir (TMC 114)

Es un inhibidor no peptídico de segunda generación con actividad frente a cepas resistentes a otros IP. Su estructura química flexible, formada por bisfurán-sulfonamida, puede adaptarse a la forma cambiante de la proteasa mutada con una afinidad 100 veces mayor que otros IP. No afecta a las proteasas humanas.

Tiene una biodisponibilidad del 37%, que asciende hasta el 87% en presencia de ritonavir y mejora en presencia de alimentos. Se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la glucoproteína ácida $\alpha 1$, en un 95%. Se metaboliza de forma casi exclusiva a través de CYP3A4, sobre la que actúa como inhibidor. Se elimina en heces (79%) y en orina (14%) de forma inalterada (50%) o como metabolitos oxidativos.

Sus principales efectos adversos son náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y astenia. Se pueden observar elevaciones de colesterol, triglicéridos y amilasa.

Se emplea potenciado por ritonavir que logra aumentar más de 14 veces sus concentraciones. Tanto darunavir como ritonavir son inhibidores de CYP3A4, por lo que pueden aumentar la exposición de fármacos que se metabolicen por esta vía y, por el contrario, los fármacos inductores de la enzima aumentarán la eliminación de darunavir. Se desacoseja su asociación a lopinavir y saquinavir.

Las dosis recomendadas son 600/100 mg (darunavir/ritonavir) dos veces al día.

IV. INHIBIDORES DE LA ENTRADA

El proceso de la entrada viral en la célula huésped consta de diferentes etapas. Cada una de ellas puede ser objeto de bloqueo o inhibición y, de hecho, se están ensayando nuevos agentes con esas dianas. La fusión de membranas y la unión a los correceptores celulares son las fases de la entrada para las que se dispone de fármacos ya comercializados o en fase muy avanzada de investigación. Mencionaremos tan sólo los que ya se están usando en la práctica clínica (tabla 69-1).

1. Inhibidores de la fusión

1.1. Enfuvirtida (T-20)

Es un péptido sintético que reproduce una secuencia de 36 aminoácidos de la región HR2 de la glucoproteína transmembrana gp41 del VIH. Al unirse de forma competitiva con la región HR1 del virus, evita que ésta se una a la HR2

viral y, de esta forma, no aparece la estructura de seis hélices necesaria para que se fusionen las membranas celular y viral. Fue aprobado en 2003 para su uso clínico, en combinación con otros antirretrovirales, con los que presenta una actividad aditiva o sinérgica. Mantiene actividad frente a cepas resistentes a las demás familias de fármacos.

Dado su carácter peptídico no se administra por vía oral. Se emplea la vía subcutánea, con la que se obtiene una biodisponibilidad absoluta media del 84%. Tiene un volumen de distribución reducido y se une a proteínas plasmáticas (albúmina y glucoproteína ácida α_1) en un 92%. Por tratarse de un péptido, en el organismo se cataboliza en sus correspondientes aminoácidos que posteriormente son reciclados en el organismo. Tras la administración por vía subcutánea, la $t_{1/2}$ de eliminación es de 3,8 h. Carece de acción sobre enzimas del citocromo P450.

El principal efecto adverso es la frecuente aparición (90%) de reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema, induración, nódulos, etc.) aunque sólo el 11% precisa tratamiento sintomático y es causa de abandono en menos del 5% de los casos. Aunque infrecuentes (< 1%), pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, hipotensión, vómitos, escalofríos, etc.). En los primeros estudios se apreció una mayor incidencia de neumonías en quienes lo usaban aunque no sobrepasaba la esperada en este tipo de pacientes. Carece de interacciones farmacológicas relevantes.

En los pacientes que fracasan con este tratamiento se han detectado resistencias secundarias a mutaciones en los aminoácidos 36-45 de la gp41 del VIH.

Se recomienda su administración a la dosis de 90 mg (1 mL) cada 12 h por vía subcutánea estableciendo rotación de las zonas de inyección. En niños la dosis es de 2 mg/kg dos veces al día.

1.2. Otros inhibidores de la fusión

La **tifuvirtida** (T-1249) es un péptido de 39 aminoácidos sintetizado a partir de secuencias HR2 de los virus VIH-1, VIH-2 y SIV, por lo que tiene también acción sobre VIH-2. Su potencia es superior a la de enfuvirtida, permite su administración una vez al día y una buena tolerancia si bien las reacciones locales en la zona de inyección siguen siendo el principal efecto adverso dado que se administra también por vía subcutánea. Problemas de fabricación están paralizando su comercialización.

Otros , como TRI-1144 y TRI-999, se están ensayando en formulaciones de liberación sostenida, lo que, junto al hecho de presentar mejoras en la potencia, farmacocinética y barrera genética respecto a enfuvirtida, permiten ser optimistas con respecto a su desarrollo y utilidad terapéutica.

2. Antagonistas de los correceptores

En los mecanismos de entrada del virus en la célula, además de la envoltura viral (gp120, gp41) y el receptor CD4, intervienen una serie de correceptores o quimocinas celulares de las que CCR5 y CXCR4 son las principales. Los virus que tienen tropismo por CCR5 se denominan cepas R5, cepas X4 si lo tienen por CXCR4 y cepas duales si por ambas.

En la actualidad existen fármacos que impiden la unión del VIH a estos receptores. Su diana, por tanto, es un receptor celular y no una proteína o enzima viral, por lo que probablemente sea más difícil generar resistencias. Por otra parte, este hecho confiere una ventaja farmacodinámica al no precisar la entrada en la célula.

A lo largo de la infección por el VIH pueden predominar cepas con uno u otro tropismo y por ello puede necesitarse averiguar qué tipos de cepas existen. Este análisis requiere laboratorios avanzados y, hoy en día, supone una de las principales dificultades para usar correctamente estos fármacos.

Los antagonistas de CCR5 son los más desarrollados y están a punto de ser comercializados, por lo que serán descritos a continuación. También existen antagonistas de CXCR4 pero en fases más tempranas de desarrollo.

El **maraviroc** es un inhibidor selectivo del receptor CCR5, de estructura derivada de la imidazopiridina. No posee actividad frente a otros correceptores, canales iónicos ni enzimas humanas. Bloquea la unión entre la envoltura viral y el CCR5, impidiendo que las cepas R5 se introduzcan en las células. No elimina los correceptores de la superficie celular ni provoca cambios intracelulares. Es activo frente a cepas multirresistentes a otras familias de antivirales.

No inhibe ni induce el citocromo P450, por lo que no afecta al metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, es sustrato de dicho sistema enzimático, por lo que los fármacos inhibidores del mismo aumentarán su concentración y los inductores la disminuirán. Aunque su dosificación todavía se discute, los mejores resultados parecen obtenerse con 300 mg/12 h por vía oral. En caso de asociarlo a inductores de CYP3A4 (efavirenz, nevirapina, rifampicina, etc.) se aumentará a 600 mg/12 h y si se asocia a fármacos inhibidores (IP salvo tipranavir, ketoconazol, etc.) se disminuirá a 150 mg/12 h.

Se tolera muy bien, y sus efectos adversos más descritos son: astenia, cefalea, mareos, náuseas, rinitis y sobre todo hipotensión ortostática.

El **vicriviroc** es también es un inhibidor potente de los virus R5 que en la actualidad se encuentra en fase de ensayos clínicos.

V. OTROS ANTIRRETROVIRALES

El desarrollo de los conocimientos sobre el ciclo vírico del VIH ha permitido identificar nuevos puntos susceptibles de ser bloqueados y, por tanto, diseñar nuevos agentes que lleven a cabo estas acciones. Continuamente aparecen nuevos fármacos capaces de inhibir, al menos *in vitro*, la replicación del virus. Es indudable que en el futuro la acción, probablemente combinada, de estos nuevos fármacos constituya la base terapéutica de la infección, pero todavía se dispone de pocos datos sobre muchos de ellos que en la actualidad se encuentran sólo en fases muy tempranas de investigación clínica. De forma escueta se mencionan los que están en fase más avanzada y algunos de los más prometedores.

1. Inhibidores de la integrasa

La doble cadena de ADN vírico, formado en el citoplasma celular por acción de la TI vírica, se transporta al núcleo donde se integra en el

genoma de la célula con la ayuda de la integrasa vírica, que es la única proteína necesaria para esta integración (fig. 69-1). De entre los fármacos capaces de inhibir esta fase viral, algunos se encuentran ya en fases avanzadas de ensayos clínicos.

El **raltegravir** se encuentra cercano a su comercialización y, de hecho, se está empleando en pacientes con pocas opciones terapéuticas por múltiples fracasos previos. Es activo a concentraciones nanomolares; se metaboliza por glucuronidación, por lo que no interacciona con fármacos metabolizados en el sistema del citocromo P450. Sólo atazanavir, por su capacidad inhibidora de la glucuronidación, puede aumentar sus niveles. Tiene muy buena tolerancia sin efectos adversos valorables en los ensayos clínicos en que ha participado. Se administra por vía oral a unas dosis inicialmente recomendadas de 400 mg/12 h.

El **elvitegravir** es otro miembro de esta familia. Se encuentra en fases más tempranas de desarrollo. Se metaboliza a través de CYP3A4, por lo que se esperan interacciones con otros antirretrovirales. Puede ser potenciado con ritonavir, consiguiendo una administración por vía oral de una toma al día.

2. Inhibidores de la maduración

Actúan bloqueando la última etapa del ciclo viral. Su principal agente es el **bevirimat,** un derivado del ácido betulínico que actúa sobre la poliproteína precursora viral antes de ser escindida por la proteasa. Cabe esperar una gran sinergia con los IP impidiendo la formación de partículas virales maduras.

3. Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

Su inhibición puede alterar la composición de los desoxinucleótidos que influyen en la síntesis del ADN provírico. En este sentido, ya existen datos sobre la utilidad clínica de la hidroxiurea asociada a otros fármacos y han comenzado a estudiarse otros agentes como el didox y el trimidox.

La **hidroxiurea** es un citostático (v. cap. 59) que ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento antirretroviral combinado con otros fármacos (nunca en monoterapia). Su acción beneficiosa se debe a diversos mecanismos. En primer lugar, bloquea la enzima celular ribonucleótido reductasa provocando una disminución intracelular de desoxinucleótidos-TP que favorece la acción de alguno de los análogos nucleósidos (especialmente de la ddI). Pero, además, bloquea la división celular durante la fase G1-S', estimula la apoptosis de las células infectadas por VIH y, por último, reduce la activación inmune que presentan los linfocitos CD4 y CD8 como consecuencia de la infección por virus.

Se ha empleado a dosis de 500 mg/12 h, asociado siempre a otros antirretrovirales en combinación que incluya ddI. Debe tenerse precaución especial con la posible mielotoxicidad de la hidroxiurea que puede limitar el incremento de CD4 o, incluso en algunos casos, provocar su descenso, por lo que no se recomendará en pacientes con CD4 muy bajos. Su uso en la actualidad es muy limitado.

4. Agentes con acción de base inmunológica

La **interleucina 2 (IL-2)** o **aldesleucina** se estudia en el capítulo 59. Al inducir la proliferación tanto de CD4 como de CD8 y NK, aumenta la actividad citolítica y favorece la secreción de diversas linfocinas «proinflamatorias» (IL-10, INF-γ, etc.), entre otras funciones. Su capacidad de expandir el *pool* periférico de linfocitos, facilitando la respuesta inmunocelular, motivó su valoración terapéutica en la infección por VIH.

Por su carácter proteico no puede ser administrada por vía oral. Ensayada inicialmente por vía intravenosa, actualmente se prefiere la administración subcutánea que mantiene concentraciones elevadas con menos efectos secundarios, conservando el mismo nivel de eficacia. Administrada junto a TARGA consigue un aumento significativamente superior de la repoblación celular. La respuesta es dependiente de la dosis, por lo que se han buscado dosis eficaces que compensen los posibles efectos adversos. Su semivida de eliminación es de 3 h aproximadamente. La dosis estándar admitida es de 7,5 millones de unidades cada 12 h, en ciclos de 5 días que se repiten cada 2 meses, con un mínimo de tres ciclos.

Véanse sus propiedades farmacológicas en el capítulo 59.

BIBLIOGRAFÍA

Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection. Drugs. 2005;65:633-59.

Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current satatus and future directions. AIDS. 2002;16(Suppl 1): 5-37.

Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. Clin Pharmacokinet. 1999;32:289-304.

Bergensen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV infection. Impact of antiretroviral therapy. Drugs. 2006;66:1971-87.

Bruno R, Regazzi MB, Ciappina, et al. Comparison of the plasma pharmacokinetics of lamivudina during twice and once daily administration in patients with HIV. Clin Pharmacokinet. 2001;40:595-700.

Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet. 2000; 356:1423-30.

Casado JL, Moreno S, Hertogs K, et al. Plasma drug levels, genotypic resistance and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. AIDS. 2002;16:47-52.

Castagna A, Biswas P, Beretta, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors Drugs. 2005;65:879-904.

Cheer SM, Goa KL. Stavudine once daily. Drugs. 2002;62:2667-74.

Clerici M, Clivio A, Shearer GM. Resistance to HIV infection: the genes are only part of the solution. Trends Microbiol. 1997;5:2-4.

Croom KF, Keam SJ. Tipranavir. A ritonavir-boosted protease inhibitor. Drugs. 2005;65:1669-77.

Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. Drugs. 2003;63:2755-66.

Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Triple combination tablet. Drugs. 2006;66:1501-12.

Gatell JM, Mensa J, Zamora L, editores. Didanosina (ddI) y estavudina (d4T). Presente y futuro. Barcelona: Editorial Antares (serie antimicrobianos); 1996.

Grinsztejn B, Nguyen B, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir /MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. Lancet. 2007;369:1261-9.

Guardiola JM, Soriano V, editores. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. 9.ª edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2006.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. JAMA. 2006;296:827-43.

Heath KV, Montaner JS, Bondy G, et al. Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. Curr Drug Targets. 2003;4:13-22.

Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis. 2002;34: 1137-42.

Hoetelmans RMW, Burger DM, Meenhorst, Beijnen H. Pharmacokinetic individualisation of zidovudine therapy. Clin Pharmacokinet. 1996; 30:314-27.
Hurts M, Faulds D. Lopinavir. Drugs. 2000;60:1371-9.
Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate. Clinical pharmacology and pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2004;43: 595-612.
Kewn S, Hoggard PG, Sales SD, et al. Development of enzymatic assays for quantification of intracellular lamivudine and carbovir triphosphate levels in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46: 135-43.
Langtry HD, Palmer KJ, Benfield P. Zidovudine. PharmacoEconomics. 1993;3:309-37.
Lea AP, Faulds D. Stavudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical potential in HIV infection. Drugs. 1996;51:846-64.
Lea AP, Faulds D. Ritonavir. Drugs. 1996;52:541-6.
Lemberg DA, Palasanthiran P, Goode M, Ziegler JB. Tolerabilities of antiretrovirals in paediatric HIV infection. Drug Safety. 2002;25: 973-91.
Marzolini C, Telenti A, Decosted LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS. 2001;15:71-5.
Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Didanosine enteric-coated capsule. Current role in patients with HIV-1 infection. Drugs. 2007;67:1441-62.
Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. HIV Med. 2001;2:105-13.
Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/Ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2006;66:1275-99.
Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. N Engl J Med. 1998;338:853-60.
Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plaan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:32-53.
Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med. 2001;344:984-96.
Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir. A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs. 2003;63:1299-324.
Rainey PM. HIV drug interaction: the good, the bad and the other. Ther Drug Monit. 2002;24:26-31.
Reeves JD, Piefer AJ. Emerging drug targets for antiretroviral therapy. Drugs. 2005;65:1747-66.
Sabbatani S, Cesari R. Cost assessment of antiretroviral drugs used in the treatment of patients with HIV infection. Focus on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Drug Invest. 2002;22:253-62.
Swainston T, Scott LJ. Atazanavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2005;65:2309-36.
Tambussi G, Ghezzi S, Onza S, et al. Efficacy of low-dose intermittent subcutaneous interleukin-2 (IL-2) in antiviral drug-experienced human immunodeficiency virus-infected persons with detectable viral load: a controlled study of 3 IL-2 regimens with antiviral drug therapy. J Infect Dis. 2001;183:1467-84.
Torre D, Tambini R. Antirretroviral drug resistanse testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. HIV Clin Trials. 2002;3:1-8.
Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Drug-class-widw resistance to antirretrovirals in HIV-infected patients therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. Antiviral Ther. 2006;11:553-60.
Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. JAIDS. 2004;37(Suppl 1):36-43.
Wilkin A, Feinberg J. New targets in antirretroviral therapy 2006. Curr Opin HIV AIDS. 2006;1:437-41.
http://www.hivpharmacology.com/. optimising tdm in hiv clinical care

70 Fármacos antiparasitarios: protozoos y helmintos

J. Flórez

Las enfermedades parasitarias continúan siendo un problema sanitario en todo el mundo. En los países poco desarrollados lo son porque constituyen grandes focos de infección y de diseminación a otras naciones; en los países desarrollados, porque, junto al declive de ciertas parasitosis (p. ej., la malaria), aumentan con más fuerza otras que anteriormente tenían poca presencia: la giardiasis, la amebiasis y la criptosporidiasis aumentan en la población homosexual masculina; la neumocistosis, la criptosporidiasis y otras parasitosis no protozoarias afectan a los pacientes con inmunodeficiencia adquirida. Además, el incremento del movimiento turístico e inmigratorio acelera el intercambio y aumenta la probabilidad de contagio.

La terapia antiparasitaria, que en épocas precedentes formaba parte casi exclusiva de la denominada medicina tropical, se utiliza con mayor frecuencia y debe ser mejor conocida y valorada. En el presente capítulo se aborda la farmacología de todos los fármacos antiparasitarios: la primera parte (secciones I a XI) está dedicada a las enfermedades producidas por protozoos, y la segunda (XII a XIV) a las producidas por helmintos. Pero es preciso destacar que muy pocos de los fármacos descritos en este capítulo están comercializados en España (v. Apéndices), si bien pueden ser solicitados a la sección de «medicamentos extranjeros» de la Dirección General de Sanidad.

I. PROTOZOOS

En cuanto a las infecciones producidas por protozoos, las cuatro clases de protozoos tienen agentes patógenos para la especie humana; en la tabla 70-1 se indican los principales protozoos patógenos. La clase *Sarcodina* provoca la enfermedad amebiana, la *Mastigophora* (flagelados) causa giardiasis (lambliasis), leishmaniasis, dientamebiasis, tricomoniasis y tripanosomiasis; la *Ciliophora* (ciliados) produce balantidiasis y los *Sporozoa* originan malaria, toxoplasmosis, neumocistosis y coccidiosis (isosporiasis y criptosporidiasis).

A. AMEBIASIS

1. Clasificación y selección de amebicidas

Algunos amebicidas actúan sobre las amebas que se encuentran en la luz intestinal, otros lo hacen sobre las que parasitan la pared intestinal u otros órganos, y algunos actúan en varios sitios simultáneamente. Amebicidas en la luz intestinal o de contacto son el **yodoquinol** (diyodohidroxiquinoleína), el **diloxánido** y el antibiótico **paromomicina.**

Amebicidas tisulares: la **emetina** y su análogo **deshidroemetina,** y la **cloroquina.**

Amebicidas intestinales y tisulares: el **metronidazol.** Otros nitroimidazoles de semivida más prolongada son: **tinidazol, ornidazol** y **secnidazol.**

La selección de amebicidas se realiza basándose en los siguientes criterios (tabla 70-2):

a) La *amebiasis crónica,* no disentérica y asintomática, propia del portador de quistes, debe tratarse con un amebicida de la luz intestinal. El diloxánido puede ser el fármaco de elección, aunque su uso se encuentra aún restringido; el yodoquinol es recomendado por algunos autores siempre que

Tabla 70-1. Principales protozoos patógenos en la especie humana

Clase	Género	Especie
Sarcodina	*Entamoeba*	*histolytica*
	Naegleria	*fowleri*
	Acanthamoeba	*culbertsoni*
		castellani
		astronyxis
		poliphaga
Mastigophora (flagelados)	*Leishmania*	*donovani*
		tropica
		braziliensis
		mexicana
	Dientamoeba	*fragilis*
	Trypanosoma	*gambiense*
		rhodesiense
		cruzi
	Giardia	*lamblia*
	Trichomonas	*vaginalis*
Ciliophora (ciliados)	*Balantidium*	*coli*
Sporozoa	*Plasmodium*	*vivax*
		malariae
		falciparum
		ovale
	Toxoplasma	*gondii*
	Pneumocystis	*carinii*
	Isospora	*hominis*
		belli
	Cryptosporidium	

Tabla 70-2. Pautas y dosificación del tratamiento de las amebiasis

	Forma clínica	Antiamebiásico	Adultos	Niños
1.	**Asintomática**			
	De elección	Yodoquinol	650 mg, 3/día, 20 días	30-40 mg/kg/día en 3 dosis, 20 días
	Alternativas	Diloxánido	500 mg, 3/día, 10 días	20 mg/kg/día en 3 dosis, 10 días
		Paromomicina	25-30 mg/kg/día en 3 dosis, 7 días	25-30 mg/kg/día en 3 dosis, 7 días
2.	**Intestinal, ligera o moderada**			
	De elección	Metronidazol	750 mg, 3/día, 10 días	35-50 mg/kg/día en 3 dosis, 10 días
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	Alternativa	Paromomicina	Como en 1	Como en 1
3.	**Intestinal, grave**			
	De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	Alternativas	Deshidroemetina	1-1,5 mg/kg/día, IM (máximo, 90 mg/día) hasta 5 días	1-1,5 mg/kg/día, IM (máximo, 90 mg/día) en 2 dosis, hasta 5 días
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
		O emetina	1 mg/kg/día, IM (máximo, 60 mg/día) hasta 5 días	1 mg/kg/día, IM (máximo, 60 mg/día) en 2 dosis, hasta 5 días
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
4.	**Abscesos hepáticos**			
	De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	Alternativas	Deshidroemetina	Como en 3	Como en 3
		Seguida de:		
		Cloroquina	600 mg/día, 2 días, seguidos de 300 mg/día, 2-3 semanas	10 mg/kg/día (máximo, 300 mg/día), 2-3 semanas
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
		O emetina	Como en 3	Como en 3
		Seguida de:		
		Cloroquina	Como antes	Como antes
		Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1

se guarden estrictamente las indicaciones de dosis; puede ser útil la paromomicina.

b) En la *amebiasis intestinal*, el parásito se encuentra en la luz, en la superficie de la mucosa y en el interior de la pared intestinal; por ello es de elección el metronidazol, capaz de penetrar en la pared, seguido del yodoquinol. Si la enfermedad es grave, el metronidazol puede ser sustituido por la emetina o la deshidroemetina junto con yodoquinol.

c) Los *abscesos hepáticos* se tratan con metronidazol, siendo conveniente administrar también un amebicida de la luz (yodoquinol o diloxánido) para eliminar la fuente primaria. Si es necesario, se sustituye el metronidazol por emetina o deshidroemetina o por cloroquina.

Las tetraciclinas no son amebicidas pero, al modificar la flora necesaria para la supervivencia de las amebas, pueden resultar útiles en las amebiasis intestinales.

2. 8-Hidroxiquinolinas

El **yodoquinol** o diyodohidroxiquina es un derivado de las 8-hidroxiquinolinas (fig. 70-1), activo exclusivamente sobre amebas localizadas en la luz intestinal. Tiene cierta acción también sobre *Dientamoeba fragilis* y *Balantidium coli*. El **clioquinol** se utiliza sólo como antifúngico en formas tópicas.

El yodoquinol se absorbe en escasa cantidad, aunque a dosis altas lo hace en grado suficiente como para provocar efectos tóxicos. Menos del 10% de una dosis oral se recoge en orina, en forma metabolizada.

Las reacciones adversas pueden manifestarse en forma de náuseas, molestias abdominales, prurito anal, erupción dérmica, tumefacción del tiroides; puede originar reacciones alérgicas en pacientes sensibles al yodo. Pero la reacción más grave es la neuropatía mieloóptica subaguda, producida por el yodoquinol y, sobre todo, por el clioquinol (yodoclorohidroxicina); en el caso del yodoquinol aparece cuando se administran dosis superiores a las recomendadas en el tratamiento de la amebiasis. Se producen dolor muscular, debilidad, disestesias de las piernas, alteraciones en la marcha y, en ocasiones, atrofia óptica y ceguera. Estos síntomas no son siempre totalmente reversibles cuando se suspende el tratamiento; los niños al parecer son más susceptibles.

La dosificación se indica en la tabla 70-2. Si hace falta un nuevo tratamiento, hay que dejar transcurrir un intervalo de 2-3 semanas.

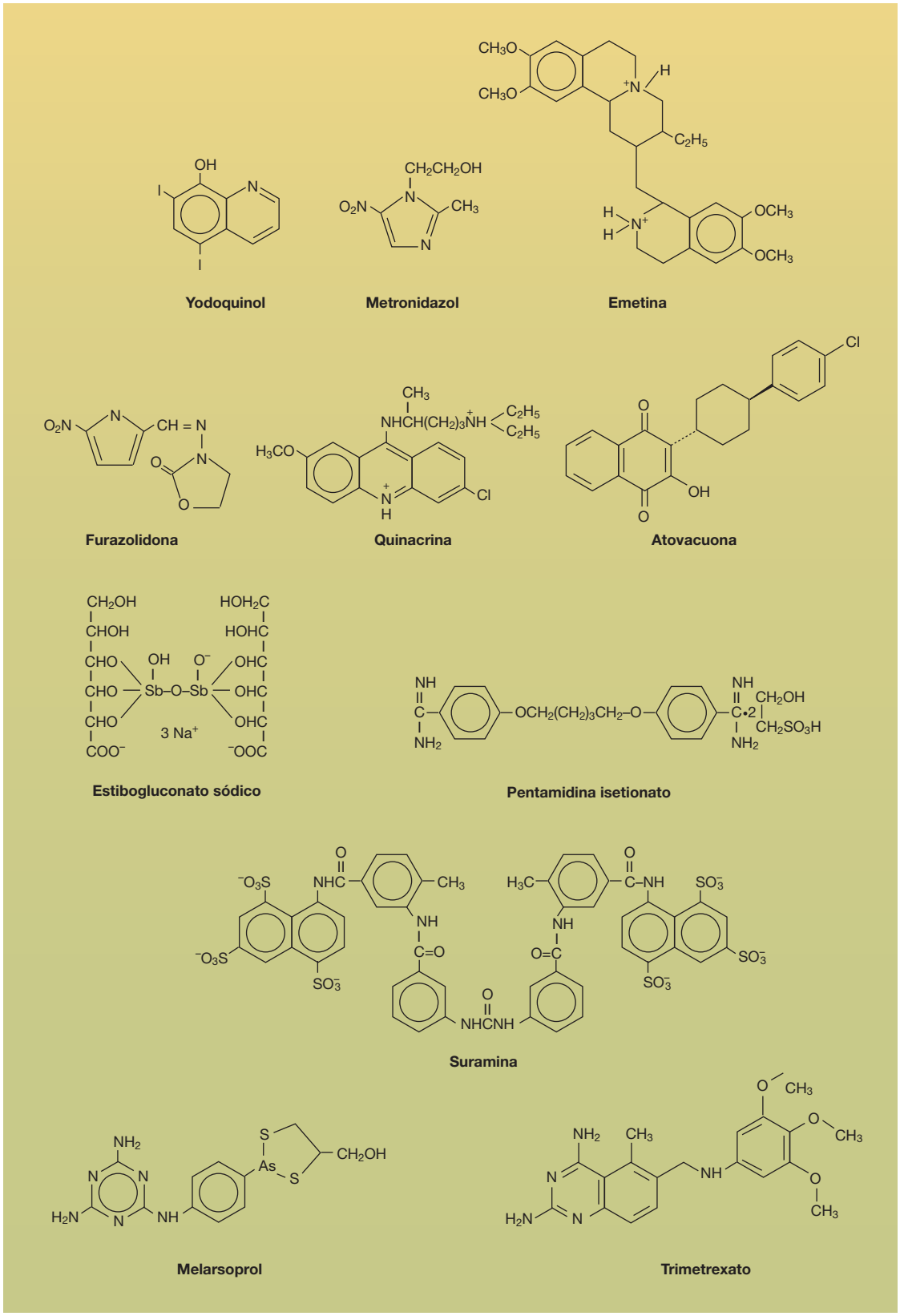


Figura 70-1. Estructura de fármacos antiprotozoarios.

3. Diloxánido-furoato

Es un derivado de la serie de dicloroacetamidas (fig. 70-1); el éster furoato es más activo que el compuesto original, probablemente porque alcanza concentraciones mayores en el intestino. Es útil en los portadores asintomáticos o en las amebiasis intestinales ligeras, pero no lo es en las amebiasis intestinales de mayor entidad en las que están pasando merozoitos, ni en la disentería aguda en la que se debe emplear metronidazol o yodoquinol, ni en las amebiasis extraintestinales.

Se absorbe con rapidez en el tubo intestinal; el éster sufre hidrólisis en el propio intestino. El $t_{máx}$ es de 1 h y la $t_{1/2}$ de unas 6 h; se metaboliza en su mayor parte como glucurónido, que se elimina por la orina.

Puede producir molestias gastrointestinales, desde flatulencia hasta náuseas y vómitos y, en algunos casos, prurito y urticaria.

La dosis en adultos es de 500 mg, tres veces al día durante 10 días y en niños, 20 mg/kg/día. Puede repetirse el tratamiento si no ha sido eficaz en una primera serie.

4. Metronidazol

Es un derivado de la serie de nitroimidazoles que posee un amplio espectro de acción, no sólo como antiparasitario sino como antimicrobiano (fig. 70-1).

4.1. Actividad antiinfecciosa

a) Protozoos. Es amebicida frente a *Entamoeba histolytica* tanto intestinal como extraintestinal; no obstante, como se absorbe con rapidez en el intestino en caso de amebiasis tisular debe emplearse otro amebicida de la luz intestinal para conseguir la erradicación completa. Es también fármaco de elección frente a *Trichomonas vaginalis,* tanto en mujeres como en hombres, ya que resulta activo en el semen, la orina y en otros focos, como próstata, vesículas seminales, epidídimo y vagina. Es útil también frente a *Giardia lamblia,* sustituyendo en muchos casos a la quinacrina, y se está ensayando en las balantidiasis.

b) Bacterias. Destaca su actividad frente a anaerobios: especies *Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium* (incluido *C. difficile*), *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* y *Helicobacter (H. pylori);* es parcialmente activo frente a *Actinomyces,* y activo frente a *Campylobacter fetus* y *Gardnerella vaginalis.*

4.2. Mecanismo de acción

La selectividad por los microorganismos que crecen en condiciones anaerobias se debe a que sólo en estas circunstancias el grupo 5'-nitro sufre reducción, mediante aceptación de electrones donados por las ferredoxinas o similares, propias de dichos organismos. Lo mismo ocurre en células hipóxicas de mamífero en las que los donantes son las flavoproteínas. La fuente endógena de electrones puede ser el NADPH o radicales sulfuro. La forma reducida de los nitroimidazoles provoca modificaciones en la estructura helicoidal de ácido desoxirribonucleico (ADN), con rotura de sus hebras y pérdida de función.

4.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe muy bien, con un $t_{máx}$ de 1-2 h; las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son proporcionales a las dosis, de forma que 250, 500 y 2.000 mg producen niveles de 6, 12 y 40 µg/mL, respectivamente; por vía rectal la absorción es más variable (50-70%). Por vía intravenosa los niveles son también proporcionales a las dosis; si se utiliza el sistema convencional de administrar una dosis de saturación de 15 mg/kg, seguida de 7,5 mg/kg cada 6 h, las concentraciones máximas y mínimas medias son de unos 25 y 18 µg/kg, respectivamente. En la fase de eliminación, las concentraciones obtenidas por vía intravenosa y oral son iguales cuando las dosis son equivalentes.

Se distribuye por todo el organismo, alcanzándose concentraciones bactericidas en las secreciones, líquido seminal, saliva, líquido de empiema, absceso hepático, tejidos pélvicos (p. ej., miometrio), hueso y bilis. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE), incluidos los abscesos cerebrales, la placentaria y se encuentra en la leche. Se elimina en un 80% por metabolismo, siendo activos algunos de sus metabolitos; la $t_{1/2}$ normal es de 8 h, pero en pacientes con insuficiencia hepática aumenta, por lo que es necesario reducir la dosis. Como los metabolitos activos se eliminan por orina, también puede ser necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal.

4.4. Reacciones adversas

En general no revisten gravedad y su incidencia es baja, pero son muy variadas. Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección intravenosa.

Las reacciones más graves son de carácter neurológico: parestesias y cosquilleos en alguna extremidad, incoordinación, ataxia, convulsiones; si aparecen, debe suspenderse la administración.

En ocasiones puede producir neutropenia y reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol. Aunque el producto o sus metabolitos son mutágenos *in vitro* y carcinógenos en algunas especies, no se ha demostrado teratogenia ni carcinogénesis en la especie humana. Se recomienda, sin embargo, no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones. Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales. Produce reacción del tipo disulfiram si se consume alcohol (v. cap. 33). El metabolismo del metronidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático de oxidasas y es inhibido por la cimetidina.

4.5. Aplicaciones terapéuticas

a) Protozoos

Amebiasis: la dosis de adulto es de 750 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-10 días; en los niños 35-50 mg/kg/día en tres tomas (v. tabla 70-2).

Giardiasis: en adultos, 250-500 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-7 días, o 2 g/día en una sola dosis durante 3 días; en niños, 5 mg/kg/día en tres tomas.

Tricomoniasis: la dosis ha de ser individualizada para asegurar un buen cumplimiento y minimizar la reinfección. Tanto en mujeres como en varones puede hacerse tratamiento de un día: 2 g en una sola dosis (si es tolerada) por vía oral o en 2 dosis de 1 g; pueden preferirse tratamientos de 7 días: 250 mg, tres veces al día.

Balantidiasis: 750 mg, tres veces al día durante 5-10 días en adultos, y 35-50 mg/kg/día en niños.

b) Bacterias

Las infecciones bacterianas por *anaerobios* que mejor responden al metronidazol son las abdominales y pélvicas, los abscesos cerebrales, las osteomielitis, las artritis sépticas y las endocarditis; en cambio, es menos eficaz en las infecciones anaerobias del sistema respiratorio inferior (absceso pulmonar y neumonía por aspiración), quizá porque haya también aerobios. Téngase en cuenta que en muchos focos puede haber infecciones mixtas de aerobios y anaerobios. Es de elección en la endocarditis por *Bacteroides* resistentes a penicilina. Se emplea también en la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a cirugía electiva de colon y ginecológica (v. tabla 60-9).

En las infecciones bacterianas por anaerobios se recomienda inicialmente la vía intravenosa si su gravedad lo justifica; la infusión ha de ser lenta. En los adultos se administra una dosis de saturación de 15 mg/kg inyectada en 1 h seguida de dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg inyectada en 1 h, cada 6-8 h (máximo, 4 g/día). La duración completa del tratamiento suele ser de 7-14 días, aunque en casos de infección ósea, articular o endocárdica puede ser superior. Por vía oral, la dosis en las infecciones por anaerobios es de 7,5 mg/kg cada 6 h.

Vaginosis bacterianas: 500 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días.

Colitis seudomembranosa por *C. difficile:* 500 mg por vía oral, tres veces al día durante 7-15 días, o 250 mg cuatro veces al día durante 10 días, pero es preferible la vancomicina (v. cap. 64).

Erradicación de H. pylori en la úlcera péptica (v. cap. 44).

4.6. Otros nitroimidazoles

Comprenden el **tinidazol,** el **ornidazol** y el **secnidazol** que, al poseer semividas más prolongadas, pueden ser más cómodos de utilizar a gran escala. Se está ensayando su eficacia en las *amebiasis.* El **benznidazol** puede ser útil en la *enfermedad de Chagas.*

5. Paromomicina

Es un antibiótico aminoglucósido que muestra actividad frente a *E. histolytica* en la luz intestinal, así como en infecciones por *Cestodes.*

Al igual que los demás aminoglucósidos, se absorbe muy pobremente en el tubo intestinal, si bien en caso de inflamación o ulceración puede hacerlo y producir la característica toxicidad sistémica del grupo.

Por vía oral puede provocar molestias gastrointestinales de diverso tipo y, en ocasiones, erupciones, cefalea, vértigo, vómitos y nefropatía.

Se ha convertido en el fármaco de elección para tratar la colonización intestinal de *E. histolytica,* a la dosis de 25-35 mg/kg/día. Se emplea como alternativa del yodoquinol en la amebiasis asintomática o como alternativa del metronidazol en la amebiasis intestinal moderada, a las dosis indicadas en la tabla 70-2. Puede repetirse después de un intervalo de 2 semanas.

6. Emetina y deshidroemetina

Son sales de un alcaloide de ipeca con actividad amebicida frente a trofozoitos de *E. histolytica,* pero no frente a quistes; por ello son eficaces en las formas tisulares de amebiasis y en las amebiasis intestinales graves. Sin embargo, han sido sustituidas en gran parte por el metronidazol, ya que es igualmente eficaz y más inocuo (fig. 70-1).

Las emetinas inhiben el alargamiento de cadenas de oligopéptidos y la síntesis de proteínas en células eucariotas. Se administran por vía intramuscular o subcutánea, pero no por vía intravenosa debido a su toxicidad. Se concentran en hígado, riñón, bazo y pulmón.

Sus reacciones adversas son frecuentes; las más graves son las cardiovasculares: dolor precordial, disnea, taquicardia, hipotensión, ritmo de galope, cambios electrocardiográficos, dilatación cardíaca con insuficiencia cardíaca y muerte; la deshidroemetina es ligeramente menos cardiotóxica.

Pueden producir náuseas, vómitos y diarrea, cefaleas, debilidad muscular, rigidez, dolor en el sitio de inyección y reacciones urticariales.

La dosificación está señalada en la tabla 70-2.

B. BALANTIDIASIS

Está producida por *Balantidium coli,* que infecta el íleon terminal y el ciego. La incidencia es escasa y con frecuencia cursa de modo asintomático: a veces aparecen diarrea y dolor abdominal. En los casos graves, el cuadro es de curso disentérico. El tratamiento se realiza con **tetraciclina** (v. cap. 64) y, como alternativas, el **yodoquinol** y el **metronidazol**.

C. COCCIDIOSIS

1. Criptosporidiasis

Cryptosporidium produce generalmente un cuadro benigno en niños con diarrea de 2-4 semanas de duración y un cuadro gripal en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, en los inmunodeprimidos (sobre todo en pacientes con sida) la diarrea puede ser crónica y grave, de carácter colérico, con debilidad, fiebre, anorexia y dolores cólicos.

En las criptosporidiasis intestinales de los niños se recomienda la **nitazoxanida** que también es útil en las giardiasis. En los inmunodeprimidos se utiliza también la **espiramicina** en combinación con la **azitromicina;** el control de la diarrea

incoercible puede responder sintomáticamente a la octreótida (v. cap. 49).

1.1. Nitazoxanida

Es la N-(nitrotiazolil)salicilamida. Muestra un amplio espectro de actividad frente a diversos parásitos intestinales, tanto protozoos (criptosporidiasis, giardiasis, amebiasis, blastocistos, ciclosporas, isosporas) como helmintos *(Trichuris, Ascaris, Enterobius)*. Altera el metabolismo anaerobio de los parásitos por afectar mecanismos de transferencia de electrones.

Se absorbe por vía oral, pero se hidroliza rápidamente y se convierte en su metabolito activo, la tizoxanida, que posteriormente se glucuroniza. La tizoxanida se une a proteínas plasmáticas en más del 99% y se elimina por orina y bilis, tanto en forma activa como en forma de glucurónido.

La dosis en niños de 1 a 4 años es de 100 mg cada 12 h durante 3 días; en niños de 4 a 11 años 200 mg cada 12 durante 3 días. En adultos se recomienda 500 mg cada 12 h.

Puede producir ligero dolor abdominal, diarrea y vómitos y cefalea. La orina presenta color verdoso.

2. Isosporiasis

Isospora belli produce una infección febril subaguda con cefalea, anorexia, diarrea y molestias gastrointestinales, que suele resolverse sin tratamiento específico en 1-4 semanas. Si la infección es persistente se puede ensayar la furazolidona o el cotrimoxazol.

D. DIENTAMEBIASIS

Está provocada por *Dientamoeba fragilis*. Puede producir un cuadro crónico de intensidad moderada, con diarreas persistentes. La identificación del trofozoo es difícil a menos que las heces se examinen de inmediato o sean preservadas de modo adecuado para su ulterior análisis. Son eficaces la tetraciclina y el yodoquinol.

E. GIARDIASIS

Producida por *Giardia lamblia,* es el flagelado más común del tracto gastrointestinal; se transmite por contacto con agua o superficies contaminadas. Produce por sí misma abundante patología intestinal, a la que se suma a menudo intolerancia a la lactosa.

Los fármacos de elección son la quinacrina o atebrina y, si ésta no es tolerada por producir náuseas y vómitos, el metronidazol (v. dosis en el apartado I, A, 4.5, a). Puede emplearse también el tinidazol, cuya larga semivida permite administrar dosis únicas de 1,5-2 g/día. En los niños ha mostrado también clara eficacia la furazolidona en tratamientos de 7-10 días. En los casos más rebeldes es posible asociar quinacrina y metronidazol.

1. Quinacrina (atebrina)

Es un derivado acridínico (v. fig. 70-1) que fue muy utilizado en el tratamiento de la malaria y de algunas helmintiasis, pero su uso actual queda restringido al tratamiento de las giardiasis, sobre todo en adultos, ya que los niños la toleran mal. Se intercala en las hebras de ADN.

Se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todos los tejidos y se elimina lentamente, por lo que se acumula con facilidad. Es excretada en la orina, donde persiste aun 2 meses después de haber suspendido el tratamiento.

Produce con frecuencia náuseas y vómitos. En administración prolongada tiñe la piel de amarillo, color que también aparece en la orina. Puede producir mareos y cefaleas.

A dosis altas ha llegado a generar psicosis. Está contraindicada en pacientes con psoriasis porque la exacerba y no se debe administrar a mujeres embarazadas por el riesgo de provocar teratogenia. Puede provocar también anemia aplásica, dermatitis exfoliativa, liquen plano atípico, necrosis hepática y efectos oculares similares a los de la cloroquina.

La dosis es de 100 mg, tres veces al día después de las comidas durante 7 días.

2. Furazolidona

Pertenece al grupo de los nitrofuranos (v. cap. 65). Su espectro abarca *G. lamblia* y bacterias entéricas grampositivas y gramnegativas: estafilococos, enterococos, *Salmonella, Shigella* y *E. coli*. Por ello se emplea en las giardiasis (sobre todo en niños que toleran peor el metronidazol o la quinacrina) y en las infecciones por *E. coli* (diarreas del viajero; v. cap. 43).

Suele ser bien tolerada; en ocasiones produce náuseas y vómitos, erupción morbidiforme con prurito, anemia hemolítica en personas con déficit de G-6-PD y agranulocitosis.

Es inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO), por lo que puede originar las reacciones propias de estos compuestos, y provoca también reacciones de tipo disulfiram si hay alcohol.

La dosis para adultos en las giardiasis y enteritis bacterianas es de 100 mg, cuatro veces al día durante 7 días, y para niños, 5 mg/kg/día en cuatro dosis.

F. LEISHMANIASIS

1. Características principales

Es una enfermedad con diversas formas según la especie de *Leishmania* responsable y los órganos afectados: visceral o kala-azar *(L. donovani),* mucocutánea *(L. braziliensis)* y cutánea *(L. tropica, braziliensis, mexicana)*. Algunas de estas

formas evolucionan gravemente si no son tratadas y pueden ser fatales.

La enfermedad es preferentemente tropical y subtropical, y es transmitida por picaduras de insectos hembras *Phlebotomus* a partir de reservorios constituidos por roedores y pequeños mamíferos. El parásito se encuentra en dos formas: extracelular, flagelado o promastigote libre, que vive en el tubo digestivo y la saliva del insecto, e intracelular o amastigote que se halla en células del sistema reticuloendotelial y en los fagolisosomas de los macrófagos del mamífero que lo aloja. La eficacia de la terapia farmacológica dista de ser completa.

Los fármacos utilizados son:

a) Compuestos de antimonio pentavalente: **estibogluconato sódico** y **antimoniato de meglumina** son los fármacos de elección para formas del Mediterráneo, India, China y Brasil; en cambio, la forma de África oriental es relativamente resistente.

b) Diamidinas: **pentamidina** e **hidroxistilbamidina;** son alternativas en caso de que fallen las anteriores.

c) **Miltefosina.**

d) Otros: **anfotericina B, rifampicina, cotrimoxazol, paromomicina, metronidazol** e **interferón γ;** son fármacos alternativos que se describen en otros capítulos o apartados.

2. Antimoniales pentavalentes

Son el **estibogluconato sódico** y el **antimoniato de meglumina** (v. fig. 70-1).

El estibogluconato es el fármaco de elección en la leishmaniasis visceral (kala-azar) y en las formas cutáneas y mucocutáneas de las leishmaniasis mediterránea, india, china y brasileña; la forma de África oriental es bastante resistente. El antimoniato de meglumina es el fármaco de elección en las infecciones cutáneas y mucocutáneas, pero resulta menos eficaz en las viscerales. Posiblemente, su acción en las formas intracelulares se deba a la conversión previa en antimonial trivalente ya que no son eficaces *in vitro,* mientras que pueden actuar directamente en las variantes flageladas.

Los antimoniales reaccionan ávidamente con grupos SH, por lo que se piensa que su acción letal se debe a la inhibición de enzimas. Parecen interferir el sistema redox tripanotriona, induciendo un rápido escape de tripanotriona y glutatión de las células, lo que reduce el potencial de reducción por parte de los tioles.

No se absorben en el tubo digestivo. Se eliminan con rapidez por el riñón, en su mayor parte de forma activa.

A pesar de ser menos tóxicos que los antimoniales trivalentes, continúan produciendo reacciones graves. Destacan la toxicidad cardiovascular, con anomalías en el electrocardiograma y bradicardia, vasodilatación y *shock,* y los trastornos renales y hepáticos. Reacciones más leves son náuseas, vómitos, erupciones, cefalea, disnea, dolor abdominal y dolores articulares y musculares.

El estibogluconato sódico se emplea en las leishmaniasis a la dosis de 10 mg/kg/día, por vía intramuscular o intravenosa, durante 6 a 10 días; para la forma cutánea puede repetirse el tratamiento. En las formas viscerales puede incrementarse a 15-20 mg/kg/día durante 20-30 días.

El antimoniato de meglumina se administra por vía intramuscular, 60 mg/kg/día durante 10-12 días; se debe descansar 15 días entre dos series.

3. Pentamidina

3.1. Actividad antiparasitaria

Es una diamidina (v. fig. 70-1) de espectro relativamente amplio por cuanto es eficaz frente a varias infecciones por protozoos: leishmaniasis, tripanosomiasis y neumocistosis. En las leishmaniasis puede usarse en las formas viscerales (p. ej., kala-azar del Sudán) si los antimoniales fracasan. En las tripanosomiasis, la pentamidina es el fármaco de elección en la fase temprana de enfermedad del sueño causada por *T. gambiense,* cuando todavía no hay afectación del sistema nervioso central (SNC); en la causada por *T. rhodesiense* es de segunda elección, cuando ha fallado la suramina (v. más adelante); no es eficaz en la producida por *T. cruzi* (forma sudamericana y enfermedad de Chagas). Finalmente, en las neumonías por *Pneumocystis carinii* es una buena alternativa en caso de que falle el cotrimoxazol.

El mecanismo de su acción puede consistir en la combinación e interacción con el ADN, inhibiendo la replicación del quinetoplasto del protozoo, o bien en la inhibición de la captación o la función de poliaminas.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy mal por vía oral, por lo que hay que administrarla por vía intravenosa o intramuscular o, si se trata de una infección neumónica (relativamente frecuente en el sida), por inhalación. Es rápidamente aclarada del plasma por su afinidad por las proteínas tisulares, presentando un V_d de 3,3 L/kg; se acumula en hígado, riñón, glándulas suprarrenales y bazo; sin embargo, el paso al tejido pulmonar es más lento y errático, razón por la cual la concentración en dicho tejido tarda en alcanzar un nivel terapéutico y es más asequible por vía inhalatoria. Cuando se dan cursos repetidos de dosis, las concentraciones tisulares se incrementan con más rapidez y la semivida de eliminación aumenta desde 6-9 h tras la primera dosis hasta 50 h o más después de varias dosis. La acumulación en los tejidos es muy prolongada y puede ser la causa de su valor terapéutico en las tripanosomiasis; terminado el tratamiento, se prolonga durante muchos días la excreción por orina. En 24 h sólo se elimina por orina el 2% del fármaco sin modificar.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son: hipotensión, hipoglucemia con su cortejo sintomático por activación de las células β del páncreas,

que puede ir seguida de diabetes mellitus, vómitos, discrasias sanguíneas, lesión renal, alteraciones gastrointestinales y dolor en el sitio de inyección. Más raras son el *shock,* la hipocalcemia, la lesión hepática, las erupciones y la cardiotoxicidad en forma de alteraciones del intervalo QT, bradicardia y *torsades de pointes*. Muy infrecuentes son las reacciones de tipo Herxheimer, la pancreatitis aguda y la hiperpotasemia.

La inhalación de pentamidina puede provocar irritación bronquial, tos y broncoespasmo.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En las *leishamniasis* viscerales (kala-azar), 4 mg/kg/día, tres veces a la semana durante 5-25 semanas según la gravedad. En la cutánea, 4 mg/kg a la semana o cada 2 semanas hasta completar cinco dosis.

En la *tripanosomiasis gambiense,* 4 mg/kg/día durante 10 días, y en la *rhodesiense,* 4 mg/kg en dosis única cada 3-6 meses, con las limitaciones señaladas en el apartado 3.1.

En la neumonía por *P. carinii,* 4 mg/kg en infusión intravenosa lenta o por vía intramuscular durante 14-21 días; la mejoría se aprecia al cabo de 5-7 días. Por vía inhalatoria puede presentar ventajas, particularmente en pacientes con sida: 600 mg disueltos en 6 mL de solución salina, en nebulizaciones diarias de 20 min durante 21 días. Con fines profilácticos se recomienda en estos enfermos una nebulización al mes de 300 mg.

4. Hidroxistilbamidina

Es otra diamidina de segunda elección en el tratamiento de las *leishmaniasis,* al igual que la pentamidina; además, muestra actividad fungostática frente a *Blastomyces dermatitidis*. Se administra por vía intravenosa en infusión de 2-3 h cada día, a la dosis de 225 mg en 200 mL de suero. Puede producir anorexia, malestar, náuseas, hipotensión, erupciones y toxicidad hepática.

5. Miltefosina

Es un análogo de la alquilfosfocilina con alta eficacia en la leishmaniasis, tanto visceral como cutánea. Actúa tanto en la fase de promastigoto como en la de amastigoto del parásito. La especie más sensible es *L. donovani* y la menos sensible *L. major*.

La miltefosina, a diferencia de los demás productos, se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de eliminación de 6-8 días. La dosis es de 100 mg/kg/día en niños.

Produce vómitos y diarrea frecuentemente (hasta en el 60%), y ligeros aumentos de transaminasas y de creatinina séricas. Está contraindicada en mujeres embarazadas.

G. NEUMOCISTOSIS

Está producida por el esporozoo *P. carinii,* que en general no ocasiona infección a menos que se encuentre alterada la respuesta inmunológica por otra enfermedad, por fármacos o por malnutrición. En su primera fase, los síntomas son generalizados con tos, disnea con o sin taquipnea, palidez, molestias torácicas, cianosis en la región perioral e hipoxemia. Posteriormente se establece la neumonía intersticial de células plasmáticas con infiltración pulmonar; si no se trata, la mortalidad alcanza el 50%.

El fármaco de elección es el **cotrimoxazol,** pero algunos enfermos inmunodeficientes, sobre todo con sida, presentan excesivas reacciones adversas a este fármaco, por lo que es mejor utilizar pentamidina, según las pautas descritas en el apartado F, 3.4.

1. Atovacuona

Es una hidroxinaftoquinona que posee actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *P. carinii, Plasmodia* y *Toxoplasma gondii*. En las infecciones por *P. carinii* de los pacientes inmunodeprimidos, su utilización está restringida a quienes no toleran el cotrimoxazol o la pentamidina. En cuanto a los pacientes con malaria, véase más adelante.

Como análogo inhibidor de la ubiquinona, interfiere de forma selectiva los procesos de transporte electrónico en las mitocondrias. En la malaria actúa sobre el complejo bc1 de las mitocondrias, inhibiendo así el transporte y colapsando el potencial de membrana.

Se absorbe por vía oral de forma lenta y errática, mejorando en ambiente de comida grasa. Produce dos picos de concentraciones plasmáticas, el primero entre 1 y 8 h, y el segundo entre 1 y 4 días después de la administración, lo que indica la existencia de circulación enterohepática. Se une a proteínas al 99% y se elimina más del 90% sin modificar por las heces.

Puede producir erupciones, diarrea, vómitos, fiebre y cefalea. En infecciones por *P. carinii,* la dosis en el adulto es de 750 mg por vía oral, tres veces al día durante 21 días, y en niños de 40 mg/kg una vez al día.

2. Trimetrexato

Es un antimetabolito que posee analogía con el ácido fólico y provoca la muerte celular al inhibir competitivamente a la dihidrofólico reductasa (v. cap. 59, apartado II, A). *In vitro* es 1.500 veces más potente que la trimetoprima (v. cap. 65) como inhibidor de esta enzima de *P. carinii*. Para evitar sus efectos antifolínicos en las células humanas se administra en asociación con la **leucovorina.**

Por vía intravenosa se une a proteínas plasmáticas en un 97%; es parcialmente desmetilado y conjugado en el hígado, y algunos de sus metabolitos pueden contribuir a la acción tóxica. Se excreta por orina en un 10-20% y su semivida de eliminación es de 11 h en pacientes con sida y del 10-20% en pacientes con cáncer. La semivida aumenta en caso de insuficiencia renal.

Sus reacciones adversas más frecuentes son las hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis, anemia), digestivas (náuseas, vómitos, diarrea), cutáneas (erupciones) y neurológicas (confusión). La dosis en adultos es de 45 mg/m^2/24 h en infusión intravenosa durante 60-90 min, junto con leucovorina 20 g/m^2/6 h en infusión intravenosa de 5 a 10 min. El ciclo es de 21 días. Durante el tratamiento se deben suspender la azidovudina y otros productos mielosupresores. En caso de intoxicación hemática, debe modificarse el tratamiento de ambos productos.

H. TOXOPLASMOSIS

Se debe al protozoo intracelular *T. gondii*. A veces cursa de modo asintomático y otras con síntomas generalizados (retinocoroiditis, linfadenopatías, fiebre, erupciones maculares palmares y plantares, cuadros de tipo mononucleosis y meningoencefalitis). La enfermedad se manifiesta más agresivamente en pacientes inmunodeprimidos.

Se transmite por vía intrauterina al feto, ocasionando la toxoplasmosis congénita que puede afectar a varios órganos.

El tratamiento de elección consiste en una **sulfamida** (trisulfapirimidinas o sulfadiazina) en combinación con la **pirimetamina** (v. apartado XI, C, 1); en cambio, la combinación de sulfametoxazol con trimetoprima (cotrimoxazol) es ineficaz. La dosis inicial de pirimetamina es de 50-100 mg/día durante 1-3 días, seguida de 25 mg/día durante 3-4 semanas, junto con 2-6 g/día de alguna trisulfapirimidina divididos en 4-6 dosis al día; si se emplea la sulfadiazina, se administra una dosis inicial de 2-4 g, seguida de 1 g cada 4-6 h. En niños, 2 mg/kg/día de pirimetamina (máximo, 25 mg/día) durante 2-3 días, seguida de 1 mg/kg/día durante 4 semanas; las trisulfapirimidinas se dan a la dosis de 100-200 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis. En niños menores de 1 año, se administra la pirimetamina sola.

En caso de contraindicación de esta combinación, se puede usar la **espiramicina,** la cual se emplea también en la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo porque se concentra en la placenta y evita la transmisión al feto. Si hay complicaciones oculares, se añaden clindamicina y esteroides corticales.

I. TRICOMONIASIS

Trichomonas vaginalis es la responsable de esta enfermedad transmitida en general por contacto sexual y que afecta tanto a mujeres como a hombres. La infección suele ser recurrente, lo que indica la existencia de focos de tricomonas que pueden estar alojados en la vagina y en sitios extravaginales: uretra masculina y femenina, glándulas y conductos periuretrales y recto. Originan vaginitis, uretritis y prostatovesiculitis.

El fármaco de elección es el **metronidazol** (v. dosis en el apartado A, 4.5). Localmente se puede usar el antiséptico **yodopovidona** (v. cap. 65).

J. TRIPANOSOMIASIS

1. Características principales

La *tripanosomiasis africana* o enfermedad del sueño está producida por la picadura de moscas tse-tsé infectadas por dos subtipos de *Trypanosoma brucei: T. gambiense* y *T. rhodesiense*. Inicialmente la enfermedad tiene localización hemolinfática; en esta etapa los fármacos útiles son la **pentamidina** para la tripanosomiasis rodesiana y la **suramina** para la forma gambiana. Posteriormente, la enfermedad afecta al SNC; el fármaco de elección es el **melarsoprol** y, como alternativa, la **eflornitina.** La pentamidina se ha descrito en el apartado F, 3.

La *tripanosomiasis sudamericana* o enfermedad de Chagas es transmitida por contaminación fecal de *T. cruzi;* su curso es crónico con múltiples manifestaciones orgánicas, entre las que destacan la miocardiopatía y la meningoencefalitis. La terapia es difícil porque los fármacos tienen una pobre relación riesgo/eficacia: la **primaquina** puede ser eficaz sólo en tripanosomas extracelulares (sanguíneos); el **nifurtimox** actúa sobre protozoos extracelulares e intracelulares; el **benznidazol,** análogo del metronidazol, es bastante tóxico.

2. Suramina

2.1. Actividad antiparasitaria

Es el fármaco de elección en la etapa hemolinfática de la *tripanosomiasis* rodesiana y una buena alternativa a la pentamidina en la etapa precoz de la gambiense. La actividad tripanosomicida se debe a su penetración en los protozoos y a la consiguiente inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo energético; llega a producir la lisis de los tripanosomas. Además, la suramina destruye las filarias adultas de la *oncocercosis* (v. fig. 70-1).

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe bien por vía oral. Presenta una fuerte unión a las proteínas plasmáticas, de las que se disocia muy lentamente para pasar a los tejidos; de ahí que persista en el plasma mucho tiempo. No atraviesa la BHE. Se elimina lentamente, sobre todo por el riñón, donde se acumula.

2.3. Reacciones adversas

Son numerosas y algunas, graves: debe hacerse inicialmente una prueba con 100-200 mg para analizar el grado de tolerancia. Puede originar un cuadro agudo con náuseas, vómitos, *shock* y pérdida de conciencia (0,3%); posteriormente puede desarrollar prurito, urticaria, erupciones dérmicas y dermatitis exfoliativa, alteraciones neurológicas en forma de parestesias e hiperestesias palmares y plantares y

fotofobia; puede ocasionar proteinuria, hematuria y cilindruria de origen renal, y rara vez discrasias sanguíneas y anemia hemolítica.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En las formas de tripanosomiasis antes señaladas, se administra a la dosis de 10-15 mg/kg en los días 1, 3, 7, 14 y 21 para adultos, y a la dosis de 20 mg/kg en los mismos días para niños. Puede emplearse como profiláctico, aunque para este fin es preferible la pentamidina. En la oncocercosis se administra una dosis única de 1 g a la semana durante 5-6 semanas; es conveniente administrar una dosis inicial de prueba de 100 mg, para probar la tolerancia.

3. Melarsoprol

3.1. Actividad antiparasitaria

Es un arsenical trivalente (v. fig. 70-1), derivado del dimercaprol, de igual eficacia y menor toxicidad que otros arsenicales utilizados anteriormente (melarseno y triparsamida).

Es el fármaco de elección en la etapa encefalítica de las tripanosomiasis rodesiana y gambiense. Como arsenical, tiene gran capacidad para reaccionar con grupos SH de las proteínas, por lo que inactiva diversas enzimas; una de éstas, la piruvato cinasa, es particularmente sensible al melarsoprol, sobre todo la de origen protozoario.

Además, el fármaco penetra con mayor facilidad en el parásito que en las células humanas; dentro de éstas se oxida en formas pentavalentes que se eliminan con rapidez. Por todo ello es mayor la sensibilidad de la célula del parásito que la del organismo en que se aloja.

3.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe irregularmente por vía oral, por lo que se administra por vía parenteral; atraviesa la BHE en grado suficiente para actuar en el SNC. Se elimina con rapidez por el riñón.

3.3. Reacciones adversas

El melarsoprol es muy tóxico, pudiendo provocar una encefalopatía reactiva a los pocos días de iniciado el tratamiento, que puede ser fatal o recuperarse espontáneamente; otras veces, la encefalopatía es de carácter hemorrágico. Puede ocasionar reacción de Herxheimer tras la primera dosis. Otras veces provoca dolor abdominal, vómitos, hipotensión, albuminuria, neuropatías periféricas, artralgia, angioedema y erupciones.

Puede producir anemia hemolítica en enfermos con déficit de G-6-PD. Algunas de las reacciones de carácter alérgico son controlables con corticoides. Puede ocasionar lesión miocárdica e hipertensión.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En la fase encefálica de las tripanosomiasis se administra en infusión intravenosa lenta; si la situación es buena, la dosis es de 3,6 mg/kg/día durante 3-4 días; se repite la serie una semana después e incluso se puede administrar una tercera. Si la situación es muy mala, se inicia con 2 a 4 dosis de 250-500 mg en días alternos.

4. Nifurtimox

Es un derivado nitrofurano (v. fig. 70-1), de elección en la fase aguda de la tripanosomiasis sudamericana o enfermedad de Chagas. Actúa tanto sobre las formas extracelulares como intracelulares de *T. cruzi*. Parece que provoca la producción de derivados tóxicos del oxígeno: peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y superóxidos; la escasez de enzimas neutralizadoras de estos radicales en estos tripanosomas los hacen especialmente sensibles a la acción tóxica del fármaco.

Se absorbe bien por vía oral, difunde con rapidez a los tejidos y se metaboliza abundantemente, eliminándose los metabolitos por riñón.

Son particularmente frecuentes la intolerancia digestiva en forma de anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal; puede aparecer un cuadro neurológico con cefalea, excitación, vértigos, mialgia, insomnio, neuritis y psicosis. Puede suprimir reacciones inmunológicas de mediación celular.

Es eficaz en la fase aguda de la enfermedad de Chagas, algo menos en la crónica e ineficaz para resolver las lesiones irreversibles de los órganos.

En niños de hasta 15 años, la dosis es de 25 mg/kg/día en 4 tomas durante 15 días, seguido de 15 mg/kg/día durante 75 días; en fase crónica, el tratamiento ha de durar 120 días. En adultos se empieza con 5-7 mg/kg/día durante 15 días y se va aumentando con intervalos bisemanales en 2 mg/kg/día hasta alcanzar los 15-17 mg/kg/día, que se mantienen hasta un total de 120 días.

5. Eflornitina

Es una inhibidora irreversible de la ornitina descarboxilasa, enzima que cataliza el primer paso limitante de la velocidad de síntesis de poliaminas, necesarias para la división y diferenciación de las células. Tiene cierta acción antitumoral, pero destaca, sobre todo, por su actividad citostática frente al tripanosoma *T. gambiense;* en cambio es muy poco eficaz frente a *T. rhodesiense*. Son incapaces de dividirse y de sintetizar las glucoproteínas de la superficie celular con que se defienden de los anticuerpos del organismo.

Por vía oral, la biodisponibilidad es del 54%, alcanzándose niveles máximos hacia las 2 h. La semivida de eliminación es de unas 3 h. Se distribuye bien por todo el organismo sin unirse a proteínas plasmáticas y pasa muy bien la BHE. El 80% es aclarado el riñón sin modificar.

Es bastante tóxica. Produce con frecuencia anemia, diarrea y leucopenia (entre el 30 y el 40%). Puede producir convulsiones, trombocitopenia, alopecia, vómitos, mareo, fiebre y anorexia. En cursos prolongados de tratamiento puede producir pérdida de audición.

Se administra a la dosis de 100 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h durante 14 días; en niños hay que aumentar la dosis. La vía oral es bastante menos eficaz.

II. PROTOZOOS: MALARIA

A. PRINCIPIOS GENERALES

1. Ciclo biológico y formas del parásito

A escala mundial, la malaria o el paludismo continúa siendo la enfermedad infecciosa más frecuente en términos de morbimortalidad. Está causada por cuatro especies de *Plasmodium: P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*. Aunque todos provocan la enfermedad, *P. falciparum* es el más agresivo si no está bien tratado y es el que desarrolla mayor número de resistencias a los fármacos, resistencia que se ha ido extendiendo por todo el mundo.

La malaria suele ser transmitida por picadura del mosquito hembra *Anopheles,* aunque también puede hacerse por transfusión o inoculación involuntaria de sangre (drogadictos).

El mosquito inyecta los *esporozoitos* localizados en sus glándulas salivales, los cuales pasan a la circulación y se albergan en las células hepáticas, donde se desarrollan como *esquizontes tisulares* primarios (formas exoeritrocíticas primarias), hasta que maduran en *merozoitos tisulares,* proceso que dura 8-21 días según la especie y es asintomático. Esta multiplicación asexuada se denomina esquizogonia. Los merozoitos pasan a la circulación, invaden los hematíes y se desarrollan en *trofozoitos* o *esquizontes sanguíneos,* comenzando así el ciclo eritrocítico de la esquizogonia, que termina cuando el hematíe infectado se rompe y libera los parásitos que infectan nuevas células.

En las infecciones con *P. vivax* y *P. ovale* existen formas hepáticas silentes o *hipnozoitos* que son liberados a la sangre de vez en cuando, originando así recaídas.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoitos se desarrollan en gametocitos, formas sexuadas del parásito que son captadas por el mosquito mediante picadura, cerrándose así el ciclo.

2. Fármacos antimaláricos. Clasificación

De acuerdo con su eficacia frente a las diversas etapas por las que transcurre el ciclo vital del plasmodio, que se resumen en la tabla 70-3, los antimaláricos se pueden clasificar del siguiente modo.

2.1. Cura clínica

Los fármacos curan el ataque clínico de malaria porque eliminan las formas asexuadas del parásito, ya que se comportan como *esquizontocidas sanguíneos:* la **cloroquina** y sus congéneres **hidroxicloroquina** y **amodiaquina,** la **quinina,** la **pirimetamina,** las combinaciones **pirimetamina/sulfadoxina** y **pirimetamina/dapsona,** el **proguanilo,** la **mefloquina,** la **halofontrina** y la **artemisinina** y sus derivados **artesunato, artemotil, dihidroartemisina** y **arteméter.** *P. falciparum* puede desarrollar resistencia a la cloroquina, en cuyo caso se recurre a la **quinina** o a derivados de la **artemisinina,** o el **proguanilo** en asociación con **atovacuona.**

2.2. Cura radical

Pretende suprimir tanto las formas asexuadas sanguíneas como tisulares. En el caso de la *malaria falciparum* y *malariae* basta con un esquizontocida sanguíneo, ya que las formas exoeritrocíticas terminan por desaparecer, pero en la *vivax* y *ovale* la eliminación de hipnozoitos requiere la administración de un *esquizontocida tisular:* la **primaquina;** la **pirimetamina** puede ser útil en caso de *P. vivax*.

Tabla 70-3. Acciones específicas de los antimaláricos

Fármaco	Esporozoito	Etapa tisular		Etapa eritrocítica	
		Esquizonte tisular (merozoito)	Hipnozoito	Esquizonte sanguíneo (trofozoito)	Gametocito
Clase I					
Cloroquina	–	–	–	+	±
Mefloquina	–	–	–	+	
Quinina, quinidina	–	–	–	+	–
Pirimetamina + sulfadoxina	–	(+)	–	+	±
Tetraciclinas	–	–	–	±	–
Arteméter + lumefantrina	–			+	+
Artesunato + mefloquina	–			+	+
Clase 2					
Atovacuona + proguanilo	–	(+)	–	+	–
Clase 3					
Primaquina	–	+	+	–	+

2.3. Profilaxis clínica

Se lleva a cabo con los mismos fármacos señalados en el apartado 2.1, siempre que se administren antes, durante y después de un posible contacto.

2.4. Profilaxis causal

Se emplean los *esquizontocidas tisulares* que actúan sobre las formas primarias hepáticas; de este modo se evita la posterior invasión en los hematíes y la transmisión ulterior a los mosquitos. Se emplean el **proguanilo** y la **pirimetamina.**

2.5. Gametocitocidas

Destruyen las formas sexuadas eritrocíticas. Tienen esta actividad la **primaquina,** sobre todo frente a *P. falciparum,* y la **cloroquina** y la **quinina** frente a *P. vivax* y *P. malariae.*

3. Sensibilidad y resistencias

Los parásitos muestran todo un espectro de susceptibilidad a los fármacos antimaláricos. La resistencia puede ser específica de especie, de cepa, o adquirida. La adquirida es la más importante porque significa el fracaso del tratamiento a pesar seguirlo con toda fidelidad.

En algunos casos se han determinado las mutaciones en los genes que parecen ser las responsables de la aparición de resistencias. En el caso del *P. falciparum,* por ejemplo, se ha asociado la mutación del gen *pfcrt* (transportador) con la resistencia a cloroquina, del *pfmdr1* (transportador) con la cloroquina, mefloquina, quinina y dihidroartemisinina, del *dhps* (dihidrofólico sintetasa) con la sulfadoxina, del *dhfr* (dihidrofólico reductasa) con la pirimetamina y del *cytb* (citocromo b) con la atovacuona.

B. DERIVADOS QUINOLÍNICOS

1. Cloroquina

Es una 4-aminoquinolina (v. fig. 70-2) que, además de tener poderosa actividad antimalárica, posee cierta actividad antiamebiásica (v. apartado A, 1) y presenta actividad antiinflamatoria utilizable en la artritis reumatoide (hidroxicloroquina; v. cap. 23).

1.1. Actividad antimalárica

Su acción se centra sobre las formas eritrocíticas de todas las especies de *Plasmodium;* por esta razón, en principio, es el prototipo de los esquizontocidas sanguíneos y constituye el fármaco de elección en el tratamiento de un ataque clínico, en el que controla con rapidez la sintomatología; también es gametocida de *P. vivax* (v. tabla 70-3). La cloroquina presenta, sin embargo, importantes limitaciones. La primera es la aparición creciente de cepas resistentes de *P. falciparum,* resistencia que se va extendiendo a muchos países de Sudamérica, Asia y África. En segundo lugar, la cloroquina no ataca las formas exoeritrocíticas, particularmente importantes en caso de *P. vivax* y *P. ovale,* por lo que no previene sus recaídas, lo que obliga a añadir primaquina si se quiere hacer una cura radical de estas dos formas.

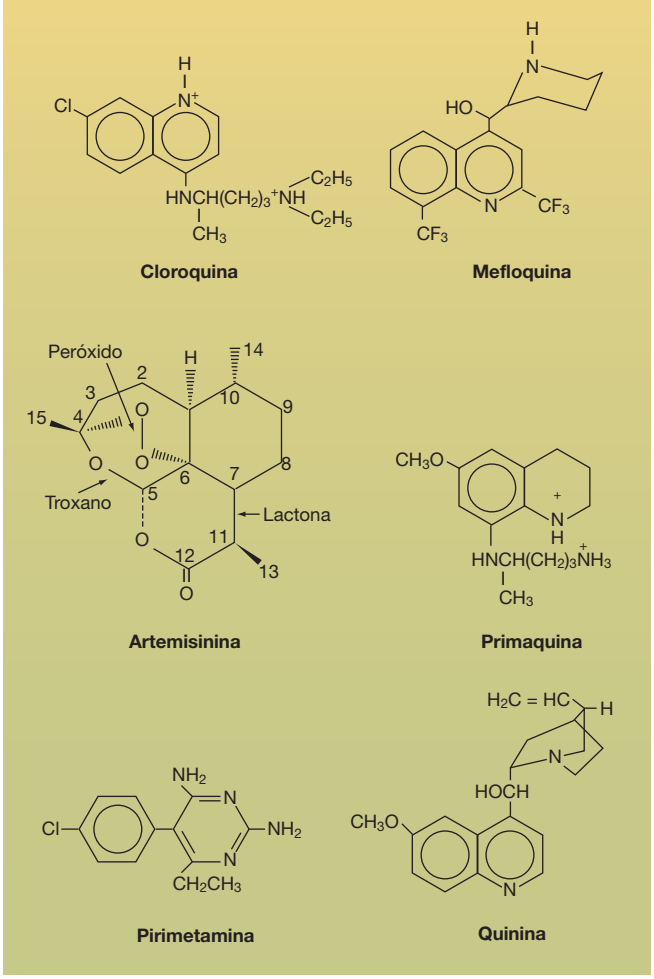


Figura 70-2. Estructura de fármacos antimaláricos.

1.2. Mecanismo de la acción esquizontocida

En general, los esquizontocidas sanguíneos se caracterizan por ejercer una acción rápida durante la etapa intraeritrocitaria del parásito; por ello se utilizan en la fase de infección activa de malaria, así como en la profilaxis supresora. Esta toxicidad selectiva se debe a la capacidad que tienen los hematíes infectados de concentrar a los esquizontocidas por un mecanismo de transporte activo.

Asimismo, la acción de estos fármacos está asociada íntimamente a la capacidad del parásito para digerir la hemoglo-

bina, de manera que no actúan cuando el parásito no está digiriendo la hemoglobina. Los esquizontocidas sanguíneos se dividen en dos grupos: *a)* cloroquina y acridina, y *b)* quinina y mefloquina.

Los fármacos del grupo *a* se caracterizan por actuar de manera rápida e intensa sobre las vesículas del parásito intraeritrocítico, donde se lleva la digestión o degradación de la hemoglobina; primero provocan la fusión de vesículas adyacentes y después el secuestro de las vesículas ya fusionadas y del pigmento malárico en una gran vacuola autofágica. Este proceso se lleva a cabo en unas 2 h. Los fármacos del grupo *b* no actúan de manera tan rápida, son capaces de inhibir competitivamente la acción de los fármacos del grupo *a* sobre la formación de la vacuola autofágica y producen modificaciones en el pigmento malárico.

Existen diferencias entre las acciones de ambos grupos. De hecho, las cepas de *Plasmodium* resistentes al grupo de la cloroquina son todavía susceptibles al grupo de la quinina, pero cuando la resistencia a la cloroquina es muy grande, pierden mucha sensibilidad también a la quinina.

El mecanismo íntimo de la acción esquizontocida guarda relación con el hecho de que los fármacos muestran un particular tropismo por los lisosomas quizá debido al hecho de que, al ser bases, quedan ionizados y atrapados en el ambiente ácido del lisosoma. Los esquizontocidas también muestran particular afinidad por uno de los pigmentos propios de la degradación oxidativa de la hemoglobina, realizada por el parásito: la *ferriprotoporfirina IX* o *hemina.* Habitualmente, este pigmento (que es tóxico porque lesiona las membranas del parásito) es secuestrado y transformado en otro complejo inerte merced a la unión con una proteína sintetizada por *Plasmodium,* originándose así el pigmento malárico o *hemozoína.* Tanto la cloroquina como la quinina son capaces de unirse con gran afinidad a la ferriprotoporfirina IX, con una Kd similar a la que muestran frente a los hematíes infectados por malaria. Al parecer, el complejo formado por la cloroquina y el pigmento impide que éste se una a la proteína fijadora y sea, por lo tanto, destoxificado en hemozoína. En consecuencia, el complejo cloroquina-ferriprotoporfirina IX lesiona las membranas del *Plasmodium* y produce su muerte. La quinina, la quinidina y la meflocina forman también complejos con el pigmento, mientras que un epímero de la quinina, que no es antimalárico, no los forma.

Es posible que en la acción esquizontocida participen los dos mecanismos: la particular presencia y el tropismo por los lisosomas del parásito y la acción sobre el pigmento malárico. El hecho de que un parásito resistente a la cloroquina responda a la quinina o a la mefloquina puede deberse a muchos procesos; por ejemplo, al marcado polimorfismo observado en los genes que regulan la síntesis de proteínas transportadoras, tanto de entrada como de salida de los fármacos.

1.3. Resistencia a la cloroquina

El empleo de cloroquina en el tratamiento y la prevención de la malaria y la acción insecticida del DDT contra el mosquito fueron dos importantes pilares de la lucha contra la malaria, que llegó a ser erradicada en numerosas zonas endémicas. Sin embargo, la aparición de *Anopheles* insensibles al DDT y la creciente extensión de resistencias de *P. falciparum* frente a la cloroquina, en numerosos países de todo el mundo, hace de nuevo problemática la erradicación de la enfermedad. A ello debe sumarse la fluida movilización de personas que van y vienen de las zonas endémicas, lo que obliga a considerar cada vez más la profilaxis con fármacos o asociaciones de fármacos capaces de controlar a *P. falciparum.*

Esto explica el resurgimiento de la quinina y sus derivados, que parecían ya casi relegados, o del proguanilo. La resistencia a la cloroquina, sin embargo, no es siempre absoluta sino que puede ser parcial y requerir dosis mayores o complementarias de este fármaco.

Las resistencias a la cloroquina están distribuidas muy ampliamente por las regiones y países en los que han aparecido.

a) África (zonas rurales y urbanas): Angola, Burundi, Camerún, Etiopía, Gabón, Kenia, Madagascar, Malawi, Mozambique, Namibia, República centroafricana, Ruanda, Sudán (N), Tanzania, Uganda, Zaire (NE) y Zambia (NE).

b) Asia (exposición en áreas rurales durante el atardecer y la noche): Birmania, China (Hainan y provincias sureñas), Indonesia, Kampuchea democrática, Laos, Malaisia, Filipinas, Tailandia y Vietnam.

c) Subcontinente indio (zonas rurales y urbanas): Bangladesh (N y E), India y Pakistán (Rawalpindi).

d) Oceanía (zonas rurales y urbanas): Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón y Vanuatu.

e) Sudamérica (exposición en zonas rurales al atardecer y la noche): Bolivia, Brasil (zona amazónica), Colombia, Ecuador (algunas provincias), Guayana francesa, Panamá (zona este del Canal), Perú (N), Surinam y Venezuela.

1.4. Características farmacocinéticas

La absorción por vía oral es buena e, incluso, puede aumentar administrada con la comida; alrededor del 30% es metabolizada en monodesetilcloroquina y bisdesetilcloroquina, que son parcialmente activas. Se fija intensamente a los tejidos, en los que alcanza concentraciones muy superiores a las plasmáticas, lo que contribuye a que su eliminación del organismo sea lenta: después de una administración diaria durante 2 semanas, la semivida es de 6-7 días durante las siguientes 4 semanas y luego puede aumentar, encontrándose pequeños restos del fármaco en la orina durante meses y años. Aunque la excreción urinaria es sólo parcial, la insuficiencia renal grave incrementa su concentración en los tejidos, y la alcalinización de la orina favorece la excreción.

1.5. Reacciones adversas

En la forma empleada en la malaria, la toxicidad es escasa porque las dosis utilizadas en el ataque agudo se dan durante un corto período de tiempo y las usadas en la profilaxis clínica son bajas. En su mayoría son de carácter digestivo, en forma de molestias gástricas, náuseas, diarrea; puede producir picor, erupciones, cefaleas y estimulación central. Puede provocar pérdida de color en las uñas y las mucosas. La retinopatía sólo se observa con dosis muy altas y administradas durante períodos prolongados.

En casos clínicos graves se puede administrar por vía intravenosa en la forma de clorhidrato (aunque son de elec-

ción otros productos). En este caso puede provocar una caída pasajera de la presión arterial, con lipotimia, náuseas, etc. La sobredosis aguda llega a producir paro cardiorrespiratorio.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar el ataque agudo de malaria (con excepción de *P. falciparum* resistente a cloroquina), de acuerdo con las pautas de la tabla 70-4. Para la profilaxis clínica, la dosis se administra una vez por semana en el mismo día, comenzando 1-2 semanas antes de que la persona entre en el área de malaria, siguiendo durante su estancia y durante 6 semanas después de abandonarla (tabla 70-4). Si la estancia ha sido prolongada, conviene añadir primaquina inmediatamente después de abandonar la región endémica.

En los casos graves se puede dar por vía intramuscular o intravenosa la sal clorhidrato por vía intramuscular: 200-250 mg cada 6 h durante 3 días. Por vía intravenosa: 200 mg, infusión de 1 h, y después 3 mg/kg cada 6 h (máximo de 1 g en 24 h).

2. Amodiaquina

Es otra 4-aminoquinolina (v. fig. 70-2) de características muy parecidas a las de la cloroquina. En algunos casos, cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina son más sensibles a la amodiacina; por lo demás, no parece que ofrezca especiales ventajas sobre la cloroquina. Es un profármaco que en el organismo se convierte en desetilamodiacina, metabolito activo. La semivida de éste es muy prolongada. A las reacciones adversas de la cloroquina se añade la agranulocitosis.

Para el tratamiento de la malaria en adultos se administra una dosis inicial de 600 mg, seguida de 400 mg a las 6, 24 y 48 h. En niños, 10 mg/kg seguidos de 5 mg/kg a los mismos intervalos.

Como profilaxis debe seguirse el mismo ritmo semanal descrito para la cloroquina; la dosis en adultos es de 400 mg; en niños, desde 50 mg a la semana para menores de 1 año hasta 300 mg para niños de 9-12 años. Debe añadirse primaquina si la estancia ha sido larga.

3. Primaquina

Es una 8-aminoquinolina (v. fig. 70-2) que se emplea casi exclusivamente en la cura radical de la malaria producida por las formas exoeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* (hipnozoitos) (v. tabla 70-3).

Tabla 70-4. Dosis de fármacos antimaláricos en adultos y niños

Fármaco	Tratamiento oral en malaria no complicada	Tratamiento parenteral en malaria grave
A. Malaria sensible a fármacos		
Cloroquina	10 mg base/kg, seguida de 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h, o de 5 mg base/kg a las 12, 24 y 36 h (dosis total, 25 mg base/kg). Para *P. vivax* y *P. ovale,* añadir primaquina (0,25 mg base/kg/día) durante 14 días para cura radical	10 mg base/kg en infusión durante 8 h seguida de 15 mg base/kg en 24 h o 3,5 mg base/kg IM o SC cada 6 h (dosis total: 25 mg base/kg)
Sulfadoxina/ pirimetamina	20 mg de sulfadoxina y 1 mg de pirimetamina/kg en dosis oral única (adultos: 3 tabletas; 1 tableta = 500 mg sulfadoxina + 25 mg pirimetamina)	
B. Malaria resistente a fármacos		
Mefloquina	En pacientes con cierto grado de inmunidad, 15 mg base/kg en dosis única. En pacientes sin inmunidad o en áreas de resistencia a mefloquina, dar la segunda dosis (10 mg base/kg), 8-24 h después	
Quinina	10 mg/kg (sal) cada 8 h durante 7 días, combinada con tetraciclina (4 mg/kg, 4 veces al día) o doxiciclina (3 mg/kg, 1 vez al día) durante 7 días, o clindamicina (10 mg/kg, 2 veces al día durante 3-7 días)	20 mg/kg de dihidroclorhidrato en infusión IV durante 4 h, seguida de 10 mg/kg en 2-8 h cada 8 h, o 7 mg/kg en 30 min seguida de 10 mg/kg durante 4 h
Quinidina		10 mg base/kg en infusión durante 1 h seguida de 0,02 mg/kg/min bajo control electrocardiográfico
Halofantrina	8 mg/kg repetidos a las 6 y 12 h. Repetir las dosis 1 semana después en pacientes sin inmunidad	
Artesunato	En combinación con un total de 25 mg/kg de mefloquina, 10-12 mg/kg en dosis divididas a lo largo de 3-5 días (p. ej., 4 mg/kg/día durante 3 días o 4 mg/kg seguidos de 1,5 mg/kg/día durante 4 días). Si se usa solo, se da la misma dosis total en 7 días (4 mg/kg seguidos de 2 mg/kg los días 2 y 3, y 1 mg/kg los días 4 a 7)	2,4 mg/kg IV o IM, seguidos de 1,2 mg/kg a las 12 y 24 h; después, 1,2 mg/kg/día
Arteméter	La misma dosificación que el anterior	3,2 mg/kg IM, seguida de 1,6 mg/kg al día

Equivalencias. Cloroquina fosfato: 250 mg = 156 mg de base. Cloroquina sulfato: 200 mg = 147 mg de base. Hidroxicloroquina: 200 mg = 155 mg de base. Primaquina fosfato: 26,3 mg = 15 mg de base.
Según White, 1996.

También es capaz de suprimir las formas primarias hepáticas de *P. falciparum* y los gametocitos, pero, en la práctica, su valor actual se centra en la capacidad de impedir las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale* o con fines preventivos después de abandonar regiones en las que estos parásitos son endémicos.

Su actividad depende, probablemente, de los metabolitos producidos en el propio organismo, en particular en el hígado. Como resultado de los procesos de oxidación se forman parejas de oxidación-reducción que interfieren con la ubiquinona y la ubiquinona reducida; estos elementos forman parte de la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias y se encuentran acoplados a la enzima dihidrooratato deshidrogenasa, importante para la síntesis de poliaminas en los plasmodios. Los metabolitos pueden actuar en el propio hígado, donde alcanzan mayores concentraciones, así como en la sangre cuando pasan a ella.

Se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 1-2 h; se distribuye ampliamente a los tejidos y se metaboliza con rapidez y casi en su totalidad; la semivida es de 3-6 h.

En general son escasas: molestias gastrointestinales, cierto grado de metahemoglobinemia sin transcendencia clínica, pero la iatrogenia de la primacina alcanza su plenitud en los pacientes cuyos hematíes tienen algún grado de deficiencia en sus sistemas de óxido-reducción, particularmente la G-6-PD (v. cap. 7).

Para la cura radical de *P. vivax* y *P. ovale* o para impedir recaídas en personas provenientes de países endémicos en dichas especies, 15 mg/día durante 2 semanas en adultos y 0,3 mg/kg/día en niños; en la cura radical es mejor administrarla una vez terminado el tratamiento con cloroquina u otro fármaco (tabla 70-4).

4. Mefloquina

4.1. Actividad antimalárica

Es un derivado de la serie 4-quinolino-metanol, de gran eficacia contra las formas habituales del parásito y contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a los otros fármacos (multirresistencia), porque la sensibilidad a la mefloquina es independiente de la resistencia a las 4-aminoquinolinas y los inhibidores de la dihidrofólico reductasa.

Es esquizontocida sanguíneo y presenta gran afinidad por las membranas de los hematíes, a cuyos fosfolípidos se fija fuertemente; por ello actúa sobre el parásito durante la etapa de trofozoito (intraeritrocítico) (v. tabla 70-3).

Aunque en muchos aspectos se comporta como la quinina, no es capaz de interponerse dentro de las hebras de ADN. La mefloquina se centra en los eritrocitos infectados en mayor proporción que en los no infectados, en parte debido a la existencia de los fosfolípidos del parásito, pero sobre todo a su fijación al complejo de ferriprotoporfirina IX (hematina) formada en el curso de la degradación de la hemoglobina generada por el plasmodio.

Este complejo resulta tóxico para el parásito. La mefloquina inhibe débilmente, además, la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el 75-80%, con un $t_{máx}$ de 2-12 h. Por su gran liposolubilidad se distribuye ampliamente en el organismo alcanzando un V_d de 16-25 L/kg, pero apenas atraviesa la BHE. En el plasma se une a proteínas en más del 98%. Su semivida de eliminación es muy larga: 15-33 días. Es metabolizada parcialmente en el hígado y excretada por la bilis y, en escasa cantidad, por la orina.

4.3. Reacciones adversas

En general es bien tolerada; puede producir con cierta frecuencia mareo, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea.

En ocasiones provoca prurito, urticaria, anorexia, astenia, arritmias, insomnio, artralgias y *tinnitus*. Muy rara vez se han descrito alteraciones neuropsiquiátricas y convulsiones, a lo que quizá contribuya su acción anticolinesterásica.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Las principales son el tratamiento oral de infecciones por *P. falciparum* resistente a otros antimaláricos y la profilaxis oral en países que presentan riesgo elevado de contagio, a las dosis recomendadas en la tabla 70-4.

5. Halofantrina

Es un derivado fenantrénico que posee actividad esquizontocida frente a cepas de *Plasmodium* sensibles y resistentes a la cloroquina, incluidas las de *P. falciparum* plurirresistentes; no se sabe todavía si también puede ser útil frente a *Plasmodium* resistentes a mefloquina, aunque se han demostrado casos de resistencia cruzada entre ambos fármacos.

Se absorbe poco y erráticamente por vía oral, pero la absorción mejora si hay alimento. Tanto su semivida como la de uno de sus metabolitos, la *N*-desbutilhalofantrina, oscila entre 80 y 115 h. Se distribuye por todo el organismo, presentando un V_d de 0,6 L/kg, y se excreta principalmente por heces.

Sus reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal, prurito, vómitos, diarrea, cefalea y erupciones, si bien muchos de estos síntomas son propios de la misma malaria. El prurito aparece con menor frecuencia que con cloroquina. Puede producir retraso de la conducción auriculoventricular y de la repolarización ventricular que son dependientes de la concentración. Por ello no se debe administrar a pacientes con QTc alargado o que toman fármacos que lo prolongan.

Se emplea en el tratamiento de malaria por *P. falciparum,* especialmente resistente a otros antimaláricos; la dosis en el adulto es de 500 mg, en tres dosis con intervalos de 6 h (v. tabla 70-4); en niños, 8 mg/kg con la misma pauta. Puede ser conveniente un segundo curso de tratamiento, una semana después. También es eficaz en infecciones por *P. vivax,* pero no se dispone de suficiente experiencia en infecciones por *P. ovale* y *P. malariae.*

La **lumefantrina** es otro análogo que se emplea en combinación con arteméter (v. tabla 70-3).

C. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDO FÓLICO

1. Pirimetamina

1.1. Actividad antimalárica y mecanismos de acción

Pertenece al grupo de las diaminopirimidinas (v. fig. 70-2), que se caracteriza por inhibir con gran selectividad la dihidrofólico reductasa (DFR) de microorganismos e impedir de este modo la síntesis de ácido tetrahidrofólico cuya importancia biológica se refleja en el capítulo 46. A este grupo pertenece la trimetoprima, que actúa por el mismo mecanismo, pero mientras la pirimetamina tiene una CI_{50} de 0,5 nM frente a la DFR de plasmodios y de 2.500 nM frente a la de bacterias, la trimetoprima muestra CI_{50} de 70 y de 5 nM, respectivamente.

En consecuencia, la pirimetamina es útil como antipalúdico y la trimetoprima como bacteriostático (v. cap. 65). Asimismo, afortunadamente ambos fármacos muestran escasa afinidad por la DFR de células humanas.

La síntesis de tetrahidrofolatos puede ser inhibida en otra etapa: la incorporación del ácido para-aminobenzoico (PABA) a la molécula de pteridina. Como se describe en el capítulo 68, las sulfamidas y las sulfonas actúan sobre este proceso en competencia con el PABA. La inhibición simultánea en dos etapas de la síntesis de tetrahidrofolato produce un efecto sinérgico, multiplicándose la actividad inhibidora sobre el crecimiento de los microorganismos. Ésta es la base de la asociación de pirimetamina con la sulfamida sulfadoxina, y de la trimetoprima con el sulfametoxazol. La asociación, además de incrementar la actividad antiinfecciosa, presenta otra ventaja importante: retrasar la aparición de resistencias.

La pirimetamina sola se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de la malaria producida por especies sensibles de *Plasmodium,* pero como los parásitos desarrollan con facilidad resistencia a los inhibidores de la DFR, el fármaco se emplea principalmente en asociación con sulfamidas para la supresión y profilaxis de *P. falciparum* resistente a la cloroquina (v. tabla 70-3). Así, en el tratamiento de un ataque agudo de malaria provocado por un organismo resistente a cloroquina, la pauta de elección es la combinación de pirimetamina, una sulfamida (sulfadoxina o sulfadiazina) y quinina (v. tabla 70-4).

Como se ha indicado en el apartado VIII de este capítulo, la asociación pirimetamina-sulfamida es el tratamiento de elección de la toxoplasmosis.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral aunque lentamente. Difunde a los tejidos, se acumula en riñón, hígado, pulmón y bazo, y pasa a la leche materna; su $t_{1/2}$ es de unos 4 días, manteniéndose concentraciones terapéuticas en sangre durante 2 semanas después de suspendida la medicación. Se metaboliza parcialmente.

1.3. Reacciones adversas

A las dosis pequeñas recomendadas para el tratamiento o la profilaxis de la malaria, la toxicidad es escasa; por su inhibición de la síntesis del ácido fólico, puede afectar la división celular en los órganos de mayor proliferación, como es la médula ósea. Si aparecieran anomalías hematológicas, se debe suspender la aplicación y administrar leucovorina, 3-9 mg por vía intramuscular o 10 mg por vía oral cada día hasta la recuperación.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina, en combinación con sulfadiazina y quinina (pautas en la tabla 70-4). Para la prevención de malaria en regiones con alto riesgo de *Plasmodium* resistente a cloroquina, se usa la combinación pirimetamina con sulfadoxina según las pautas indicadas en la tabla 70-4. Se ha demostrado también la eficacia preventiva de esta combinación en la infancia en aplicaciones intermitentes cada varios meses.

Para la toxoplasmosis, véase el apartado VIII.

3. Proguanilo (cloroguanida)

Es una biguanida que en el organismo se convierte en un metabolito, el cicloguanilo, de estructura cíclica triazínica, al que se adjudica la actividad inhibidora sobre la timidilato sintetasa y dihidrofólico reductasa del plasmodio. Además, el proguanilo potencia la acción de la **atovacuona** (v. apartado VII) sobre la cadena oxidativa del transporte de electrones en la mitocondria.

Se absorbe bien pero lentamente por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 20 h. En los hematíes alcanza concentraciones dos o tres veces superiores a las plasmáticas.

Es muy bien tolerada, pero a dosis de 1 g o más puede producir náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y hematuria.

Posee actividad profiláctica causal y supresora en malaria *falciparum* inducida por esporozoitos, controla los ataques agudos y por lo general erradica la infección. Suprime también los ataques agudos de *P. vivax,* pero no afecta la etapa tisular latente, por lo que pueden reaparecer las formas eritrocíticas. No destruye los gametos (v. tabla 70-3).

En consecuencia, el proguanilo es eficaz y bien tolerado por vía oral en pacientes con ataques agudos de malaria producidos por *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a cloroquina y otros fármacos; con frecuencia se administra en asociación con atovacuona, a razón de 1.000 mg de atovacuona y 400 mg de cloroguanida una vez al día por vía oral.

D. QUININA Y DERIVADOS

La **quinina** es un alcaloide que se obtiene de la planta cincona, cultivada originariamente en Sudamérica. De ella se obtienen otros alcaloides, entre los que se encuentran la **quinidina** que es el isómero óptico de la quinina (v. cap. 38), la **cinconidina** y la **cinconina.** En su estructura destaca el anillo de quinolina (v. fig. 70-2), origen de los nuevos productos antimaláricos de síntesis, antes descritos. Tanto la quinina como la quinidina tienen acciones antimaláricas, si bien la quinina ha constituido la base de la terapéutica antimalárica durante muchísimos años.

1. Actividad antimalárica

La quinina posee una actividad esencialmente esquizontocida sobre todas las especies de *Plasmodium* y gametocitocida sobre *P. vivax* y *P. malariae* (v. tabla 70-3). En la actualidad su empleo queda superado en gran parte por la cloroquina, que es mucho menos tóxica, pero la quinina y la quinidina están indicadas particularmente en las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, en combinación con pirimetamina-sulfadiazina, o bien en los casos graves de malaria que requieren la vía parenteral. De ningún modo sirven como profilácticos.

2. Otros efectos farmacológicos

Los efectos cardiovasculares de la quinidina han sido ampliamente explicados en el capítulo 38. La quinina, además, ejerce numerosas acciones en otros órganos y sistemas.

En el músculo esquelético aumenta la respuesta tensional a un estímulo único suministrado directamente o a través del nervio, pero al mismo tiempo aumenta el período refractario del músculo, con lo que disminuye su respuesta a un estímulo tetánico y deprime la excitabilidad de la placa motriz. Por todo ello reduce la acción de los inhibidores de la colinesterasa, siendo ésta la base de su eficacia en el tratamiento de la miotonía congénita.

En el tracto gastrointestinal provoca irritación de la mucosa, ocasionando vómitos, náuseas y diarrea. Estimula la secreción pancreática de insulina y provoca hipoglucemia.

En las terminaciones nerviosas periféricas produce una breve estimulación seguida de depresión, lo que es causa de su pronunciada y prolongada actividad anestésica local. Produce también cierta acción analgésica y antitérmica de origen central.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral y se distribuye en los tejidos; atraviesa con dificultad la BHE, pero pasa bien la placentaria. Se metaboliza en su mayor parte, principalmente en el hígado, siendo su semivida de 5 a 16 h. Por la orina se elimina de forma activa en pequeña cantidad, pero aumenta al acidificar la orina. En casos de grave afectación hepática, el aclaramiento hepático disminuye y se producen modificaciones en el volumen de distribución.

4. Reacciones adversas

Las dosis que habitualmente se utilizan como antimaláricas suelen ocasionar un ligero o moderado *cinconismo,* que se caracteriza por acúfenos (a partir de 5 mg/L), cefalea, reducción de la agudeza auditiva, vértigo, borrosidad de la visión, náuseas y diarrea. Los síntomas adquieren gravedad con concentraciones superiores a 10 mg/L, pudiendo ocasionar intensos vómitos (de origen periférico y central) y profundas alteraciones de la visión y la audición. En ocasiones aparecen reacciones alérgicas (asma, prurito, urticaria y erupciones dérmicas) y hematológicas en forma de hemólisis, púrpura trombocitopénica, agranulocitosis o hipoprotrombinemia.

También puede provocar hipoglucemia debida a la liberación de insulina y a la incapacidad del hígado para causar la gluconeogénesis. Dosis altas pueden provocar aborto por su acción oxitócica.

Hay personas con una particular sensibilidad a la quinina, de manera que una sola dosis puede precipitar un cuadro tóxico.

5. Aplicaciones terapéuticas

En la malaria resistente a la cloroquina se emplea en la forma y las dosis señaladas en la tabla 70-4, junto con pirimetamina y sulfadiazina. En ocasiones se asocia la quinina con tetraciclinas.

E. ARTEMISININA Y DERIVADOS

1. Origen y propiedades químicas

La **artemisinina** es un producto extraído de la planta *Artemisia annua L.*, que se ha usado durante siglos en la medicina tradicional china para el tratamiento de las enfermedades febriles y que, según parece, posee una gran actividad antimalárica. Es un sesquiterpeno (v. fig. 70-2) con estructura tetracíclica que contiene un anillo trioxánico y una lactona; el trioxano posee un puente peróxido que contiene la parte activa de la molécula. La reducción de la lactona en lactol produce el derivado **dihidroartemisinina,** también activo. Otros derivados, aún más activos, son el hemisuccinato sódico o **artesunato** que es hidrosoluble, el éter metílico o **arteméter** que es liposoluble y el éter etílico o **arteéter.** Los dos primeros compuestos se transforman también en el organismo en dihidroartemisinina.

2. Mecanismo de acción y actividad antimalárica

Su actividad antimalárica se debe a la rotura del puente de peróxido, provocada por Fe, y a la consiguiente producción de radicales libres orgánicos. La artemisinina interactúa con el hemo de los parásitos, actuando el Fe del hemo como catalizador. Los radicales libres se fijan después a las proteínas de membrana y se producen radicales alquilo que terminan por destruir el parásito. *In vitro* se detectan cambios estructurales a las 2 h de entrar en contacto la artemisinina o sus derivados, siendo más apreciables aún en la etapa de trofozocito y en la fase temprana de esquizonte. La inhibición del crecimiento se aprecia ya a las 4-5 h, algo más tarde que con cloroquina. La artemisinina y sus derivados son los productos

antimaláricos de más rápida acción. Tanto *in vitro* como *in vivo* actúan contra las diversas formas de *Plasmodium* y muy especialmente frente a *P. falciparum* resistente a cloroquina, mefloquina o fármacos múltiples, siendo el arteméter y la dihidroartemisinina más activos que el producto original. Tanto en la malaria grave como en la no complicada consiguen alivio rápido de la fiebre y una pronta limpieza de los parásitos. Tienen también alguna actividad gametocida, pero no frente a esporozoitos (v. tabla 70-3). La capacidad de matar con rapidez los parásitos puede explicar su capacidad para impedir el desarrollo de los gametocitos. Pueden aparecer resistencias.

El uso sistemático de estos productos ha contribuido a reducir drásticamente la incidencia de malaria en el sudeste asiático (Tailandia y Vietnam).

3. Características farmacocinéticas

La artemisinina se absorbe de forma incompleta por vía oral, con una biodisponibilidad del 32%. Atraviesa la BHE y la barrera placentaria. Se metaboliza casi en su totalidad en dihidroartemisinina, activa, y otros cuatro metabolitos inactivos. Es eliminada con rapidez, mostrando una semivida de eliminación de 2-4 h. Por vía rectal son más lentas la absorción y la eliminación.

Como ya se ha explicado, tanto el artesunato como el arteméter originan por metabolismo la dihidroartemisinina. La semivida de estos dos productos es corta, pero la del metabolito es más larga cuando aparece como producto derivado que cuando se emplea sola. El arteméter tiene una semivida muy prolongada (20-70 h).

4. Reacciones adversas

En conjunto, la toxicidad de todos estos componentes es inferior a la de la cloroquina y a veces resulta difícil diferenciarla de los síntomas de la propia malaria. A dosis altas se aprecia una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. No se han observado malformaciones congénitas en los hijos de madres que tomaron los productos durante el embarazo. Se ha llamado la atención sobre el hecho de que niños con malaria cerebral que recibieron arteméter presentaron mayor número de convulsiones y tardaron más en recuperarse del coma que otro que recibió cinina.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se recomienda en las distintas formas de malaria, incluida la multirresistente y las formas graves. En caso de monoterapia, el curso debe ser de 5 días como mínimo, pero se recomienda su uso en diversas combinaciones. En la tabla 70-4 se exponen las dosis en combinación con meflocina.

III. INFECCIONES POR HELMINTOS

Los helmintos que infectan a la especie humana se dividen en dos *phyla: a)* nematelmintos que incluyen la clase *Nematoda* o gusanos cilíndricos, no segmentados y con sexos separados, y *b)* platelmintos, gusanos planos, segmentados o no; a su vez, éstos se dividen en dos clases: *Cestodes,* segmentados y hermafroditas, y *Trematodes,* no segmentados, hermafroditas o bisexuados.

A. INFECCIONES POR NEMATODOS

1. Clasificación

Este *phylum* se divide en dos grandes clases según que los gusanos poseen quimiorreceptores caudales o fásmides: *Phasmidia* y *Aphasmidia.* Desde el punto de vista clínico-terapéutico resulta más práctico dividirlo, atendiendo a la localización de su parasitismo, en dos grupos: *a)* intestinales, que viven en el intestino, y *b)* tisulares, que se encuentran en sangre y tejidos.

En la tabla 70-5 se indican las principales infecciones producidas por los nematodos y se señalan los fármacos utilizables en cada una de ellas. A continuación se describen las propiedades de estos fármacos.

2. Benzimidazoles

Son antihelmínticos de amplio espectro que poseen un anillo bicíclico en que el benzeno se fusiona a la posición 4 y 5 del imidazol (fig. 70-3). En general son poco hidrosolubles y por ello se absorben irregularmente en el tracto gastrointestinal; de ahí que sirvan sobre todo para las infecciones helmínticas intestinales. Aunque alteran diversas reacciones bioquímicas del gusano, incluida la captación de glucosa, su acción principal parece que se ejerce mediante una interacción con la tubulina, proteína del citosqueleto, inhibiendo de ese modo la polimerización necesaria para la formación de microtúbulos. Como consecuencia, provoca la inmovilización y la muerte de los parásitos. Su selectividad de acción se basa en la especial afinidad por la tubulina del parásito frente a la de las células mamíferas; por ello muestran, en general, poca toxicidad.

Los benzimidazoles más utilizados en las diversas infecciones helmínticas son el **mebendazol** y el **albendazol;** en menor grado, por su menor eficacia o su mayor toxicidad, el **tiabendazol,** el **flubendazol** y el **triclabendazol.**

2.1. Mebendazol

Es un antihelmíntico de amplio espectro (fig. 70-3), de elección en infecciones por *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura, Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus;* puede ser un tratamiento alter-

Tabla 70-5. Infecciones producidas por nematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
a) Lombrices humanas		
Ascaris lumbricoides	Mebendazol o albendazol	Piperazina o pirantel
Enterobius vermicularis (oxiuro)	Mebendazol o albendazol	Pirantel o piperazina
Trichuris trichiura	Mebendazol o albendazol	
b) Uncinariasis		
Ancylostoma duodenale	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
Necator americanus	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
c) Estrongiloidiasis (diarrea de Cochinchina)		
Strongyloides stercoralis	Tiabendazol	Cambendazol, ivermectina o albendazol
De localización tisular		
a) Larva migratoria cutánea		
Ancylostoma braziliense	Tiabendazol	
b) Larva migratoria visceral		
Toxocara canis y *T. cati*	Mebendazol o tiabendazol + corticoides	Dietilcarbamazina o ivermectina
c) Triquinosis		
Trichinella spiralis	Tiabendazol + corticoides Mebendazol	Mebendazol o pirantel
d) Filariasis		
Onchocerca volvulus	Ivermectina	Dietilcarbamazina o mebendazol
Filariasis linfática		
Wuchereria bancrofti y *W. malayi*	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Otras filariasis		
Dipetalonema perstans	Mebendazol o ivermectina	
Mansonella ozzardi	Ivermectina	
Loa loa	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Dracunculus medinensis	Metronidazol	Tiabendazol o mebendazol

nativo a dosis altas en infecciones por *Toxocara, Trichinella spiralis, O. volvulus* y en el cestodo *Echinococcus granulosus* (v. más adelante). En la tricuriasis y la uncinariasis se alcanzan curaciones hasta del 95% con dosis repetidas; en la enterobiasis, una dosis única llega a producir curación en el 90-100% de los casos; en las ascariasis intensas el mebendazol puede provocar migración de los gusanos hacia la boca, por lo que se prefiere el pirantel que, además, exige sólo una dosis. Debido a este espectro, resulta particularmente útil en infecciones mixtas.

Se absorbe muy escasamente en el tracto gastrointestinal y lo poco que se absorbe muestra una biodisponibilidad pequeña, debido a que sufre una intensa eliminación de primer paso en el hígado (80%); la absorción aumenta con la comida. Tras la administración crónica, las concentraciones plasmáticas aumentan; el mebendazol absorbido se une intensamente a proteínas (95%), se metaboliza parcialmente en el hígado y es excretado, tanto en forma activa como metabolizada, por orina. La semivida plasmática es de 1,5-5,5 h y aumenta en caso de insuficiencia hepática.

Las reacciones adversas son escasas y de poca intensidad; a veces produce molestias gastrointestinales, picor, erupción dérmica y fiebre. Con dosis altas, como las utilizadas en la triquinosis y el quiste hidatídico, puede provocar neutropenia reversible, alopecia, reacciones alérgicas y aumento de las enzimas hepáticas. Facilita la secreción de insulina, por lo que puede potenciar la hipoglucemia causada por insulina e hipoglucemiantes orales. Produce teratogenia en ratas, pero no en otras especies animales; se recomienda limitar su uso en embarazadas durante el primer trimestre; sin embargo, cuando se ha utilizado, no se han comprobado efectos teratógenos en mayor proporción que en el resto de la población.

En la uncinariasis, la ascariasis y la tricuriasis suele bastar una tanda de 100 mg, mañana y tarde, durante 3 días seguidos, tanto para adultos como para niños; en las enterobiasis (oxiuros) basta incluso una sola dosis. Si no se alcanza la curación con esta terapéutica inicial, se debe repetir una segunda tanda 2 semanas después.

En las triquinosis, 200-400 mg, 3 veces al día durante 3 días; después 400-500 mg, 3 veces al día durante 10 días.

En el quiste hidatídico se requieren concentraciones tisulares altas, por lo que es preferible restringirlo a los casos graves. La dosis es de 40-50 mg/kg/día repartidos en 4 tomas diarias durante 3-9 meses, con el fin de reducir el tamaño del quiste; después de la operación y si ha habido esparcimiento de quistes, se puede dar la misma dosis durante 3 semanas. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis hasta 200 mg/kg/día, con el fin de alcanzar concentraciones de 80 ng/mL.

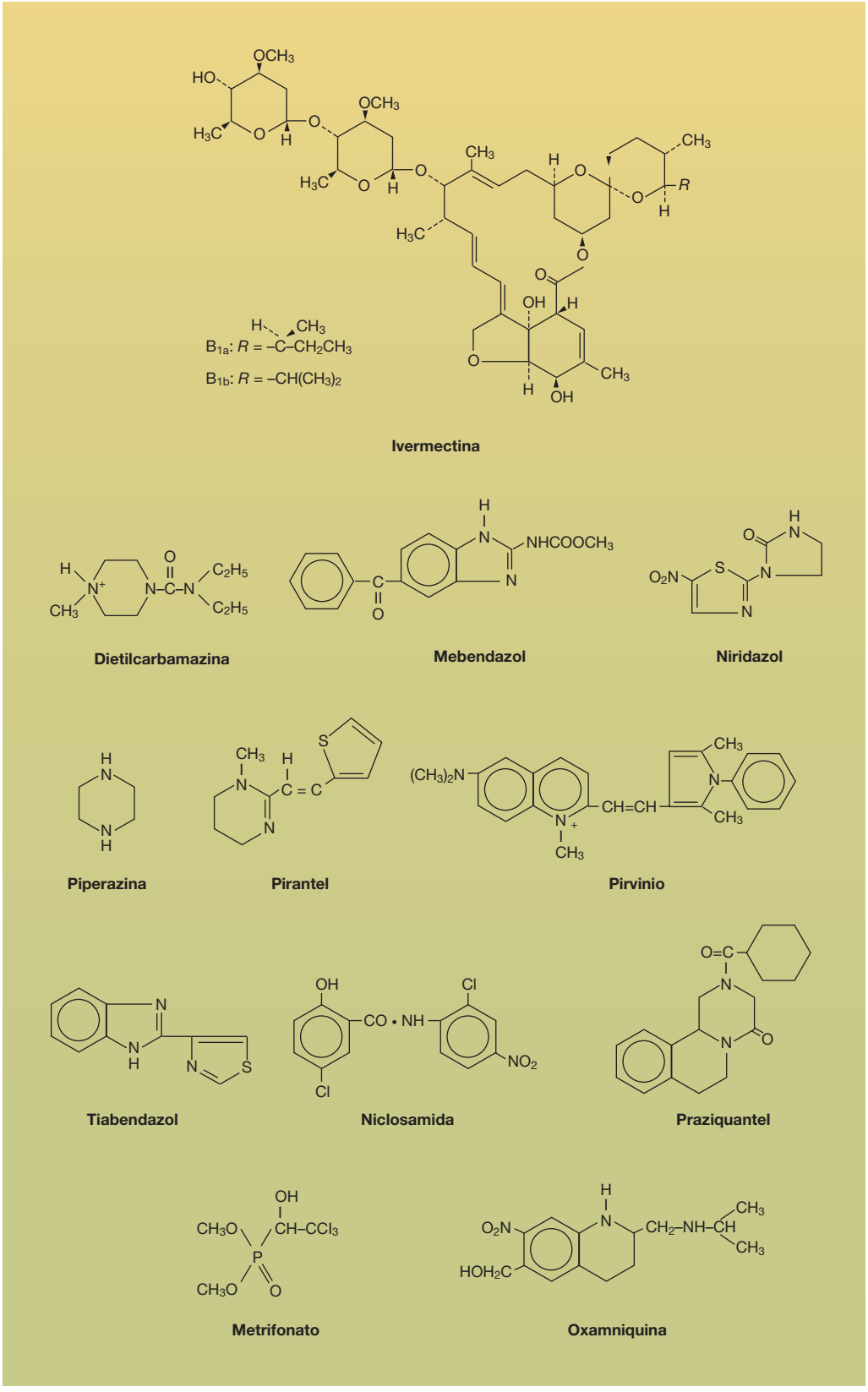


Figura 70-3. Estructura química de fármacos antihelmínticos.

2.2. Albendazol

Es un congénere del mebendazol que, como él, posee actividad nematocida y cestocida. Aunque también se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y su actividad antihelmíntica es ejercida principalmente en dicho tracto, llega a alcanzar concentraciones plasmáticas 15-50 veces superiores a las del mebendazol y, por consiguiente, en el líquido quístico de una hidátide; por esta razón puede ejercer mayor acción letal en la hidatidosis.

Se metaboliza con rapidez en el hígado y su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, mantiene actividad antihelmíntica.

A las dosis utilizadas en las infecciones por nematodos, sus reacciones adversas son muy escasas, en su mayoría gastrointestinales. Con dosis múltiples y tratamientos prolongados puede causar trastorno hepático, leucopenia y alopecia. Es teratógeno en animales, por lo que es mejor evitarlo durante el primer trimestre del embarazo.

En dosis única de 400 mg es eficaz frente a *A. lumbricoides*. A dosis única, parece que consigue mayores tasas de curación que dosis únicas de mebendazol en infecciones por lombrices y tricuriasis, si bien se puede repetir durante 3 días en infecciones graves. En la estrongiloidiosis no complicada, 300 mg dos veces al día durante 3 días. En dosis múltiples y tratamientos más prolongados es también eficaz en estrongiloidiasis, capilariasis intestinal, teniasis, cisticercosis, hidatidosis quística y alveolar, larva migratoria cutánea y visceral, clonorquiasis y triquinosis (v. tablas 70-5 y 70-6); por ejemplo, en las equinococosis se emplea la dosis de 400 mg, dos veces al día durante 28 días, repitiendo la tanda si es necesario.

2.3. Tiabendazol

Es otro benzimidazol (v. fig. 70-3) que muestra extraordinaria potencia y gran selectividad frente a varios helmintos. Es fármaco de elección en infecciones por *Strongyloides stercoralis,* en las que se alcanzan curaciones del 100%; es también de elección, por vía oral y tópica, en la larva *migrans* cutánea producida por *Ancylostoma braziliense,* y por vía oral en la larva migratoria visceral ocasionada por *Toxocara canis* y *T. cati.* Finalmente, es útil frente a larvas en desarrollo y migratorias de *Trichinella spiralis,* así como en las hembras adultas; en cambio, es ineficaz frente a los quistes. Aunque hay otros fármacos mucho más inocuos, el tiabendazol es útil en las infecciones por *Ascaris, Enterobius* y en uncinariasis.

Inhibe la enzima fumarato reductasa, que es específica de las mitocondrias de algunos helmintos. En el caso de *Strongyloides* puede inhibir el ensamblaje de microtúbulos, impidiendo así la liberación de acetilcolina, y provocando el desalojo de los gusanos.

Se absorbe muy bien y con rapidez en el tubo digestivo (90%) con un $t_{máx}$ de 1 h. Es metabolizado casi en su totalidad por hidroxilación y ulterior conjugación con glucuronato y sulfato, siendo excretados los metabolitos por orina en 24 h. Su $t_{1/2}$ es de 1,2 h.

Las reacciones adversas son relativamente numerosas y molestas. Las más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, mareo y somnolencia; otras menos comunes son diarrea, fiebre, dolor epigástrico, escalofríos, enrojecimiento de la piel, angioedema, prurito, letargia, erupciones y cefaleas. Pueden aparecer en ocasiones zumbidos de oídos, congestión conjuntival, borrosidad de la visión, síncope, reacciones anafilácticas, hormigueo, leucopenia, linfadenopatías, enuresis, hiperglucemia, disfunción hepática, xantopsia, cristaluria y hematuria. Se han descrito casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

En las estrongiloidiasis, 25 mg/kg 2 veces al día (máximo 3 g/día) durante 2 días. En las infecciones diseminadas (síndrome de hiperinfección), que afectan sobre todo a enfermos inmunodeprimidos, debe mantenerse el tratamiento durante 5 días por lo menos.

En la larva migratoria cutánea se administra en aplicación tópica, a menos que las lesiones estén muy diseminadas, en cuyo caso se da por vía oral a la dosis antes prescrita, durante 2-5 días. La misma dosis sirve para la larva migratoria visceral y para la triquinosis; es frecuente en estos casos tener que recurrir a los corticosteroides para mitigar las reacciones.

Su eficacia en el tratamiento de las diversas formas de lombrices permite utilizarlo en infecciones múltiples.

3. Dietilcarbamazina

Es un fármaco con especial actividad en las filariasis (v. figura 70-3); destruye las microfilarias de *Wuchereria bancrofti* y *W. malayi, Loa loa, Dipetalonema perstans* y *Onchocerca volvulus*. A grandes dosis, administradas durante períodos prolongados, mata también las formas adultas, excepto en el caso de *O. volvulus* que debe ser tratado con ivermectina o mediante intervención quirúrgica.

La dietilcarbamazina provoca parálisis e inmovilización de las microfilarias, favoreciendo su desplazamiento del sitio de fijación; además, modifica sus membranas, haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis por parte del sistema de monocitos tisulares. De hecho, el fármaco es activo *in vivo,* pero no *in vitro;* ello significa que es necesaria la acción de algún factor desencadenado por la interacción entre fármaco, parásito y paciente; en cualquier caso este factor no parece que sea de carácter inmunitario y puede implicar la participación de radicales libres e inhibición del metabolismo del ácido araquidónico.

El metabolismo es del 50% y el resto se excreta por el riñón, por lo que su excreción disminuye en caso de insuficiencia renal.

Se absorbe muy bien por vía oral con un $t_{máx}$ de 1-2 h y una semivida plasmática de 8-12 h. Se metaboliza con rapidez en el 70% como mínimo, eliminándose los metabolitos por orina.

Las reacciones adversas son de dos tipos: las debidas directamente al fármaco, que son frecuentes, pero leves, y las secundarias a la destrucción de las filarias y liberación de sus productos. Entre las primeras se incluyen malestar, cefalea, dolor articular, anorexia y náuseas. Entre las segundas destacan las debidas al tratamiento de *O. volvulus* y *Loa loa*. En la oncocercosis, a las 16 h de iniciado el tratamiento aparecen erupciones, intenso picor, linfangitis y adenitis, hiperpirexia y taquicardia; estos síntomas ceden en 3-7 días, a partir de los cuales se puede aumentar la dosis. Pueden aparecer complicaciones oculares: queratitis *punctata,* uveítis, atrofia pigmentaria de la retina y coriorretinitis. En *Loa loa,* los síntomas suelen ser más moderados, aunque a veces surge una encefalopatía alérgica. Estas reacciones pueden ser controladas con corticoides, al menos parcialmente. No es teratógena, pero puede facilitar el aborto, por lo que no debe ser utilizada en el embarazo salvo fuerza mayor.

Para evitar o reducir la aparición de reacciones alérgicas, en especial en las formas oculares de la oncocercosis, conviene empezar con dosis pequeñas, aumentándolas gradualmente, y asociar, si es necesario, antihistamínicos y corticoides (p. ej., dexametasona, 2-4 mg, 2 veces al día).

En las infecciones producidas por *W. bancrofti, W. malayi, Loa loa, B. timori* y *D. perstans,* en adultos, 50 mg el primer día, 50 mg 3 veces el segundo, 100 mg 3 veces el tercero, y 2 mg/kg 3 veces al día en los días 4-21; en niños, se empieza con la mitad de la dosis hasta llegar a los 2 mg/kg en los días 4 a 21.

En las oncocercosis por *O. volvulus,* el fármaco de elección es la ivermectina; si hay que dar dietilcarbamazina, la dosis en adultos es 25 mg/día los primeros 3 días, 50 mg/día los 5 siguientes, 100 mg/día los 3 siguientes y 150 mg/día durante 2-3 semanas; en niños, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg en los períodos antes indicados y 2 mg/kg durante 2-3 semanas. En cuanto a la dosis de la suramina en las infecciones por filarias adultas hembras de *O. volvulus,* véase sección I, J, 2.

4. Ivermectina

La ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B_{1a} y B_{1b}, que son lactonas monocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis* (v. fig. 70-3). Como fármaco antifilárico ha sido ampliamente empleada en medicina veterinaria y en la actualidad es reconocida su eficacia en la filariasis humana.

Es microfilaricida frente a *O. volvulus,* siendo el fármaco de elección hoy día en las infecciones dérmicas y oculares, ya que una sola dosis es tan eficaz o más que la complicada dosificación de la dietilcarbamazina, que además es más tóxica. Muestra también eficacia en la filariasis linfática y frente a *Strongyloides stercoralis.* Tiene también poderosa actividad microfilaricida frente a *W. bancrofti, B. malayi, L. loa* y *Mansonella ozzardi,* si bien no llega a matar las formas adultas. Es eficaz igualmente frente a *S. stercolaris,* incluso en pacientes inmunodeficientes, en la larva migratoria cutánea, en *A. lumbricoides* y, en menor grado, en *T. trichiura* y *E. vermicularis.*

Provoca un incremento de la entrada de iones cargados negativamente, sobre todo Cl^-, que producen hiperpolarización y parálisis muscular. Contra lo que se pensaba, la facilitación de la entrada de Cl^- es a través de canales independientes del receptor GABA.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 h. Es metabolizada ampliamente y su semivida es de unas 12 h; apenas es excretada por orina. Pasa a la leche materna.

Puede provocar hipotensión ortostática, que se ha relacionado con el número de microfilarias eliminadas. Puede producir prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias y mialgias, efectos que también pueden considerarse reacciones alérgicas a las filarias destruidas. Todas estas reacciones son menos graves que las producidas por dietilcarbamazina.

La indicación principal es la oncocercosis ocular y dérmica; se administra en dosis única por vía oral, 150 µg/kg, repitiendo el tratamiento al cabo de un año. En la actualidad se está utilizando en los programas de quimioterapia masiva en las zonas endémicas.

5. Niridazol

Es un nitrotiazol (v. fig. 70-3), con un espectro amplio que abarca protozoos (amebas), helmintos (nematodos: *Dracunculus medinensis;* trematodos: *Schistosoma japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) y bacterias anaerobias. Es de elección en el tratamiento de las dirofilariasis producidas por *D. medinensis* (v. tabla 70-5), y moderadamente eficaz en la esquistosomiasis causadas por los gérmenes antes citados.

La acción antiparasitaria exige la reducción enzimática previa del grupo nitro por parte del microorganismo. Sin embargo, se piensa que parte de su acción beneficiosa en las parasitosis se debe a la formación de un metabolito capaz de reducir la inflamación secundaria de la piel y de suprimir las reacciones inmunológicas mediadas por células.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma completa, pero muy lenta ($t_{máx}$ de 6 h) y está sometido a intenso fenómeno de primer paso; por ello, su concentración plasmática es baja y la de sus metabolitos es alta. Alcanza mayor concentración en la vena porta, que es donde se acantonan *Schistosomas* sensibles al fármaco. Los metabolitos se eliminan lentamente por orina, a la que confieren un color oscuro.

Las reacciones adversas son menos frecuentes en niños que en adultos. Produce molestias gastrointestinales inespecíficas, pero su toxicidad peculiar es neurológica: insomnio, ansiedad, confusión, agitación, alucinaciones y convulsiones. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática. Puede alterar la onda T del ECG. En enfermos con deficiencia de G-6-PD produce hemólisis.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes hepáticos, epilépticos y neuropsiquiátricos. La posibilidad de que sea teratógeno y carcinógeno está todavía en estudio.

Se da en las dirofilariasis por *D. medinensis* y en las esquistosomiasis a la dosis de 25 mg/kg/día (máximo de 1,5 g) divididos en 2 dosis, durante 5-10 días.

6. Piperazina

Su eficacia principal es frente a *Ascaris y Enterobius,* si bien ha quedado en un segundo plano porque el mebendazol y el pirantel son más eficaces e inocuos. Produce parálisis flácida del *Ascaris* por bloqueo de su respuesta a la acetilcolina; el gusano es eliminado por los movimientos peristálticos.

Se absorbe bien por vía oral; es metabolizada en el 25% y el resto se elimina sin modificar por orina.

En la especie humana se requieren dosis muy elevadas para producir parálisis. Puede provocar molestias gastrointestinales y reacciones alérgicas. En pacientes epilépticos puede exacerbar las crisis. No se aprecian efectos teratógenos. En enfermos renales es mejor no utilizarla por el peligro de acumulación.

La dosis en las ascariasis es de 75 mg/kg (máximo: 3,5 g) una vez al día durante 2 días seguidos. En las enterobiasis, 64 mg/kg (máximo: 2,5 g) una vez al día durante 7 días. Puede repetirse la tanda después de un intervalo de 1 semana.

7. Pirantel-pamoato

Es otro antihelmíntico de elección en las infecciones por *Ascaris* y *Enterobius* en las que consigue curaciones del 90-100% con una sola dosis (v. fig. 70-3); también es muy útil en las *uncinariasis,* en las que obtiene curaciones en el 50-90% de *N. americanus* y en más del 90% de *A. duodenale.* Un análogo, el **oxantel,** es eficaz frente a *T. trichiura.*

Su acción es opuesta a la de la pirenzepina. Ejerce una acción nicotínica que se manifiesta en despolarización mantenida y parálisis espástica de los gusanos, que son eliminados del intestino por peristaltismo.

Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal; sólo el 15% se elimina por orina de forma activa y metabolizada.

Puede ocasionar algunas molestias digestivas, anorexia, mareos, náuseas y alguna erupción. Puede producir aumento de transaminasas.

En la ascariasis y la enterobiasis se administra una dosis única de 11 mg/kg (máximo: 1 g) para niños y adultos. En las uncinariasis, la misma dosis durante 3 días. Si es preciso, se puede repetir el tratamiento un més después.

8. Pirvinio-pamoato

Ha quedado relegado a un segundo plano en el tratamiento de los oxiuros (v. fig. 70-3). Una sola dosis produce curaciones en el 96%, pero como es frecuente la reinfección, es conveniente dar una segunda dosis a las 2-3 semanas de la primera.

Se absorbe muy poco en el tubo digestivo, por lo que se elimina por las heces, que quedan teñidas. Puede producir náuseas, vómitos, dolores cólicos y fotosensibilidad. La dosis única es de 5 mg/kg, repetida a las 2-3 semanas.

B. INFECCIONES POR CESTODOS

1. Clasificación

Desde el punto de vista clínico-terapéutico es útil, también en este caso, dividir a los cestodos según la localización de la lesión en dos grupos (tabla 70-6): *a)* intestinales, que viven en el intestino, y *b)* tisulares, que se encuentran en sangre y tejidos.

Tabla 70-6. Infecciones producidas por cestodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
Taenia saginata	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Taenia solium	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Diphyllobothrium latum	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Hymenolepis nana	Praziquantel	Niclosamida o paromomicina
Dipylidium caninum	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
De localización tisular		
Cysticercus cellulosae	Praziquantel o mebendazol	Albendazol
Echinococcus granulosus	Cirugía	Albendazol
Echinococcus multilocularis		Albendazol

2. Niclosamida

Es el fármaco de elección en las cestodiasis de localización intestinal producidas por *Taenia saginata* y *T. solium, Diphyllobothrium latum* y *Dipylidium caninum;* aunque también es muy eficaz frente a *Hymenolepis nana,* ocupa un segundo lugar porque el praziquantel requiere una sola dosis (v. fig. 70-3 y tabla 70-6).

Inhibe la fosforilación anaerobia del ADP que se lleva a cabo en las mitocondrias de los cestodos, un proceso que produce energía y depende de la capacidad de fijar CO_2.

No se absorbe en el tracto gastrointestinal; se elimina por heces.

Muy rara vez puede producir alguna molestia gastrointestinal.

Se utiliza en todas las infecciones por cestodos de localización intestinal; no es necesario utilizar un laxante con excepción de las infecciones por *T. solium,* para evitar que la siguiente liberación de huevos pueda originar una cisticercosis. Para todos los casos excepto *H. nana,* basta una sola dosis de 2 g en los adultos, 1,5 g para niños de más de 34 kg, y 1 g para niños de 11 a 34 kg. En las infecciones por *H. nana* se administra durante 5 días seguidos.

3. Praziquantel

Es una pirazinoisoquinolina (v. fig. 70-3) que posee un espectro muy amplio, tanto frente a cestodos como trematodos (v. más adelante). Entre los primeros, ataca *T. solium, T. saginata, D. latum, H. nana* y *D. caninum,* así como en la cisticercosis producida tras la migración de *T. solium.* Entre los trematodos, actúa contra todos los *Schistosomas, Clonorchis*

sinensis, Opisthorchis viverrini, Fasciola hepatica, Paragonimus westermani, Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes y *Metagonimus yokoganrai.*

En su mecanismo de acción destaca su especificidad por actuar contra los gusanos; aumenta la permeabilidad de membranas de las células helmínticas para el paso de iones monovalentes y bivalentes, destacando el calcio entre estos últimos. Sin embargo, esta acción no basta para explicar los complejos efectos sobre los helmintos. A concentraciones pequeñas aumenta la actividad muscular, que termina en contracción y parálisis espástica; con ello, el gusano pierde su capacidad de agarrarse a las paredes del intestino o de los vasos. A mayores concentraciones, el praziquantel provoca modificaciones en los tegumentos del gusano, en forma de vacuolización y vesiculación, que terminan por permitir la fagocitación y desintegración del gusano.

Aunque se absorbe por vía oral en el 80%, sufre un intenso fenómeno de primer paso por hidroxilación hepática; el $t_{máx}$ es de 1 h y la semivida plasmática de 0,8-1,5 h. Se desconoce la actividad antihelmíntica de sus metabolitos, cuya semivida es de 4-5 h, siendo eliminados por orina. Pasa en el 10-20% la barrera hematoencefálica y pasa también a la leche, donde la concentración llega a ser el 25% de la plasmática.

Las reacciones adversas suelen guardar relación con la dosis. Pueden aparecer cierto malestar, cefalea, mareo y molestias digestivas, en general ligeras. Con menor frecuencia produce cansancio, diarrea, urticaria, prurito, sudor, erupción y ligero aumento de transaminasas que es reversible. Dada su similitud estructural con los ansiolíticos, aparece somnolencia con cierta frecuencia.

Los enfermos con neurocisticercosis presentan un síndrome caracterizado por cefalea, hipertermia, hipertensión endocraneal, convulsiones y aracnoiditis, como reacción local inflamatoria frente a los organismos muertos.

En las teniasis y las difilobotriasis, se emplean 10 a 20 mg/kg en una sola toma; en la himenolepiasis, 15 a 25 mg/kg en una toma. En la cisticercosis, 50 mg/kg/día divididos en 3 dosis durante 14 días; si hay complicación neurológica, conviene asociar corticoides (prednisona, 30-40 mg/día). Puede ser necesario repetir otra tanda entre los 3 y los 6 meses.

En las esquistosomiasis o bilharziasis se emplean 40 mg/kg en una sola dosis en el caso de *S. haematobium* y *S. mansoni,* y 40-60 mg/kg divididos en 3 dosis para *S. japonicum* y *S. mekongi.* En las fascioliasis y fasciolopsiasis, 75 mg/kg divididos en 3 dosis durante un solo día; en la paragonimiasis, la misma dosis durante 1-2 días; en la clonorquiasis y la opistorquiasis, la misma dosis durante 1-3 días, pudiendo repetirse la tanda si es necesario.

4. Albendazol

Su eficacia y propiedades son expuestas en el apartado I, A, 2.2.

C. INFECCIONES POR TREMATODOS

1. Clasificación

Los trematodos o distomas patógenos para la especie humana se encuentran señalados en la tabla 70-7. La clínica depende, fundamentalmente, del lugar de penetración y acantonamiento del parásito. El **praziquantel,** descrito en el apartado anterior, muestra un espectro muy amplio, por cuanto es activo frente a todos los trematodos patógenos (tabla 70-7). A continuación se describen otros fármacos utilizables como alternativa del praziquantel. El **niridazol** se describe en XII, A, 5.

2. Bitionol

Producido inicialmente como bactericida frente a cocos grampositivos, se utilizó en forma tópica, pero fue abandonado por las reacciones de fotosensibilidad. En la actualidad se emplea como alternativa en el tratamiento de *Paragonimus westermani* y *Fasciola hepatica.* En las paragonimiasis se usa a la dosis de 30-50 mg/kg por vía oral, en días alternos hasta un total de 10-15 días. En las fascioliasis, 3 g/día por vía oral en días alternos hasta un total de 15 días.

Provoca molestias gastrointestinales de diverso tipo, mareo, cefalea y erupciones cutáneas. En aplicación tópica provoca con frecuencia fotosensibilidad. Rara vez puede producir leucopenia y hepatitis tóxica.

3. Metrifonato

Es un compuesto organofosforado (v. fig. 70-3) que inhibe la colinesterasa (v. cap. 14, II, B). Utilizado inicialmente como insecticida, mostró actividad antihelmíntica; aunque *in vitro* resulta equipotente frente a *Schistosoma mansoni* y *S. haematobium,* en la clínica es eficaz sólo contra el *S. haematobium,* quizá por su localización en el plexo vesical. Se piensa que la actividad antihelmíntica es consecuencia de la anticolinesterásica, produciendo parálisis de la musculatura del gusano.

Tabla 70-7. Infecciones producidas por trematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
Schistosoma haematobium	Praziquantel	Metrifonato
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquina
Schistosoma japonicum y *S. mekongi*	Praziquantel	Niridazol, tartrato de antimonio y potasio
Schistosoma intercalatum	Praziquantel	Niridazol
Clonorchis sinensis y *Opisthorchis viverrini*	Praziquantel	
Fasciola hepatica	Praziquantel	Bitionol
Paragonimus westermani	Praziquantel	Bitionol
Fasciolopsis buski	Praziquantel	Tetracloroetileno

El metrifonato se absorbe bien por vía oral, transformándose en el organismo en **diclorvos,** metabolito activo. El $t_{máx}$ de ambos compuestos, tras administración de metrifonato, es de 1 h y su semivida de 1,5 h. El diclorvos es inactivado posteriormente en el plasma por esterasas.

Las reacciones adversas, en general, son ligeras y pasajeras: molestias abdominales, debilidad, cefalea, vértigo o mareo. La actividad colinesterásica del plasma desciende intensamente, por lo que debe evitarse el metrifonato en enfermedades en las que ya esté descendida (variantes genéticas, ambientes en los que se empleen abundantemente los organofosforados como insecticidas).

Se emplea como alternativa del praziquantel en la infección por *S. haematobium;* la dosis es de 5-15 mg/kg cada 2 semanas, por un total de 3 dosis.

4. Oxamniquina

Es un derivado tetrahidroquinolínico que se produce por hidroxilación bacteriana de su precursor sintético, de gran eficacia frente a *Schistosoma mansoni;* ha logrado curaciones del 100% en Brasil y del 90-100% en África. Se desconoce su mecanismo de acción.

Se absorbe bien por vía gastrointestinal aunque sufre intensa metabolización y fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de unas 3 h; la semivida de eliminación es de 1,5-2 h. Se metaboliza en su mayor parte en productos inactivados que se eliminan por orina.

Puede provocar mareo, somnolencia, molestias digestivas, fiebre, eosinofilia, infiltrados pulmonares, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas, alucinaciones y convulsiones en enfermos predispuestos (epilépticos).

Se utiliza por vía oral en el tratamiento de la infección por *S. mansoni*. En el continente americano, 15 mg/kg en una sola dosis después de la comida o poco antes de acostarse para reducir los efectos secundarios. En África, 15 mg/kg 2 veces al día durante 2 días.

IV. INFESTACIONES POR ECTOPARÁSITOS

1. Principios generales

Los ectoparásitos provocan infecciones en la piel que son cada vez más frecuentes, incluso en los países desarrollados. Las más comunes son la sarna, producida por garrapatas, las *pediculosis* por piojos, la *pulicosis* por pulgas, y la *cinicosis* por chinches. Su tratamiento exige un diagnóstico exacto.

La sarna se transmite por el ácaro garrapata *(Sarcoptes scabiei),* mediante contacto piel a piel, en general prolongado y no necesariamente sexual. Son característicos el picor y la existencia de tunelillos o surcos creados por el ácaro en la piel, pero pueden no ser aparentes. Es preciso saber establecer el diagnóstico diferencial y, en último término, identificar el ácaro.

En el hombre, las pediculosis están causadas por tres tipos de piojos: *Phthirus pubis* (ladillas) que infestan inicialmente la piel y el pelo del pubis, *Pediculus humanus* (variedad *corporis* o *vestimenti*), que habita en los vestidos e infestan el tronco y extremidades para alimentarse, y *Pediculus humanus* (variedad *capitis*) que afecta el cuero cabelludo. En las viviendas con buenas condiciones higiénicas, las dos primeras infestaciones son poco comunes; sin embargo, las infestaciones por *P. capitis* no respetan el estado socioeconómico de la familia y ni siquiera los lavados regulares de cuerpo y cabeza evitan que aparezca subrepticiamente, en general a través de los niños, en forma de liendres o piojos, de ahí que se requieran medidas especiales de lavado en áreas o en épocas en que el piojo extienda el contagio.

P. pubis se transmite casi siempre por contacto sexual; los niños lo adquieren si duermen con uno de los padres infectados. *P. corporis* se transmite por contacto de vestidos o de ropa de cama. *P. capitis* salta de una cabeza a otra, de ahí que su transmisión sea mayor en comunidades de mucha gente o por el uso de peines o gorros de personas infestadas.

El tratamiento de piojos y ladillas es similar, porque ambos viven directamente sobre el paciente; es diferente para *P. corporis* porque viven y ponen sus huevos en los vestidos y sólo utilizan el cuerpo humano para nutrirse.

Las cinicosis están producidas por la chinche *C. lectularis,* que en la piel forma placas dérmicas causantes de intenso picor, pueden ser hemorrágicas, induradas y crónicas. El contacto anal con la ropa de la cama puede ser el sistema de transmisión. El tratamiento exige la eliminación del foco y el alivio sintomático del picor.

Las pulicosis pueden estar producidas por distintos tipos de pulgas: *P. irritans* (humanos), *Ctenocephalides canis* (perro), *C. felis* (gato), *Xenopsylla cheopsis* (rata) o *Cerathophyllus gallinae* (pollo). Se adquieren en sitios públicos y tiendas de animales. El tratamiento es sintomático pero hay que eliminar el foco, tanto en el animal como en su entorno.

2. Piretrinas

Son productos naturales que se obtienen de las flores de la planta *Chrysanthemum cinerariae folium;* contienen no menos del 1% de piretrinas, de las cuales la mitad por lo menos es piretrina I. La actividad insecticida de la flor del *Piretrum* se debe a dos grupos de ésteres. Un grupo consta de piretrina I y cinerina I, las cuales poseen el ácido crisantémico en su porción ácida. El segundo grupo de ésteres consta de piretrina II y cinerina II, que contienen ácido pirétrico como componente ácido.

El *Piretrum* es tóxico para muchos insectos y actúa por contacto; de hecho, es más rápido que el dicofano o el lindano. Sin embargo, su acción es relativamente corta, debido a la biotransformación por hidrólisis y por hidroxilación que sufre en el insecto. La acción de las piretrinas suele prolongarse mediante la adición de un inhibidor enzimático, el **butóxido de piperonilo** y el **bucarpolato.** El butóxido de piperonilo, además de inhibir la degradación de las piretrinas, tiene por sí mismo acción acaricida y cierta actividad insecticida; en conjunto, potencia la acción de las piretrinas. De hecho, los preparados comerciales de piretrinas contienen a menudo

asociado el butóxido de piperonilo al extracto de *piretrum* o algún derivado de piretrina.

Las piretrinas que se emplean contra la pediculosis son varias, pero la más utilizada es la **permetrina.** La tetrametrina al parecer actúa algo más rápidamente.

La toxicidad es escasa; puede ser irritante sobre los ojos y la mucosa. Se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad.

Se emplea sólo para uso externo, en forma de champúes, lociones o aerosoles; es preciso que actúe durante varios minutos, limpiándolos después con otro champú y aclarando bien con agua caliente. Las liendres deben ser extirpadas con un peine de puntas finas y con pinzas. Conviene repetir la limpieza 7 días después. La **permetrina** al 5% en aplicación única sirve también para el tratamiento de la sarna (infecciones por *S. scabiei*). Para esta última, se requiere una aplicación en masaje, de la cabeza a los pies, dejándolo durante 8-14 h antes de aclarar. Puede producir picor, edema y eritema, escozor y parestesias.

3. Lindano

Es el isómero γ del hexacloruro de benceno o **hexaclorociclohexano.** Es el fármaco de elección para el tratamiento de la sarna, por cuanto basta una sola aplicación; es también útil para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza y el pubis, y tiene cierta acción ovicida. Por su liposolubilidad penetra en los parásitos y paraliza su sistema nervioso.

Deben guardarse ciertas precauciones en su uso, debido a su toxicidad potencial. Se absorbe por cualquier vía, incluida la piel y las mucosas, tanto más cuanto más lipofílico sea el vehículo. Se distribuye por todo el organismo; es metabolizado abundantemente en el hígado por enzimas inducibles para originar diversos clorofenoles. A su vez, el lindano es inductor de CYP1A1, CYP2B2, CYP1A2, glutatión-S transferasas y glucuroniltransferasas. La semivida es de unas 20 h.

El lindano irrita los ojos y las mucosas; puede producir dermatitis por contacto si se emplea de manera excesiva o continuada. Una vez absorbido, origina un cuadro neurológico grave, caracterizado por activación del SNC con convulsiones, seguido de depresión. La acción se debe a una combinación de inhibición de los sistemas GABA cerebrales y de los sistemas de transporte relacionados con ATP-asas. Por eso se deben seguir muy estrictamente las instrucciones de aplicación.

Para el tratamiento de la *pediculosis* de la cabeza se usa en forma de champú o de loción al 1%, dejándolo actuar durante unos 4 min, seguido de intenso lavado. En las pediculosis púbicas conviene lavar bien el pelo del pubis, la región perineal, el abdomen, los muslos e incluso el tronco y las axilas. En ambos casos se repite el tratamiento una semana después. En las pediculosis del cuerpo se aplica una capa fina de loción o crema en el área infestada y en las áreas pilosas adyacentes, dejándola durante 8-12 h; después se lava. En la *sarna* se aplican 20-30 g por todo el cuerpo excepto la cara, evitando ojos y mucosas; se deja durante una noche (8-12 h) y se lava intensamente. Basta con una aplicación, pero a veces se necesita repetir 1 semana después. Su eficacia aumenta al combinarlo con benzoato de bencilo.

4. Crotamitón

Es la *N*-etil-N-O-tolilcrotonamida, que tiene poderosa actividad acaricida; es de elección en el tratamiento de la sarna, aplicándolo en crema o loción al 10% después del baño y dejándolo secar. La aplicación debe comprender todo el cuerpo, especialmente debajo de los pliegues. Es recomendable hacer una segunda aplicación al cabo de 24 h. Se cambia toda la ropa, incluida la de cama, después del tratamiento. Se ha afirmado que tiene, además, actividad antiprurítica por sí mismo, pero es discutible.

A veces produce una ligera dermatitis por contacto. Debe evitarse el contacto con ojos, boca y meato uretral.

5. Otros fármacos

El **mesulfeno** es el 2,7-dimetiltiantreno, que tiene propiedades parasiticidas y antipruríticas. Se emplea en las pediculosis, el acné, la seborrea y la sarna. Se debe aplicar diariamente durante 3 días sobre la zona afectada, frotando con fuerza, para lavar después con agua caliente. Se han descrito algunos casos de sensibilización.

El **carbarilo** es el 1-naftilmetilcarbamato, con capacidad de inhibir la colinesterasa, que se ha empleado como insecticida; se emplea también en la pediculosis *capitis* en loción o champú al 0,5-1%.

La toxicidad corresponde a la general de los carbamatos anticolinesterásicos; los síntomas de intoxicación son más cortos y menos intensos que con los organofosforados (v. cap. 14).

El **benzoato de bencilo** es un ingrediente del bálsamo de Perú que se ha utilizado como insecticida y conservante de perfumes y alimentos. Es activo en la sarna y pediculosis, por lo que se utiliza tópicamente en asociación con lindano para el tratamiento de la sarna.

En situaciones de sarna particularmente resistente se recurre a la **ivermectina** (XII, A, 4) (oral 0,2 mg/kg) y **tiabendazol** (oral y tópico) (XII, A, 2.3).

BIBLIOGRAFÍA

Antiparasitarios: protozoos

Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med. 2005; 352:1565-77.

Barradell LB, Fitton A. Artesunate: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria. Drugs. 1995;50:714-41.

Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis. 1997;24:684-703.

Bryson HM, Goa KL. Halofantrine: a review of its antimalarial activity pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1992;43:236-58.

De Vries PJ, Dien TK. Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. Drugs. 1996;52:818-36.

Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. Pharmacol Ther. 1998;79: 55-87.
Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. Drugs. 1997;54:679-708.
Goa KL, Campoli-Richards DM. Pentamidine isethionate: a review of its antiprotozoal activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in *Pneumocystis carinii* pneumonia. Drugs. 1987;33:242-58.
Griffin JP. Drug interactions with antimalarial agents. Adverse Drug Reac Toxicol Rev. 1999;18:25-43.
Griffiths JK. Human cryptosporidiosis: epidemiology, transmission, clinical disease, treatment and diagnosis. Adv Parasitol. 1998;40:37-85.
Haile LG, Flaherty JF. Atovaquone: a review. Ann Pharmacother. 1993; 27:1488-94.
Hoffman SL. Artemether in severe malaria. Still too many deaths. N Engl J Med. 1996;335:124-5.
Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. Clin Pharmacokinet. 1999;36:353-73.
Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. N Engl J Med. 1996;334:1178-83.
McCabe RE, Oster S. Current recommendations and future prospects in the treatment of toxoplasmosis. Drugs. 1989;38:973-87.
Newton P, White NJ. Malaria: new developments in treatment and prevention. Annu Rev Med. 1999;50:179-92.
O'Neill PM, Bray PG, Hawley SR, Ward SA, Park BK. 4-aminoquinolines: past, present and future; a chemical perspective. Pharmacol Ther. 1998;77:29-58.
Ortega YR, Adam RD. Giardia: overview and update. Clin Infect Dis. 1997;25:545-50.
Palmer KJ, Holliday SM, Brodden RN. Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1993;45:430-75.
Rosenblatt JE. Antiparasitic agents. Mayo Clin Proc. 1999;74:1161-75.
Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Eng J Med. 2008;358:1829-36.
Vaidya AB. Mitochondrial physiology as a target for atovaquone and other antimalarials. En: Sherman IW, editor. Malaria: parasite biology, pathogenesis and protection.Washington DC: ASM Press; 1998. p. 355-68.
Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. Drugs. 1990;40:176-202.
Wang CC. Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of African trypanosomiasis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995;35:93-127.

Antiparasitarios: helmintos y ectoparásitos

Albonico M. Methods to sustain drug efficacy in helmint control programmes. Acta Trop. 2003;86:233-42.
Andrews P. Praziquantel: mechanisms of anti-schistosomalactivity. Pharmacol Ther. 1985;29:196-56.
Archer S. The chemotherapy of schistosomiasis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1985;25:485-508.
Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, et al. Adverse drug reactions toanthelmintics. Ann Pharmacother. 2004;38:383-8.
Broker S, Bethony J, Holtez PJ. Hookworm infevctions in the 21st century. Adv Parasitol. 2004;58:197-228.
Corachán M. Parasitosis. En: Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: Eunsa, 1996.
Dayan AD. Albendazole, mebendazol and praziquantel. Review of nonclinical toxicity and pharmacockinetics. Acta Trop. 2003;86:141-59.
Edwards G, Breckenridge AM. Clinical pharmacokinetics of anthelmintic drugs. Clin Pharmacokinet. 1988;15:67-93.
Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin: a review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. Drugs. 1991;42:640-58.
Guyatt H, Chan M, Medley G, et al. Control of ascaris infection by chemotherapy: which is the most cost-effective option? Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995;89:16-20.
Horton J. Global anthelmintic chemotherapy programs: learning from history. Trends Parasitol. 2003;19:405-9
Hotez PJ, Brooker S, Bethony J, et al. Current concepts: hookworm infection. N Eng J Med. 2004;351:799-807.
Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. Parasitol Today. 1990;6:107-112.
Morris DL. Albendazole: objective evidence of response in human hydatid disease. JAMA. 1985,253:2053-7.
Pearson RD, Hewlett EL. Niclosamide therapy for tapeworm infections. Ann Intern Med. 1985;102:550-1.
Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HF, Bickers DR. Pharmacotherapy of ectoparasitic infections. Drugs. 2001;61:1067-88.
Sangster NC, Gill J. Pharmacology of anthelmintic resistance. Parasitol Today. 1999;15:141-6.
Savioli L, Bundy D, Tomkins A. Intestinal parasitic infections: a soluble public health problem. Trans R Soc Trop Med Hyd. 1992;86:353-4.
Silva N de, Guyatt H, Bundy D. Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. Drugs. 1997;53:769-88.
Stephenson I, Wiselka M. Drug treatment of tropical parasitic infections. Recent achievements and developments. Drugs. 2000;60; 985-95.
Taylor MJ, Hoerauf A. A new approach to the treatment of filariasis. Curr Opin Infect Dis. 2001;14:727-31.
WHO. Health of school children: treatment of intestinal helminths and schistosomiasis. 1995 WHO/SCHISTO/95.112, WHO/CDS/95.1.
WHO. The control of schistosomiasis. WHO Technical report Series 830. Ginebra: WHO, 1993.
WHO. WHO model prescribing information-drugs used in parasitic diseases, 2.ª ed. Ginebra: WHO, 1995.

SECCIÓN XII

Miscelánea

71 Metales: toxicología y antídotos

72 Farmacología dermatológica

73 Terapia génica

71 Metales: toxicología y antídotos

J. Flórez

I. TOXICOLOGÍA DE LOS METALES

1. Concepto de la farmacología

Existen elementos metálicos en todos los organismos vivos, en los que desempeñan papeles muy diversos: pueden comportarse como elementos estructurales, estabilizadores de estructuras biológicas, activadores enzimáticos y componentes de sistemas redox. Por ello, algunos metales son elementos esenciales de funciones biológicas, pero si se presentan en exceso, todos se convierten en elementos tóxicos.

En la naturaleza, los elementos metálicos se encuentran en varias formas de oxidación: compuestos inorgánicos convencionales, como las sales iónicas simples, complejos metálicos o compuestos de coordinación y compuestos organometálicos. Los átomos que forman los compuestos metálicos pueden estar unidos por enlaces iónicos, covalentes y por enlaces que poseen un carácter intermedio. Cuando se disuelven en agua, muchos compuestos metálicos se disocian en iones, comportándose a menudo como cationes, aunque, en ocasiones, pueden ser oxoaniones. Pueden formar también compuestos con otros metales.

La exposición de los seres humanos a los elementos metálicos, así como la contaminación del ambiente, se debe tanto a factores naturales (p. ej., erosión de los depósitos de minerales metálicos en la superficie), como a factores derivados de las actividades humanas (p. ej., minería, fundiciones, combustión del petróleo y de sus múltiples derivados, y aplicaciones industriales de los metales). El uso industrial y comercial de los metales continúa creciendo con rapidez: se encuentran nuevas aplicaciones a metales menos familiares, como los metales de transición; se usan con profusión catalizadores, en su mayoría de carácter metálico; la industria plástica utiliza compuestos metálicos como estabilizadores de la temperatura; el chapeado o la producción de lubricantes requieren también el uso de compuestos metálicos. Por todo ello, aumenta considerablemente la descarga de metales al medio ambiente humano; lo que varía es la distancia que puedan recorrer desde su origen, pero a veces es considerable, tanto por aire como por agua o por tierra.

En el momento actual, la información disponible sobre la toxicidad de los metales en la especie humana proviene de la sanidad industrial. Existen unos 20 metales que provocan cuadros tóxicos bien definidos en el hombre; los mejor estudiados son los causados por plomo, mercurio, arsénico, cadmio y manganeso, pero hay otros que producen no menos preocupación, como el antimonio y el cobalto, compuestos organometálicos del estaño, molibdeno, aluminio, antimonio, tungsteno o bario. Desde el punto de vista de la toxicología ambiental, los elementos que causan mayor preocupación son el cadmio, el plomo, el mercurio y el arsénico, debido a la abundancia y extensión de su presencia y a su capacidad de incorporarse a amplios sectores de población.

Los metales no sufren procesos de *metabolización* o *desintegración*. Una vez absorbidos, el metal queda en el organismo hasta ser excretado; del mismo modo, resulta muy difícil eliminarlo del ambiente. De ahí que muchos de ellos posean una semivida biológica muy larga y tiendan a acumularse en el organismo a lo largo de la vida.

Las principales *vías de exposición* a los metales son la respiratoria, la digestiva y, en menor grado, la dérmica, pero la más importante, como vía de exposición ocupacional, es la inhalatoria. Además, el aire contaminado afecta al suelo y el agua, con lo que contamina también los cultivos y alimentos de origen animal que después serán ingeridos. La inhalación del tabaco es también una fuente importante de contaminación, ya que el humo contiene cadmio, níquel, arsénico y plomo.

Como regla general, el primer efecto biológico de un metal surge en un órgano determinado, que es específico para ese metal y en circunstancias específicas. Para que aparezca dicho efecto es necesario que el metal alcance cierta concentración en las células de ese órgano. La *concentración crítica celular* se ha definido como la concentración de metal a la que aparecen cambios funcionales lesivos, sean reversibles o irreversibles. La *concentración crítica en un órgano* es la concentración media alcanzada en un órgano, capaz de afectar a un número suficientemente grande de sus células más sensibles. Como es evidente, estas concentraciones críticas pueden variar de un individuo a otro, en función de sus diferencias biológicas de sensibilidad. Es útil también el término *órgano crítico*, que en el pasado designaba al órgano que era afectado más gravemente, pero que en la actualidad sirve para identificar al órgano que primero alcance una concentración crítica en unas circunstancias determinadas de exposición y para una población determinada. De este modo, el término adquiere un valor claramente preventivo, ya que, al detectar el comienzo de una intoxicación, se convierte en alarma para prevenir efectos más graves.

2. Aluminio

El aluminio es el metal más abundante en la corteza terrestre. Desde el punto de vista industrial y comercial, se emplea cada vez más en la tecnología eléctrica, en la industria de transporte, embalaje y construcción, así como en utensilios domésticos y envasados. Los compuestos de aluminio se utilizan en el procesamiento, el empaquetamiento y la preservación de alimentos y como adicionantes de alimentos; el sulfato de aluminio se usa también mucho para sedimentación de partículas en el tratamiento de agua potable. Desde el punto de vista terapéutico, los derivados de alumnio se emplean como antiácidos (v. cap. 44) y para reducir la hiperfosfatemia de la insuficiencia renal (v. cap. 56). El aluminio forma parte también de numerosos *antiperspirantes* de aplicación tópica en forma de cloruro, sulfato, etc. (v. cap. 72).

Aunque suele afirmarse que no se absorbe en el tubo digestivo, existe cierta absorción que es fácilmente equilibrada por la excreción renal, pero, en caso de insuficiencia renal, la administración de aluminio en forma de hidróxido puede provocar acumulación creciente en el organismo, depositándose sobre todo en el tejido pulmonar, el cerebro y los huesos. En algunas regiones existen también aguas que contienen una concentración elevada de aluminio; el empleo de estas aguas en la diálisis de pacientes con insuficiencia renal provoca una acumulación importante de aluminio en el organismo, que ha provocado brotes epidemiológicos de intoxicación, toxicidad aguda y crónica.

La exposición continuada al polvo de aluminio causa una reacción fibrótica pulmonar, que llega a ser mortal. En los pacientes urémicos dializados con agua rica en aluminio aparece encefalopatía con signos agudos de mioclonías y disartria, signos crónicos que pueden llegar a la demencia y osteodistrofia renal con dolores óseos y abundantes fracturas, resistente a la vitamina D. En los pacientes que toman hidróxido de aluminio para controlar la hiperfosfatemia, existe también cierto riesgo de que aparezcan estos signos tóxicos.

Su tratamiento exige la desionización del agua de diálisis y la reducción de la ingesta de aluminio. En algunos casos, la **deferoxamina** ha mostrado cierta capacidad de deplecionar los depósitos de aluminio.

3. Antimonio

Forma parte de aleaciones con otros metales. Los compuestos de antimonio se emplean para producir materiales y tejidos resistentes al fuego, para fabricación de cerámica y vidrios, y para sostener otros metales y pigmentos. Se utiliza también en algunos compuestos con fines terapéuticos (v. cap. 70).

El antimonio se absorbe principalmente por vía digestiva y se elimina con rapidez por orina y heces, siendo mayor la vía urinaria para los compuestos pentavalentes; sin embargo, una pequeña fracción puede permanecer en el organismo durante tiempo prolongado.

La acción tóxica aguda y crónica observada más a menudo se debe a la exposición ambiental de carácter industrial. Provoca signos irritativos respiratorios que pueden ocasionar el edema agudo de pulmón. Los efectos crónicos aparecen después de varias semanas de exposición, en forma de rinitis, faringitis, hemorragias nasales, traqueítis, cuadros de tipo neumoconiótico y enfisema pulmonar. En la piel puede producir erupciones pustulares. Puede originar alteraciones en el electrocardiograma (ECG), y se han notificado algunas muertes repentinas en trabajadores expuestos a altas concentraciones de antimonio. Por vía oral, puede inducir cuadros agudos intestinales. No existe un tratamiento específico de esta intoxicación.

4. Arsénico

Los compuestos de arsénico se clasifican en tres grupos: *a)* compuestos con arsénico inorgánico; *b)* compuestos con arsénico orgánico, y *c)* el gas arsina. Tanto los compuestos orgánicos como los inorgánicos pueden tener el arsénico en forma trivalente y pentavalente.

En la naturaleza, el arsénico se encuentra en las minas de sulfuro; la arsenopirita es el mineral más común que contiene arsénico. Los usos más frecuentes del arsénico son: como pesticidas (arsenato de plomo, arsenato cálcico o arsenito sódico), como herbicidas (arsenato monosódico, ácido dimetilarsínico o ácido cacodílico), como desecante de algodón (ácido arsénico) y como conservante de madera (arsenato de cinc y cromo). Sirve también para modificar el color del vidrio, para la fabricación de vidrio ópalo y esmaltes, y para la purificación de gases industriales. El arsénico elemental se utiliza también en la fabricación de diversas aleaciones con el fin de aumentar su dureza y su resistencia al calor.

En el ambiente, el arsénico se encuentra a concentraciones elevadas en ciertos alimentos marinos (peces y mariscos) y en alimentos obtenidos de áreas sometidas a tratamiento con arsénico (insecticidas y herbicidas); en las aguas naturales, la concentración es muy variable, dependiendo del terreno y, por supuesto, de la existencia de posibles fuentes de contaminación. Lógicamente, las fábricas de fundición, la combustión de la hulla y las fábricas de insecticidas u otros productos que contengan arsénico constituyen focos de particular peligro de exposición, ya que el arsénico puede acceder por vía inhalatoria y depositarse a lo largo de la mucosa de las vías respiratorias y penetrar después en el organismo.

La absorción intestinal de los derivados orgánicos e inorgánicos es elevada (80%); se distribuye por todo el organismo y se elimina preferentemente por vía renal; una parte se almacena en músculos, huesos, piel y sus tegumentos (pelo y uñas).

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera es infrecuente en la actualidad y la segunda se debe a la exposición ambiental del aire o del agua contaminados. La dosis letal por vía oral de trióxido arsénico oscila entre 70 y 180 mg. El trióxido arsénico, el tricloruro arsénico y los gases arsénicos de guerra producen intensa irritación y vesicación en las mucosas de las vías respiratorias, la conjuntiva ocular y la piel. Por vía oral, la intoxicación aguda provoca un cuadro intestinal grave, con intenso dolor gástrico, vómitos y diarrea, que puede terminar en *shock;* oliguria, hematuria y anuria pueden complicar el cuadro. Si no es mortal, este cuadro puede ir seguido de fiebre, anorexia, afectación hepática, melanosis, perturbación de la función cardíaca, edema facial, lesiones de la piel y signos neurológicos.

En la intoxicación crónica destacan las lesiones de la piel y las mucosas que, en ocasiones, se transforman en neoplásicas. Son características las lesiones de palmas y plantas, la melanosis y, a veces, la

leucodermia, la hiperqueratosis y la existencia de estrías blancas en las uñas. En las mucosas aparecen conjuntivitis y queratoconjuntivitis, afectación de vías respiratorias y perforación del tabique nasal. Son frecuentes las alteraciones neurológicas en forma de neuritis simétrica y dolorosa, con disfunción motora y parestesias, y anomalías en el electromiograma. Aparecen anemia moderada y leucocitopenia. Puede haber alteraciones cardíacas que se manifiestan en el ECG.

Parece que existe una relación clara entre la duración de la exposición al arsénico y la aparición de cáncer de piel de diversas características y de cáncer de pulmón.

La intoxicación oral aguda se trata con medidas generales de apoyo, quelación con **dimercaprol** (3 mg/kg por vía intramuscular cada 4 h) y carbón oral. Posteriormente se puede recurrir a la **penicilamina** oral durante 4 días. En caso de intoxicación aguda con lesiones respiratorias o dérmicas graves, puede recurrirse al dimercaprol.

En las intoxicaciones crónicas con dermatosis se prefiere la penicilamina. Las lesiones dérmicas y neurológicas pueden persistir durante años, progresando la queratosis hacia la enfermedad de Bowen, que se puede extender por todo el cuerpo en forma múltiple.

En la intoxicación por **arsina** (AsH_3), gas inflamable que se genera siempre que se libere hidrógeno naciente si existe material que contenga arsénico, el efecto principal es una hemólisis grave, acompañada de náuseas, cólicos abdominales, vómitos, disnea y hematuria. La terapia debe ser predominantemente sintomática, ya que el dimercaprol es poco eficaz.

5. Berilio

Es un metal ligero que se emplea mucho en diversas aleaciones de metales que se usan como componentes de misiles, reactores nucleares, piezas aeronáuticas, pantallas de rayos X y diversos componentes de material de alta tecnología.

La intoxicación por berilio es fundamentalmente de carácter ocupacional o por contaminación a partir de gases y humos de determinadas industrias. El berilio apenas se absorbe por vía digestiva, pero puede ser inhalado y permanecer durante semanas en las mucosas de las vías respiratorias. Provoca neumonitis aguda, granulomatosis pulmonar crónica, dermatitis alérgica y eccematosa. La granulomatosis crónica cursa de modo insidioso y es responsable de una mortalidad elevada. Aunque en animales muestra un alto poder cancerígeno, no se ha podido confirmar este extremo en la especie humana.

6. Bismuto

El bismuto se emplea en la industria metalúrgica de aleaciones y como aditivo en aplicación electrónica y termoeléctrica. Ha sido también muy utilizado como astringente, formando parte de numerosos productos de aplicación gastrointestinal, en forma de sales antiácidas, adsorbentes, etc. Es componente habitual de las combinaciones para erradicar *Helicobacter pylori* (v. cap. 43). Aún hoy se producen algunas intoxicaciones por ingestión de estos preparados.

La absorción es escasa por vía digestiva, aunque algunas sales administradas de forma crónica pueden llegar a hacerlo en grado suficiente y acumularse en el organismo. Se elimina sobre todo por el riñón.

La intoxicación crónica por bismuto afecta al sistema nervioso, produciendo una encefalopatía caracterizada por confusión, temblor, torpeza, mioclonías y alteraciones de la marcha; puede lesionar también el hígado, el riñón, la piel y las mucosas.

7. Cadmio

Se ha convertido en uno de los metales con mayor capacidad contaminante, dado que su utilización es cada vez más abundante y su reciclaje es muy lento. En la naturaleza se encuentra asociado al cinc, plomo y cobre, extrayéndose de manera conjunta con estos metales. Su producción aumenta cada año debido a la diversidad de aplicaciones: galvanización y electrochapeado, protección del hierro frente a la oxidación y corrosión, pigmentación de plásticos y pinturas, estabilización de plásticos, endurecimiento del cobre y aumento de su resistencia frente a cambios mecánicos y térmicos, fabricación de pilas y electrodos, etc.

El cadmio se encuentra en diversos alimentos, tanto animales como vegetales, en el agua y el aire del ambiente; su concentración puede aumentar considerablemente por contaminación a partir de las industrias que lo trabajan. El humo del tabaco es una de las fuentes de exposición más importante de cadmio en la vida ordinaria.

La vía de entrada más peligrosa del cadmio es la respiratoria, ya que la absorción por vía digestiva es sólo del 5%, si bien esta absorción puede aumentar cuando existen deficiencias de calcio o hierro. Dependiendo del tamaño de las partículas inhaladas, el cadmio se deposita en los alvéolos pulmonares, desde donde se absorbe al organismo. Una vez distribuido, se acumula en el hígado y el riñón, y atraviesa mal la barrera hematoencefálica y placentaria. El cadmio se une a la proteína *metalotienina,* cuyo peso molecular es de 6.000-7.000; esta proteína puede fijar hasta el 11% de cadmio y cinc porque una tercera parte de sus aminoácidos contiene grupo -SH. La metalotienina se encuentra abundantemente en el hígado, puede ser filtrada en el glomérulo y reabsorbida en el túbulo, concentrándose sobre todo en la corteza renal. La excreción renal de cadmio es muy lenta, por lo que su semivida es muy alta, sobre todo en los compartimentos profundos (riñón, hígado y músculo), donde la semivida alcanza varios años. La concentración de cadmio en el organismo aumenta a lo largo de la vida, desde 1 µg en el recién nacido hasta 10-30 mg en el adulto; naturalmente, estas cifras varían según el grado de exposición ambiental.

La *intoxicación aguda* por vía inhalatoria consiste en una neumonitis química, con disnea, debilidad, fiebre e insuficiencia respiratoria, que puede llegar al edema agudo de pulmón. Por vía digestiva produce náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y *shock*.

La *intoxicación crónica* afecta sobre todo el riñón y si la vía de entrada es inhalatoria, también el pulmón. Aparece primero una lesión del túbulo proximal, con proteinuria consistente en β_2-microglobulina y luego afectación glomerular; la concentración crítica de cadmio es de 200 µg/kg. En el pulmón aparecen lentamente fibrosis, enfisema e insuficiencia pulmonar. El cadmio altera la absorción de hierro, lo que

puede originar anemia. Aunque en Japón se detectó la intoxicación con una elevada proporción de osteomalacia (enfermedad *itai-itai*), no se ha confirmado este dato en otros países. Se ha descrito una relación entre concentración de cadmio e hipertensión y se discute todavía el posible papel carcinógeno del metal.

El *tratamiento* con fármacos quelantes sólo es útil si se instituye inmediatamente después de la exposición al cadmio. Si la vía es inhalatoria, las medidas han de ser de apoyo ventilatorio, pudiendo añadirse corticoides. El **edetato Na_2-Ca** se administra a la dosis de 75 mg/kg/día en 3-6 tomas, durante 5 días; si se instaura otro curso de tratamiento, deben dejarse 2 días de descanso. El dimercaprol aumenta la nefrotoxicidad, pero también puede hacerlo la modificación del cadmio corporal por el edetato, al aumentar su acceso al riñón.

8. Cobre

Es un metal esencial, cuya principal aplicación industrial es la de equipos eléctricos; forma parte también de diversas aleaciones y algunas de sus sales se emplean como pesticidas.

Se absorbe por vía digestiva, principalmente en el estómago; se distribuye por todo el organismo y se almacena en hígado, corazón, cerebro, riñón y músculo. Desde el hígado, el cobre es transportado en la proteína *ceruloplasmina,* producida en el hígado, pero se fija también a otras proteínas plasmáticas o tisulares de carácter enzimático. Se elimina principalmente por la bilis; su semivida es de varias semanas.

La ingestión accidental de sales de cobre produce molestias gastrointestinales con abundante vómito; si la dosis es alta, puede producir hemólisis, lesiones hepáticas y renales. No se conocen datos sobre la intoxicación crónica.

El tratamiento de la intoxicación se realiza con **D-penicilamina.** Es la intoxicación endógena de cobre, degeneración hepatolenticular o *enfermedad de Wilson*, el cobre se almacena en el hígado y puede afectar los ganglios de la base en el cerebro. Su tratamiento específico consiste en la **D-penicilamina** y la **trientina** (v. apartado II, 4 y 5).

9. Cromo

En su forma trivalente se encuentra en la naturaleza y en los organismos como metal esencial; la forma hexavalente es de origen industrial y resulta muy tóxica. Se absorbe por vía inhalatoria y gastrointestinal. Puede producir ulceraciones de la piel, dermatitis y reacciones alérgicas de localización bronquial y dérmica. También llega a provocar ulceraciones de la mucosa y perforación de la mucosa del tabique nasal. La inhalación de cromo hexavalente puede desencadenar carcinoma bronquial.

10. Hierro

En el capítulo 46 se exponen las propiedades biológicas del hierro y su utilización terapéutica. En el presente capítulo se aborda su papel toxicológico.

Existen cuatro formas principales de intoxicación o de exceso de hierro en el organismo humano: el envenenamiento agudo por ingestión excesiva, la toxicidad pulmonar por inhalación crónica de polvo rico en hierro, la hemocromatosis hereditaria por acumulación lenta de hierro en el organismo y la sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas.

La intoxicación aguda ocurre generalmente en niños, por ingestión excesiva de medicinas que contienen hierro. Se han producido muertes con 2-4 g de sulfato ferroso, pero pueden conseguirse recuperaciones tras la ingestión de hasta 14 g. En una primera fase, durante la primera hora después de la ingestión, aparecen vómitos, dolor abdominal, a veces con hematemesis, diarrea y melenas; puede sumarse una profunda acidosis metabólica con hiperventilación, palidez y colapso vascular. Si no se trata en 4-6 h, puede sobrevenir la muerte. El tratamiento en esta fase puede conseguir la recuperación completa o puede ser sólo temporal con un agravamiento a las 12-48 h, con fiebre, ictericia, convulsiones, coma y muerte. Finalmente pueden quedar secuelas que aparecen a las 6 semanas, en forma de obstrucción pilórica y fibrosis esofagicogástrica.

El tratamiento requiere: *a)* eliminar el hierro del tracto gastrointestinal mediante provocación de vómitos con ipecacuana, lavado de estómago con soluciones de bicarbonato y control radiográfico para búsqueda de restos de tabletas de hierro ingeridas; *b)* medidas generales de apoyo para el tratamiento de la acidosis y el *shock*, y *c)* administración de **deferoxamina** por vía oral, para fijar el máximo del hierro en el tubo digestivo, y por vía parenteral, en la forma descrita en el apartado II, 6 de este capítulo.

En cuanto al tratamiento de la hemocromatosis, la deferoxamina carece de utilidad terapéutica; sí la tiene, en cambio, en las postransfusionales, como se indica en el apartado II, 6.

11. Mercurio

El mercurio se encuentra en forma elemental o formando parte de compuestos inorgánicos y orgánicos; cada una de estas formas posee sus propias cualidades toxicológicas. El mercurio circula de modo natural en la biosfera, siendo liberadas de 30.000 a 150.000 toneladas a la atmósfera como gas a partir de la corteza terrestre y los océanos. Además, son liberadas otras 20.000 toneladas cada año al ambiente, a partir de la combustión de petróleo y derivados, y de la industria. Otras 10.000 toneladas se producen cada año para usos industriales, de las cuales una pequeña parte se emplea para sintetizar compuestos orgánicos.

A la temperatura ambiente, el metal mercurio es líquido. Los compuestos de mercurio lo poseen en forma monovalente o bivalente; en la naturaleza puede formar compuestos organometálicos en los que el metal se encuentra unido al carbono mediante enlace covalente en forma $R\text{-}Hg^+$ o R-Hg-R'. Entre los compuestos inorgánicos, tienen interés toxicológico el mercurio elemental y las sales bivalentes (mercúricas). Los compuestos orgánicos se dividen, a su vez, en estables e inestables; los compuestos alquilmercurio son

estables, mientras que los fenilmercurio y los metoxialquilmercurio, empleados como pesticidas y conservantes, se rompen fácilmente en el organismo. Los más peligrosos son los compuestos alquilmercurio, entre los que predomina el metilmercurio.

El mercurio se emplea en la industria cloroalcalina, en equipos eléctricos, pinturas, sistemas de medición, agricultura, detonadores, catalizadores, conservantes, germicidas y fungicidas que se incorporan a productos farmacéuticos, plásticos, pinturas y otros productos. En la actualidad, después de ocurridas varias catástrofes, el uso de metilmercurio y etilmercurio para el tratamiento de semillas se ha sustituido por el metoxietilmercurio. Por todo ello, la existencia del mercurio en el ambiente es importante, sobre todo en las áreas urbanas, pero por razones industriales y agrícolas existen áreas particularmente contaminadas: minas, fábricas de cloroalcalinos o de instrumentos y laboratorios de física y química.

La elevada toxicidad del mercurio se debe a su gran reaccionabilidad con los grupos -SH presentes en las proteínas del organismo; de este modo se fija a membranas e inactiva múltiples enzimas de los seres vivos. La estructura molecular de cada compuesto de mercurio, su estabilidad en el organismo y sus vías de eliminación conforman sus propiedades toxicológicas, específicas para cada compuesto.

11.1. Mercurio elemental y compuestos mercuriales inorgánicos

El mercurio elemental penetra como vapor en el organismo, fundamentalmente por inhalación y en mucho menor grado por vía digestiva. Difunde con rapidez a través de la membrana alveolar, se oxida en parte en los hematíes pasando a ion mercúrico y penetra en abundancia en el sistema nervioso y en otros órganos de origen ectodérmico. Se acumula en dichos órganos, con una semivida de eliminación muy prolongada. Se excreta en forma mercúrica por bilis, orina y otras secreciones; en el hombre, la semivida biológica es de unos 60 días.

La intoxicación aguda por vapor de mercurio provoca signos respiratorios en forma de bronquitis, bronquiolitis y neumonitis, con insuficiencia respiratoria; estos signos se combinan con otros síntomas de carácter neurológico.

En la intoxicación crónica, el órgano crítico es el cerebro. Aparece un cuadro asténico con fatiga, debilidad, anorexia, pérdida de peso y temblor intencional interrumpido por sacudidas musculares. Sobreviene también el eretismo, que se caracteriza por alteraciones de la personalidad y de la conducta, irritabilidad, pérdida de memoria, insomnio, delirio y alucinaciones. A veces se observan alteraciones de las encías con abundante salivación.

11.2. Mercurio mercúrico

Las sales de mercurio se absorben principalmente por vía gastrointestinal, donde producen intensa lesión de la mucosa. Se distribuyen por el organismo y se acumulan en el riñón, donde provocan la lesión crónica más característica, el hígado, la piel, el bazo, los testículos y el cerebro.

La intoxicación aguda consiste en signos gastrointestinales, que pueden llegar a ser muy graves, con colapso circulatorio por intensa afectación de toda la mucosa. El envenenamiento crónico provoca fundamentalmente necrosis tubular renal y síndrome nefrótico. En ocasiones causa eritema y dermatitis exfoliativa; puede aparecer acrodinia o enfermedad rosa, con erupción dérmica, escalofríos, inflamación e irritación de manos, pies, mejillas y nariz, seguidas de descamación, pérdida de pelo y ulceración; puede acompañarse de fotofobia, insomnio y respiración profusa.

11.3. Compuestos de mercurio orgánico

Los compuestos alquilo de cadena corta resisten la degradación química de los organismos, por lo que su presencia persiste durante mucho tiempo. Entre ellos, el metilmercurio se forma de modo natural en el ambiente acuático y en la propia corteza terrestre a partir del mercurio elemental y del mercúrico, siendo ingerido después por los organismos vivos o transformado en gases de dimetilmercurio que son liberados al aire.

Los compuestos orgánicos penetran, en general, en los organismos con mayor facilidad que los inorgánicos, debido a su mayor liposolubilidad, tanto por vía inhalatoria, en el caso de los gases, como por vía digestiva. Además, al ser menos irritantes, no lesionan la mucosa, por lo que penetran mejor y en mayor cantidad. En la sangre están unidos a proteínas e incorporados a los hematíes, donde alcanzan una concentración muy elevada. Se distribuyen por todo el organismo y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, llegándose a acumular el metilmercurio en el cerebro hasta concentraciones superiores a las del plasma, que perduran largo tiempo; se acumulan también en el pelo. Se eliminan escasamente por biotransformación; son excretados por bilis y, en menor grado, por la orina; la semivida de eliminación del metilmercurio es de unos 60 días, pero la del etilmercurio es menor.

A diferencia de los compuestos alquilmercúricos, existen otros orgánicos que son más inestables en el organismo y se degradan más fácilmente en mercurio inorgánico, formando sales mercúricas. Son los compuestos fenilmercúricos y alcoxialquilmercúricos, en especial el metoxietilmercurio. Se absorben también con facilidad por todas las vías (inhalatoria, digestiva y dérmica) y son biotransformados en el hígado.

La intoxicación por mercuriales orgánicos es de carácter crónico, no agudo, concentrándose primordialmente en el sistema nervioso. Por su capacidad de atravesar la barrera placentaria, afecta también al organismo fetal. En los adultos produce inicialmente perturbaciones sensoriales, como parestesias en la porción distal de las extremidades, la lengua y la región perilabial; después aparecen ataxia, reducción concéntrica del campo visual, alteración de la audición y signos extrapiramidales. En los casos graves hay convulsiones. El mercurio provoca degeneración en varias áreas de la corteza cerebral, con gliosis, atrofia y lesiones en las células granulares del cerebelo. Pueden afectar al feto incluso sin que se produzcan lesiones visibles a la madre.

11.4. Tratamiento de la intoxicación

El objetivo fundamental es reducir la concentración de mercurio en el órgano lesionado y retirarlo del organismo. Si la intoxicación es grave, el método de elección es la hemodiálisis combinada con la administración de agentes quelantes.

En el caso de la intoxicación por vapor de mercurio, es preciso retirar al paciente de la fuente intoxicante, prestar

apoyo de carácter ventilatorio, y administrar terapia quelante de acuerdo con las concentraciones del metal en sangre y orina. Si se trata de una sal de mercurio inorgánico ingerida por vía oral, habrá que provocar su eliminación mediante vómitos, lavado gástrico, administración de carbón activado y catárticos salinos. Al mismo tiempo se iniciará tratamiento quelante: el **dimercaprol** en casos de exposición grave, o la **penicilamina** en casos más moderados. El dimercaprol se administra a la dosis de 5 mg/kg por vía intramuscular, seguida de dosis de 2,5 mg/kg por vía intramuscular cada 12 h durante 10 días. La penicilamina se administra a la dosis de 250 mg cada 6 h. Si se aplica hemodiálisis, se administra también el quelante porque el complejo quelante-mercurio es sustraído por la diálisis.

Con los derivados alquilmercúricos, en particular el metilmercurio, el tratamiento de la intoxicación es más complejo: el dimercaprol no es válido porque favorece la movilización del mercurio y el complejo formado penetra más fácilmente en el cerebro. La penicilamina ha de ser administrada a dosis más altas (2 g/día) y es recomendable asociarla a productos que, por vía oral, fijen el mercurio y no sean reabsorbidos; éste es el caso de las resinas ricas en grupos tioles. La hemodiálisis es válida sólo si se consigue movilizar el metilmercurio acumulado en hematíes; para ello se emplea **cisteína** o **ácido 2,3-dimercaptosuccínico;** administrados en la sangre arterial que entra en el dializador, forman complejos con el metilmercurio, difunden desde el hematíe hasta el plasma y son dializados.

12. Plomo

Los usos industriales y corrientes del plomo son muy numerosos, por lo que las intoxicaciones han sido frecuentes. Se emplea en la fabricación de pilas, en la producción de tetraetilplomo que sirve como antidetonante de la gasolina, en la fabricación de pigmentos y de pinturas, en depósitos y contenedores de bebidas y alimentos; si éstos se encuentran mal recubiertos, pueden ser origen de intoxicaciones. Por todo ello, la contaminación en mayor o menor grado del aire, aguas y alimentos con plomo es frecuente.

El plomo penetra por inhalación del aire contaminado, en proporción relacionada con el tamaño de las partículas; por absorción intestinal se incorpora el 10% de la cantidad ingerida. En la sangre se concentra sobre todo en los hematíes; se distribuye por el organismo, localizándose inicialmente en el riñón (epitelio tubular) e hígado y luego en el hueso, los dientes y el pelo, de forma que la acumulación mayor se produce en el hueso. La excreción es principalmente por orina. La semivida depende del compartimiento en cuestión; es de unos días para el plasma y tejidos blandos, y de varios años para el esqueleto.

La *intoxicación aguda* por plomo es poco frecuente y se debe a la ingestión de compuestos de plomo ácidosolubles o a la inhalación de vapores. Provoca un cuadro agudo gastrointestinal, con abundantes vómitos y dolor abdominal, heces negras, diarrea o estreñimiento. Si la ingestión ha sido grande, sobre todo en niños, puede ocasionar una encefalopatía aguda con vómitos, ataxia, estupor, somnolencia e irritabilidad; para ello, la concentración en plasma es de unos 100-300 µg/100 mL.

La *intoxicación crónica* ha sido más frecuente y afecta a varios sistemas, pudiendo hacerlo por separado o en combinación.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la intoxicación crónica, pero no guardan relación con la concentración de plomo en el organismo. Destaca la aparición de cólicos difusos, a veces de extraordinaria intensidad, que ceden con el gluconato cálcico mejor que con morfina. Otras veces sólo hay anorexia, estreñimiento, malestar y sabor metálico.

La afectación de la hemopoyesis es constante; aparece una anemia microcítica hipocrómica que se debe a la inhibición de la síntesis de hem y al acortamiento de vida del hematíe. Puede verse también un moteado basófilo en los hematíes, aunque este signo no es patognomónico. La inhibición de la síntesis del hem por parte del plomo ocurre en varios niveles, fundamentalmente dos: inhibición de la δ-aminolevulinato (δ-ALA)-deshidratasa (que convierte al δ-ALA en porfobilinógeno) y de la ferroquelatasa (antigua hemosintetasa que convierte la protoporfirina IX en hem). Ambas enzimas poseen grupos -SH activos. En consecuencia, se aprecia acumulación de protoporfirina IX y de Fe^{2+} libre en el hematíe y acumulación de δ-ALA en plasma y orina. Existe una buena correlación entre la concentración de plomo en sangre y la inhibición de δ-ALA-deshidratasa en el hemolizado; lo mismo sucede con los niveles de δ-ALA en orina. Por este motivo, las mediciones de estos dos parámetros resultan buenos indicadores del grado de intoxicación por plomo.

El sistema nervioso central puede afectarse de forma aguda o crónica; la primera se manifiesta por una encefalopatía subaguda o aguda con signos de hipertensión craneal que no cede con la descompresión, aunque puede hacerlo con una terapia que reduzca la presión intracraneal. Cedido el cuadro agudo, pueden permanecer secuelas neurológicas. El cuadro neurológico crónico se ve en niños: presentan deterioro mental, conducta hipercinética o agresiva, pérdida de apetito, insomnio y dolores abdominales. Pueden permanecer así largo tiempo, siendo difícil el diagnóstico si no se piensa en este factor, o puede avanzar hacia una encefalopatía más aguda.

Existe una neuropatía periférica en casos avanzados, que actualmente no suele verse, caracterizada por la caída de la muñeca, por parálisis del radial y parálisis de los músculos oculares externos.

Finalmente, el plomo llega a afectar al riñón de forma aguda y reversible (intoxicación aguda en niños) o de forma irreversible al provocar una nefropatía intersticial. Clínicamente toma la forma de enfermedad de Fanconi.

Otros síntomas de intoxicación son la anemia, la palidez, el punteado de la retina, la línea gris o negra en el margen de las encías y la debilidad muscular.

El diagnóstico instrumental de la intoxicación por plomo es rico en procedimientos, ya que se dispone de mediciones de plomo en plasma y orina, concentración de δ-ALA-deshidratasa en hematíes y δ-ALA en sangre y orina. Si se quiere valorar la carga de plomo en un individuo que ha estado expuesto cuyo diagnóstico es dudoso, se realiza la prueba de edetato de Na_2-Ca, capaz de movilizar el plomo. Se administra durante 1 h una infusión de 1 g de edetato disuelto en 250 mL de suero glucosado y se recoge la orina de 4 días. El límite superior de excreción normal de plomo en un adulto es de 600 µg.

El tratamiento consiste en la retirada inmediata de la fuente de exposición, tratamiento sintomático de los cua-

Tabla 71-1. Dosificación en el tratamiento de la intoxicación por plomo

Fármaco	Dosis y vía
Edetato Na_2-Ca	50 mg/kg/día, intravenosa o intramuscular, durante 5 días. Descansar 2 días antes de iniciar un nuevo curso
Dimercaprol	3 mg/kg, intramuscular profunda, cada 4 h durante 2 días; 3 mg/kg cada 6 h durante 1 día; 3 mg/kg cada 12-24 h durante 7 días
D-penicilamina	0,9-1,5 g/24 h, oral. Crónica: hasta 40 mg/kg por 24 h
Succímero	En niños: 350 mg/m^2 oral cada 8 h durante 5 días; 350 mg/m^2 cada 12 h durante 2 semanas más

dros más graves y eliminación del plomo con quelantes (tabla 71-1). Se suele emplear inicialmente el **edetato de Na_2-Ca,** solo o en combinación con **dimercaprol,** seguidos de **D-penicilamina.** El más corrientemente empleado es el edetato, que produce una rápida desaparición de los cólicos abdominales y de la paresia. La dosificación se expone en la tabla 71-1; la combinación de edetato y dimercaprol es más eficaz que cualquiera de los dos solos, ya que aumenta la velocidad de excreción del plomo y puede ser necesario emplearla en intoxicaciones graves con concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 900 µg/L. Si se emplea esta combinación, se debe administrar la primera dosis de dimercaprol 4 h antes que la primera de edetato. Debe vigilarse, sin embargo, la función renal, ya que la movilización del plomo y su acumulación excesiva en el riñón puede causar insuficiencia renal o agravarla si ya existía previamente; de ahí que algunos autores recomienden ajustar la dosis de edetato a la eliminación de plomo en orina: entre 1 y 2 g de plomo en 24 h. En niños, el producto más indicado es el **succímero** (v. apartado II, 3).

La terapia quelante de mantenimiento en pacientes con encefalopatía residual o con concentraciones de plomo en sangre por encima de 60 µg/dL y demostración de plomo en hueso, se consigue con **D-penicilamina** oral, 40 mg/kg/día como máximo.

II. ANTAGONISTAS DE METALES

1. Edetato cálcico disódico

1.1. Mecanismo de acción

El ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) forma sales con Na^+ (edetato disódico), con lo que se hace hidrosoluble. Introducido en el organismo y por su capacidad de quelar iones bivalentes y trivalentes, muestra avidez por el Ca^{2+} y produce intensa hipocalcemia. En cambio, la combinación del EDTA con Na^+ y Ca^{2+} resulta inocua y puede ser utilizada para la quelación de metales que tengan mayor avidez por el EDTA que el propio calcio (fig. 71-1).

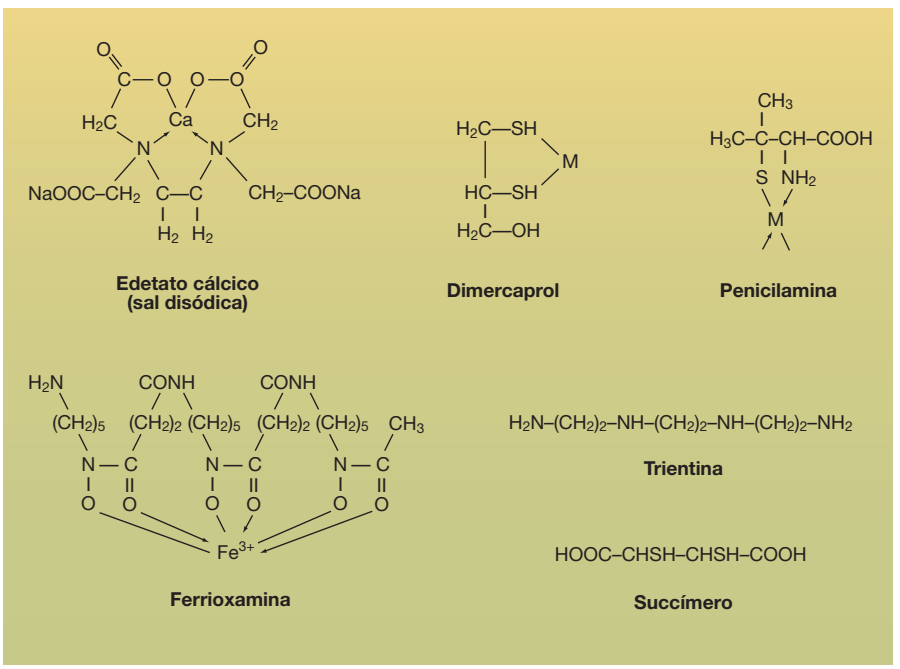


Figura 71-1. Estructura química de varios quelatos de metales (M). La eliminación del Fe^{3+} en la ferrioxamina la convierte en deferoxamina.

De este modo, los iones metálicos se fijan al edetato desplazando al Ca^{2+}, son movilizados de los tejidos y son excretados. Puede quelar varios iones endógenos (Zn, Mn y Fe) y exógenos, siendo esto último su principal aplicación. Su eficacia es máxima en las intoxicaciones por plomo, es discutible en las producidas por cadmio, cromo, manganeso, níquel, vanadio y cinc, y es inútil frente al mercurio, ya que la capacidad de quelar el mercurio es inferior a la afinidad de éste por los grupos -SH a los que se encuentra unido dentro del organismo; tampoco es útil en las intoxicaciones por oro y arsénico.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que hay que administrarlo siempre por vía parenteral. Desaparece pronto del plasma y difunde con facilidad a los tejidos. Tiene una semivida de 20-50 min, excretándose el 50% de una dosis por orina en 1 h. La velocidad de excreción requiere una buena función renal, por lo que es necesario asegurar un flujo urinario correcto antes de iniciar la administración.

1.3. Reacciones adversas

La principal es su capacidad de lesionar el riñón en su porción proximal; a ello se puede sumar la posible acción nefrotóxica del metal quelado. Si en el curso del tratamiento aparece anuria, debe suspenderse el tratamiento. También puede producir un cuadro de malestar, fatiga, sed, escalofríos y fiebre y mialgias. Otras veces provoca un cuadro histamínico con estornudos, congestión nasal y lagrimeo, puede originar glucosuria, anemia, dermatitis, aumento del tiempo de protrombina e inversión de la onda T del ECG. En pacientes con insuficiencia renal se debe usar con precaución y a dosis reducidas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En inyección intramuscular o infusión intravenosa (administrada por lo menos en 1 h), se utiliza en las intoxicaciones por plomo, como se ha pautado en el apartado I, 11 y en la tabla 71-1. No es útil como profiláctico, pero sí como diagnóstico de la carga de plomo en el organismo, según lo expuesto anteriormente.

2. Dimercaprol

2.1. Mecanismo de acción

Es el 2,3-dimercaptopropanol (fig. 71-1), inicialmente diseñado durante la Segunda Guerra Mundial para neutralizar un gas arsenical muy vesicante llamado *lewisita;* por ello, el producto se denomina BAL *(british anti-lewisite)*. Su acción se basó en la conocida capacidad del arsénico de fijarse a los grupos -SH de los tejidos; el dimercaprol resultó un compuesto ditiólico con capacidad de formar quelatos estables y no tóxicos con el arsénico, así como con el oro, el mercurio y el plomo. Su capacidad de quelar estos metales en el organismo es tanto mayor cuanto menos tiempo se dé para que se fijen a los grupos -SH del organismo; de ahí que la eficacia del dimercaprol dependa de la rapidez con que se instaure su administración.

Además, el complejo dimercaprol-metal puede disociarse en el propio organismo, antes de su eliminación, o el dimercaprol puede oxidarse y perder su capacidad quelante. Por este motivo, la dosificación está dirigida a mantener una concentración de dimercaprol capaz de favorecer la formación continua del complejo estable dimercaprol-metal (2 de dimercaprol: 1 de metal). El problema reside en que la toxicidad intrínseca del dimercaprol es bastante alta y no es posible aumentar la concentración todo lo que podría ser necesaria.

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral; se administra por vía intramuscular profunda, alcanzándose el $t_{máx}$ en 30-60 min. Se elimina con rapidez por metabolización y excreción, con una semivida de 2-3 h.

2.3. Reacciones adversas

El 50% de pacientes que recibe una dosis de 5 mg/kg tiene alguna reacción: aumento de presión arterial, taquicardia, náuseas y vómitos, cefalea, sensación de quemazón en los labios, garganta o pene, conjuntivitis, blefaroespasmo, lagrimeo, rinorrea, salivación, hormigueo en las extremidades, sudoración, dolor abdominal, ansiedad e inquietud. Puede producir también anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G-6-PD. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

En las intoxicaciones por mercurio, arsénico y cadmio se debe seguir la pauta de dosis recomendada en la tabla 71-1. Es conveniente alcalinizar la orina porque en medio ácido el complejo con el metal puede disociarse y lesionar el riñón. No sirve para la desintoxicación de derivados orgánicos de mercurio porque el metal se separa muy lentamente del C; tampoco es útil para reducir las concentraciones de mercurio en el cerebro, por lo que no alivia los síntomas neurológicos del vapor de mercurio.

En las intoxicaciones por cadmio es elevado el riesgo de que produzca insuficiencia renal.

3. Succímero

Es el ácido *meso*-2,3-dimercaptosuccínico que, como el dimercaprol, posee dos grupos -SH (fig. 71-1). Es capaz de

quelar el plomo, el mercurio y el arsénico, en mucho menor grado el cinc y el cobre, y nada el hierro, el calcio, el cadmio y el magnesio. El complejo quelado es eliminado por orina, por lo que se necesita una buena función renal.

A diferencia del dimercaprol y del edetato, se absorbe bien por vía oral, aunque de manera variable, y puede administrarse con seguridad en niños; en su distribución queda confinado al espacio extracelular.

Se ha utilizado en la intoxicación por plomo en los niños. La dosis es de 10 mg/kg o 350 mg/m^2 cada 8 h durante 5 días, seguida de la misma dosis cada 12 h durante 2 semanas. Puede repetirse otra o más tandas al cabo de 15 días ya que puede haber aumento de rebote del plomo en sangre.

En ocasiones produce molestias gastrointestinales (10%), elevación de aminotransferasa y fosfatasa alcalina séricas, somnolencia, síntomas gripales, congestión nasal, dolores musculares y reacciones alérgicas.

4. D-penicilamina

En el capítulo 23 se describen sus propiedades fundamentales como fármaco utilizable en la artritis reumatoide (fig. 71-1). Es un quelante de cobre, mercurio, arsénico, hierro, plomo y cinc. La **N-acetilpenicilamina** es aún más eficaz en la intoxicación por mercurio, porque resiste mejor la degradación metabólica.

Se emplea en la *intoxicación* por los metales señalados (v. dosificación en la tabla 71-1), así como en la enfermedad de Wilson, la cistinuria y la artritis reumatoide. El posible mecanismo de acción y la pauta terapéutica en la artritis reumatoidea ya se han indicado en el capítulo 23.

En la *enfermedad de Wilson* capta y fija el cobre almacenado en el hígado y los ganglios basales, y lo elimina por el riñón; la dosis es de 1,5-2 g/día por vía oral, administrada en tres tomas, pero si la situación clínica es grave, se puede alcanzar la dosis de 3 g/día en los primeros 3 meses. La dosis de mantenimiento es de 1,5 g/día o algo menor, para evitar efectos tóxicos. La respuesta clínica está en relación con la precocidad de instauración del tratamiento y el grado de alteración de los ganglios basales del cerebro. En cuanto a la eficacia de la trientina, véase el apartado siguiente.

En la *cistinuria* forma complejo con la cisteína, reduciendo así la formación de cálculos renales de cistina. La dosis habitual es de 2 g/día en cuatro tomas; se ajusta en función de la eliminación urinaria de cistina.

Las reacciones adversas se describen en el capítulo 23.

5. Trientina

Es un compuesto quelante, el diclorhidrato de trietilenotetramina (trien) (fig. 71-1), cuyo empleo ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson que no toleran la D-penicilamina. Puede producir una cupruresis tan grande o mayor que la penicilamina.

Puede provocar dermatitis de contacto, bronquitis, asma, fiebre y lesiones dérmicas, y anemia ferropénica. En pacientes que desarrollaron lupus por penicilamina, éste vuelve a aparecer con la trientina; no así las demás reacciones, como el síndrome nefrótico, el pénfigo, la miastenia o la hematocitopenia.

Se administra por vía oral con el estómago vacío, 1 h antes o 2 h después de las comidas. La dosis inicial en adultos es de 750-1.250 mg/día en 2-4 tomas; en niños menores de 10 años, la dosis es de 500-750 mg/día. Si en 6 meses no mejora la respuesta clínica, o si la concentración sérica de Cu libre permanece por encima de 20 µg/dL, se aumenta a 2 g/día en adultos y 1,5 g/día en niños.

6. Quelantes del hierro

6.1. Deferoxamina

Se obtiene de *Streptomyces pilosus,* en el que se encuentra como un quelato férrico, por lo que es preciso separar previamente el hierro (fig. 71-1). Muestra gran afinidad por el ion férrico con el que forma la *ferrioxamina,* compuesto estable e hidrosoluble. Es capaz de combinarse con el hierro de los depósitos de ferritina y hemosiderina, en mucho menor grado con el de la transferrina y de ningún modo con el de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. Aproximadamente, 100 mg de deferoxamina se combinan con 8,5 mg de hierro.

Se absorbe mal por vía digestiva; se metaboliza con rapidez en los tejidos y en el plasma. La deferoxamina tiene una semivida plasmática de 5-10 min, porque se convierte rápidamente en ferrioxamina; ésta se aclara con una semivida de 60-90 min, dos tercios por orina y un tercio por bilis y heces.

La inyección intravenosa rápida puede producir hipotensión, taquicardia, eritema y urticaria. Provoca reacciones histamínicas o de tipo alérgico. Puede provocar disuria, diarrea y molestias abdominales; calambres musculares, taquicardia y fiebre. En ocasiones, ha causado neurotoxicidad visual y auditiva, de carácter reversible. Está contraindicada en el embarazo y en la insuficiencia renal.

En la *intoxicación oral aguda* por hierro es preciso practicar primero el vaciado gástrico. Se administra deferoxamina por vía intravenosa cuando hay signos de *shock* cardiovascular, un nivel de hierro sérico mayor de 500 µg/dL o hierro libre en plasma. La dosis es de 10 mg/kg/h durante 4 h seguida de 5 mg/kg/h durante 8 h y después 2-5 mg/kg/h hasta que las concentraciones séricas bajen de 100 µg/dL. Nunca se debe pasar de 6 g en 24 h. Si no hay *shock* se emplea la vía intramuscular: 1 g inicial, seguido de 2 dosis de 0,5 g cada 4 h y después 0,5 g cada 4-12 h según la necesidad.

Tabla 71-2. Propiedades de los quelantes del hierro

	Deferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Vía de administración	Parenteral, por lo general subcutánea o intravenosa	Oral	Oral
Semivida plasmática	Corta (minutos); exige administración continuada	Moderada (< 2 h); exige administrarla al menos 3 veces al día	Larga, 8-16 h; permanece en el plasma durante 24 h
Índice terapéutico	Alto a dosis moderadas, en personas con sobre carga férrica	Los efectos secundarios más importantes son de tipo idiosincrático	Probablemente alto en pacientes con sobrecarga férirca
Eficiencia quelante; carga del complejo	Alta (hexadentada); molécula cargada	Baja (bidentada); molécula no cargada	Moderada (tridentada); molécula no cargada
Capacidad quelante intracardíaca	Probablemente inferior a la de deferiprona y deferasirox	Alta, tanto *in vivo* como *in vitro*	Datos clínicos insuficientes; prometedores en estudios *in vitro*

Adaptada de Neufeld, 2006.

En la *hemocromatosis primaria,* la deferoxamina es poco útil, siendo preferible la flebotomía. En la *hemocromatosis secundaria* a las transfusiones múltiples debidas a anemias crónicas (p. ej., en la talasemia), se administra deferoxamina mediante infusión lenta, intravenosa o subcutánea, o por vía intramuscular en bolo. La dosis en adultos es de 0,5-1 g/día por vía intramuscular, más 2 g en infusión lenta con cada transfusión (no mezclar con la sangre). Por vía subcutánea la dosis es de 20-40 mg/kg/día en infusión lenta en la pared abdominal, durante 12 h.

6.2. Deferiprona

La deferiprona (1,2-dimetil-3-hidroxipirid-4-ona) es un quelante del hierro que, a diferencia de la deferoxamina, es activo por vía oral, lo que facilita el cumplimiento terapéutico en situaciones en que hay que administrar un quelante de forma crónica; éste es el caso de las hipersideremias secundarias a transfusiones repetidas para evitar graves complicaciones (p. ej., en talasemias; tabla 71-2). Ha mostrado su eficacia en situaciones rebeldes a la acción de la deferoxamina.

La deferiprona es un quelante bidentado (3 moléculas rodean a un ion hierro). El quelato resultante no lleva carga y puede, por tanto, atravesar membranas, lo que facilita la extracción del hierro de los tejidos. Es así como muestra notable capacidad para extraer hierro del tejido miocárdico, uno de los que más sufren en los casos de hemosiderosis.

La deferiprona incrementa la eliminación del hierro en heces (en menor grado que la deferoxamina) y en orina; este incremento es proporcional a la carga de hierro corporal y a la concentración del fármaco. Se metaboliza principalmente por glucuronidación y se elimina por orina en su mayor parte, y por heces de modo variable. Tiene una semivida de eliminación de 3 h, lo que obliga a administrarlo tres veces al día, 25 mg/kg/8 h, y se puede llegar a los 100 mg/kg/día.

Las reacciones adversas más serias son la agranulocitosis (casi 2%), neutrocitopenia (5%), molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, gastralgia), aumento de apetito, aumento de la ALT, color rojizo de la orina y una curiosa reacción idiosincrásica: artritis erosiva especialmente en el sureste asiático (del 5 al 20% de los pacientes).

6.3. Deferasirox

Es un quelante tridentado. Se une al hierro en la proporción 2:1 (dos moléculas de fármaco por una de hierro, con alta selectividad). También se abosorbe bien por vía oral, se une a proteínas en más del 99% y es metabolizado por glucuronidación. Tiene una semivida de eliminación de 8-16 h, lo que permite administrarlo una vez al día. Su capacidad para extraer hierro del corazón ha sido todavía poco valorada. Produce algunas molestias gastrointestinales y aumenta ligeramente la creatinina.

6.4. Desrazoxano

El **desrazoxano** es un agente quelante intracelular capaz de evitar la combinación del hierro con el antibiótico antineoplásico **doxorubicina,** evitando así la formación de radicales de oxígeno libres en el músculo cardíaco; de este modo evita la cardiotoxicidad de la doxorubicina (v. cap. 59). Apenas se fija a las proteínas del plasma, se metaboliza en el hígado en el 35-50% y el resto se elimina por orina sin modificar; su semivida es de 2-4 h. Se administra por vía intravenosa a la dosis de 500 mg/m^2 por cada 50 mg/m^2 de doxorubicina, 30 min antes de dar el antibiótico. Puede producir leucocitopenia, síntomas gastrointestinales, alopecia, hipotensión, aumento de enzimas hepáticas, de amilasa y triglicéridos séricos.

BIBLIOGRAFÍA

Alfrey AC, Legendrè GR, Kaheny WD. The dialisis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. N Engl J Med. 1976;294: 186-8.

Anónimo. Outpatient management of childhood lead poisoning is feasible. Drugs Ther Perspect. 1997;9:11-3.

Cantilena LR, Klaassen CD. The effect of chelating agents on the excretion of endogenous metals. Toxicol Appl Pharmacol. 1982;63: 173-80.

Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury – Current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med. 2003;349:1731-7.
Friberg I, Nordberg GF, Vouk VB. Handbook on the toxicology of metals. Amsterdam: Elsevier/North Holland; 1980.
Goyer RA, Clarkson TW. Toxic effects of metals. En: Klaasen CD, editor. Casarett and Doull's toxicology. 6.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.
Haddad LM, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drugs overdose. Filadelfia: WB Saunders; 1983.
Landrigan P. Arsenic: state of the art. Am J Industr Med. 1981;2:5-14.
Matsui D, Klein J, Hermann C, et al. Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamics of the new oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalassemia. Clin Pharmacol Ther. 1991;50:294-8.
Needleman HL, Leviton A. Lead associated intellectual defect. N Engl J Med. 1982;306:367.
Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. Blood. 2006;107:3436-41.
Planas-Bohne F. Chelating agents: New perspectives. En: Plaa GL, Du Souich P, Erill S, eds. Interactions between drug and chemicals in industrial societies. Amsterdam: Elsevier; 1987.
The Medical Letter. Succimer-an oral drug for lead poisoning. 1991;33:78.
Walshe JM. Assessment of treatment of Wilsons disease with Tryethylene Tetramine 2HCl (Trien 2HC). En: Sarkar B, editor. Biological aspects of metals and metal-related diseases. Nueva York: Raven Press; 1983.

72 Farmacología dermatológica

J.N. Boada

I. CONSIDERACIONES GENERALES

1. Definición y objetivos

En general, la farmacología dermatológica se ocupa de los siguientes aspectos: *a)* aplicación de fármacos en la piel para el tratamiento de enfermedades cutáneas; *b)* utilización de la piel como lugar de absorción sistémica de fármacos; *c)* mantenimiento de sus condiciones funcionales y estéticas, y *d)* protección frente a las agresiones físicas (radiación solar, sobre todo) o químicas. La farmacología dermatológica también contempla el uso de medicamentos por vía sistémica para el tratamiento de enfermedades cutáneas, así como de las reacciones adversas que afectan a la piel.

En el presente capítulo se abordará de manera preferente el estudio de la aplicación tópica de fármacos para el tratamiento de enfermedades cutáneas y sólo de manera secundaria se tratarán algunos de los aspectos relacionados con el resto de los asuntos arriba mencionados.

El desarrollo del presente capítulo se hará teniendo en cuenta que la actividad terapéutica de cualquier preparado dermatológico depende de la recíproca interacción de tres factores: la piel, el vehículo y el fármaco o principio activo.

2. Piel

2.1. Estructura

El tejido cutáneo está constituido por tres capas bien diferenciadas: la epidermis, la dermis y la hipodermis.

a) En la *epidermis,* capa avascular de unas 200-500 µ de espesor, las células se hallan poliestratificadas y separadas de la dermis por la membrana basal. Se distinguen, desde dentro hacia fuera, las siguientes capas: el *estrato germinal,* constituido por queratinoblastos y situado en la profundidad junto a la membrana basal; el *cuerpo mucoso de Malpighi,* formado por división de los queratinoblastos; el *estrato granuloso,* compuesto por células ricas en gránulos de queratohialina; el *estrato córneo,* compuesto a su vez por dos capas, el *estrato lúcido* y la *capa córnea,* constituida por células queratinizadas sin núcleo. En la epidermis se encuentran, además, otros elementos: los melanocitos, productores de melanina, pigmento que protege el material genético de la radiación UV; las células de Langerhans relacionadas con el sistema inmunitario y las células de Merkel asociadas a fibras nerviosas amielínicas.

b) La *dermis* es un grueso estrato conjuntivo rico en vasos, nervios y músculo liso, donde se ubican, además, las porciones profundas de los anejos cutáneos (complejos pilosebáceos, uñas y glándulas sudoríparas). Generalmente se distingue una zona en contacto con la epidermis, cuerpo papilar, y otra más profunda, reticular, en contacto con la hipodermis. Las células propias de la dermis son los fibrocitos y los mastocitos. Los primeros se encargan de la elaboración de las fibrillas de procolágeno y los segundos, de la modulación de respuestas celulares gracias a la liberación de su contenido en histamina, heparina y otros mediadores.

En la dermis se pueden encontrar también tres tipos de fibras: las colágenas, constituidas por escleroproteínas, que discurren paralelas a la superficie cutánea; las elásticas, compuestas de elastina, menos abundantes, y las reticulares, compuestas de un tipo de colágeno, forman una malla alrededor de los vasos y los adipocitos. Por último, la sustancia fundamental, está formada por proteoglucanos hidrófilos de elevado peso molecular.

c) La *hipodermis* o tejido adiposo subcutáneo forma el límite anatómico de la piel con los tejidos subyacentes. Está constituido por adipocitos que producen y almacenan grasa y cuyo desarrollo varía según las zonas anatómicas. En conexión con estos datos morfológicos, también es oportuno considerar el riego sanguíneo cutáneo, el cual se realiza a través de tres plexos: el hipodérmico, el dermohipodérmico y el subpapilar. En las regiones distales, además, se encuentran múltiples comunicaciones arteriovenosas (glomos) de gran importancia para la termorregulación. Por último, la inervación cutánea es compleja y está constituida por terminaciones libres procedentes de fibras amielínicas que se encuentran en la epidermis, dermis superficial y alrededor de los folículos pilosebáceos. También existen terminaciones corpusculares capsuladas y no capsuladas (células de Merkel, corpúsculos de Vater-Pacini, de Golgi-Mazzoni, de Meissner, de Krause y de Ruffini). Asimismo se encuentran fibras pertenecientes al sistema nervioso vegetativo, adrenérgicas y colinérgicas. Los músculos cutáneos conocidos como *arrector pili* son de fibra lisa y se contraen por estímulos adrenérgicos dando lugar a la «carne de gallina» y a la excreción de sebo.

2.1. Aspectos fisiológicos de interés farmacológico

Existen tres aspectos fisiológicos de la piel que desempeñan un papel relevante en la dermatofarmacología: la hidratación, la queratinización y la pigmentación.

a) Hidratación cutánea. La importancia fisiológica y farmacológica de la hidratación cutánea se pone de manifiesto por varios hechos: *α)* múltiples e importantes procesos patológicos se acompañan de *xerosis,* uno de cuyos componentes principales es la deshidratación; *β)* la hidratación desempeña un papel relevante en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas y estéticas, y *γ)* la hidratación facilita la penetra-

ción de muchos fármacos a través de la piel (de 5 a 10 veces en el caso los corticoides). Por lo tanto, el mantenimiento de una adecuada hidratación es uno de los objetivos inmediatos de la terapia dermatológica.

En la práctica, por hidratación cutánea se entiende la hidratación del estrato córneo. En este sentido, se acepta la importancia de los lípidos intercorneocitarios, sobre todo de las ceramidas, en el mantenimiento de la hidratación. Asimismo, el contenido de agua en la piel depende de la interacción entre aquélla y las moléculas proteicas del estrato córneo. El agua de la piel puede adoptar los siguientes estados fisicoquímicos: agua fuertemente ligada, agua débilmente ligada y agua libre. En estados de intensa descamación, como la psoriasis, el agua fuertemente ligada permanece constante. Por el contrario, el agua débilmente ligada varía y parece que desempeña un papel interesante en la plasticidad cutánea.

La propiedad higroscópica de la piel depende de sustratos hidrosolubles intracelulares, conocidos como «factores naturales de hidratación» (FNH), los cuales actúan como una barrera osmótica que se opone a la deshidratación. Están constituidos por aminoácidos libres (40%), ácido pirrolidoncarboxílico (12%), lactatos (12%), urea (7%), sales minerales, azúcares y otros compuestos orgánicos en menores proporciones. El reservorio fundamental de estos factores lo constituye una proteína rica en histidina, la filagrina *(filament aggregating protein)*. La filagrina procede de la profilagrina, una fosfoproteína que se encuentra en el interior de los gránulos de queratohialina, en el estrato granuloso. El contenido de dichos gránulos es liberado en el citosol, sufriendo un proceso de proteólisis. Los productos resultantes poseen capacidad para ordenar y estabilizar los tonofilamentos de queratina. Pero la auténtica función de barrera del estrato córneo corresponde a los lípidos, particularmente las ceramidas (20-40%), el colesterol libre (17-27%) y esterificado (alrededor del 10%), y los ácidos grasos libres (9-19%). Estos compuestos se disponen de forma laminar en los espacios intercorneocitarios y esta disposición, más que la estructura química de los lípidos, determina la función de barrera. Por otra parte, hay datos que evidencian el papel de las aquaporinas en el transporte de glicerol en la epidermis y, por lo tanto, en el mantenimiento de la hidratación.

En conclusión, y de acuerdo con los conocimientos actuales, el mantenimiento del equilibrio hídrico de la piel, y particularmente del estrato córneo, depende de tres mecanismos: *α)* de la peculiar disposición laminar intercelular de los lípidos; *β)* de la presencia de corneocitos maduros unidos por desmosomas, que proporcionan una pronunciada tortuosidad al recorrido del agua, y *γ)* los FNH. El desajuste de estos mecanismos interactivos conduce a la xerosis, proceso de gran relevancia en muchas enfermedades cutáneas.

b) Queratinización. Consiste en el proceso de transformación de las células basales o queratinoblastos en células córneas o corneocitos, las cuales se desprenden de manera constante y equilibrada. Durante este proceso surgen cambios intracitoplásmicos que consisten en la síntesis de tonofibrillas que se agrupan formando tonofilamentos, los cuales se insertan en los hemidesmosomas y mantienen unidas entre sí las células. Las unidades tonofilamento/hemidesmosoma desaparecen a medida que los queratinocitos ascienden a la capa superior para volver a formarse en ella. Cuando la célula llega al *stratum granulosum,* aparecen los gránulos de queratohialina y los queratinosomas. Se supone que en esta fase actúan diversas enzimas lisosómicas que terminan convirtiendo los corneocitos en una matriz amorfa compuesta por queratina rodeada por la membrana celular. Las células cornificadas se mantienen unidas entre sí por una delicada cubierta lipídica y por cemento intercelular, permitiendo, a pesar de todo, la descamación fisiológica. Los corneocitos desarrollan una especie de «cinturón córneo» que contiene proteínas fuertemente entrecruzadas formadas a partir de precursores presentes en el *stratum granulosum,* especialmente involucrina, loricrina y cornifina. El entrecruzamiento se debe a una transglutaminasa que produce uniones gamma-glutamil químicamente resistentes.

En cuanto a la descamación, se ha descrito en el estrato córneo la existencia de una enzima proteolítica *(stratum corneum chymotryptic enzyme)* que se forma a partir de una proenzima inactiva, la cual parece activarse en presencia de los corneodesmosomas a los que hidroliza para iniciar la descamación.

c) Melanogénesis. La melanina, sintetizada por los melanocitos, constituye un factor de protección fisiológica frente a las radiaciones UV. Para llevar a cabo su cometido, los melanocitos sintetizan la enzima tirosina hidroxilasa, indispensable para la conversión de tirosina en L-dopa y posteriormente ésta se transforma en indol-5,6-quinona cuya polimerización origina la melanina. En realidad la melanina es una mezcla de eumelanina (de color oscuro), feomelanina (de color amarillo rojizo) y melanina mixta. La melanina se almacena, junto con otros materiales y enzimas, en los melanosomas, los cuales son transportados por las dendritas de los melanocitos y transferidos a los queratinocitos próximos, de suerte que cada melanocito suministra melanina a unos 30-40 queratinocitos (unidad melanocítico-epidérmica). El proceso íntimo de transferencia de la melanina desde el melanosoma hasta el queratinocito no es bien conocido, pero por microscopia puede observarse que el melanosoma libre se coloca sobre el núcleo celular, como una sombrilla, para protegerle de la radiación UV. Las diferencias raciales de la pigmentación de la piel no se deben a diferencias en el número de melanocitos, sino al grado de melanización de los melanosomas, a la actividad celular y también a la proporción de los diferntes tipos de melaninas. Sobre las influencias hormonales que regulan la melanogénesis existe una cuantiosa información.

Merece la pena recordar, finalmente, que el espectro solar se compone de tres bandas de radiaciones UV de acuerdo con su longitud de onda: UVC, de longitud de onda de 200 a 290 nm; UVB, de longitud de onda de 290 a 320 nm, y UVA, de longitud de onda de 320 a 400 nm. De longitudes de onda superiores son la radiación visible y la infrarroja.

La UVB y la UVA constituyen el 1% de la radiación solar que llega al suelo de la Tierra. De ambas, la UVB es la responsable de la mayoría de los efectos observables en la piel (quemadura, eritema y pigmentación), así como de los efectos carcinogenéticos. La UVA posee menor efecto sobre la pigmentación, pero su actividad puede potenciarse por el empleo de sustancias fotosensibilizantes, lo que constituye la base de la fotoquimioterapia. También debe indicarse que el efecto pigmentante de la radiación UV posee dos fases, una transitoria, con participación de la UVA y otras radiaciones de onda más larga, que desaparece a las pocas horas, y otra tardía, con intervención de la UVB que aparece a las 48 h y se mantiene a lo largo de 2-3 semanas. Esta última sería debida al estímulo de la síntesis de tirosinasa en los melanocitos. También es de interés tener en cuenta las variabilidades interindividuales en la pigmentación cutánea en los individuos de la raza blanca, sobre todo por su implicación en la selección de los protectores solares (v. apartado III, 2.7). Se admite la existencia de cinco tipos de piel de acuerdo con su sensibilidad a la radiación solar (tabla 72-1).

3. Vehículos

Las actuaciones terapéuticas sobre la piel pueden requerir la aplicación local de principios activos farmacológicos en sentido estricto (p. ej., un antibiótico) o bien bastar con la aplicación de materiales dotados de propiedades fisicoquímicas especiales. En el primer caso, el fármaco debe incorporarse a un vehículo apropiado y en el segundo, los materiales deben ser elegidos y preparados convenientemente. Como en la mayor parte de los casos suelen utilizarse los mismos para ambas finalidades, es preferible estudiarlos conjuntamente.

Tabla 72-1. Tipos de piel según su respuesta a la radiación solar

Tipo de piel	Piel	Sensibilidad y respuesta pigmentaria
I	Blanca	Elevada sensibilidad, sin pigmentarse prácticamente
II	Blanca	Elevada sensibilidad, se pigmenta con dificultad y escasamente
III	Blanca	Moderada sensibilidad; se pigmenta ligeramente
IV	Ligeramente morena	Poco sensible, se pigmenta fácilmente
V	Moderadamente morena	Reacciona con dificultad a la irradiación y se pigmenta con facilidad
VI	Morena intensa o negra	Insensible, no se quema y se pigmenta profusamente

Se distinguen tres tipos de materiales básicos: sólidos, semisólidos y líquidos.

3.1. Sólidos

Están representados por los *polvos*, simples o combinados. Existen dos tipos: inorgánicos y orgánicos.

a) Polvos inorgánicos. Algunos de los de más frecuente uso son:

— *Silicato de aluminio y magnesio.*
— *Bentonita.* Es silicato de aluminio hidratado coloidal, insoluble en agua. Cuando se mezcla con ésta, forma un gel que se utiliza para estabilizar la mezclas de líquidos con polvos.
— *Calamina.* Es un compuesto de cinc (carbonato u óxido) coloreado con una pequeña proporción de óxido férrico.
— *Talco.* Es un polisilicato de magnesio químicamente inerte con muy poco peso específico. Forma parte de una buena parte de las mezclas de polvos, lociones y pastas secantes.
— *Dióxido de titanio.* Es un compuesto inerte que puede usarse en lugar de óxido de cinc en combinación con ácido salicílico. Posee mayor capacidad protectora solar que el óxido de cinc.
— *Óxido de cinc.* Es un compuesto de uso frecuente para la preparación de pastas y lociones. Posee propiedades cubrientes y protectoras, así como refrescantes y astringentes. No debe usarse en combinación con ácido salicílico ni antralina. Puede transformarse en carbonato de cinc que es irritante.

b) Polvos orgánicos:

— *Almidón.* El almidón está constituido por gránulos de polisacáridos vegetales. Suelen utilizarse los almidones de maíz, patatas o granos. Posee propiedades absorbentes, pero tiene la desventaja de que puede servir de medio de cultivo para bacterias y levaduras.
— *Estearato de cinc.* Es un polvo blanco untuoso al tacto. Se usa en la preparación de pastas.

3.2. Semisólidos

a) Agentes gelificantes

Son sustancias que, mezcladas con el agua, forman soluciones coloidales que pueden utilizarse como barnices y sobre todo como agentes dispersantes. Entre ellos se encuentran goma tragacanto, goma arábiga, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboxipolimetileno.

b) Bases grasas

Es clásico considerar grasas a las sustancias que resultan untuosas al tacto. Según su origen se distinguen grasas vegetales, minerales y animales, pero también se diferencian por su consistencia:

— *Grasas fluidas y aceites.* Consisten en mezclas de triglicéridos fluidos de ácidos grasos saturados y no saturados. Los aceites pueden contener, además, pequeñas cantidades de ácidos grasos libres, los cuales aumentan con el almacenamiento. Se trata, en general, de sustancias de origen vegetal y de estabilidad limitada. Entre los aceites de uso más frecuente cabe citar el de almendras, el de ricino, el de maíz, el de oliva, el de enebro, el de sésamo, el de coco, el de girasol, el de linaza y el de algodón. Cada uno de ellos posee ciertas características diferenciales. Por ejemplo, el de algodón es ligero y permanece claro incluso por debajo del punto de congelación del agua, empleándose sobre todo en cosméticos; el de linaza y el de ricino son aceites secantes. El aceite de oliva ha sido sustituido por aceites más baratos, como el de cacahuete y algodón.
— *Ceras fluidas.* Se trata de ésteres de alcoholes grasos (alcohol estearílico y alcohol cetílico). Suelen encontrarse formando parte de las denominadas «cremas lípido/agua».
— *Grasas untuosas.* Son un conjunto de grasas de cierta consistencia que se utilizan principalmente como bases para pomadas. Entre ellas se encuentran productos de origen animal, como la manteca de cerdo (ahora en desuso) y la lanolina (tanto en su forma anhidra como hidratada), o de origen vegetal, como algunos aceites hidrogenados, entre ellos el de cacahuete.
— *Grasas sólidas.* La manteca de cacao, los ésteres de alcoholes superiores y la cera de abejas constituyen un importante grupo de vehículos para la confección de lápices labiales, estabilizadores de cremas, agentes hidrófilos y emulsionantes.
— *Grasas minerales.* Existen tres tipos de grasas minerales cuyas características principales se resumen en la tabla 72-2. De éstas, las fluidas se utilizan como emolientes para limpiar costras y detritos, así como para disminuir la consistencia de un-

Tabla 72-2. Tipos de grasas minerales

Fluidas	Semisólidas	Sólidas
Parafina líquida	Vaselina Plastibase Cetopolietilenglicol 1.000	Parafina sólida Polietilenglicol 4.000
Polietilenglicol 300	Polietilenglicol 1.500-4.000	

güentos y pastas. La vaselina es una de las bases semisólidas de más frecuente uso y puede hallarse en dos formas: blanca y amarilla. En dermatología se prefiere la blanca. Su consistencia puede aumentarse por la adición de parafina sólida (de especial interés en los países cálidos). Los polietilenglicoles (macrogoles) son productos de policondensación de óxido de etileno y agua; su consistencia varía conforme a la longitud de la cadena: el polietilenglicol 300 es líquido, el 400 es semisólido y el 4.000 es sólido.

3.3. Líquidos

a) Agua. El agua, purificada por cualquiera de los procedimientos admitidos (destilación, ósmosis o intercambio iónico), es uno de los ingredientes más comunes de las soluciones de uso dermatológico.

b) Glicerol. Es un líquido de tipo jarabe que se utiliza en lociones y geles.

c) Etanol. El etanol al 95-96% o diluido en agua es también un solvente de uso frecuente. Se puede emplear también el alcohol isopropílico, pero puede provocar sensibilización alérgica.

d) Propilenglicol. Es un líquido incoloro, utilizado en la elaboración de ungüentos y cremas, al que pueden incorporarse principios activos, como los corticoides. También se ha demostrado que penetra a través de la piel transportando los principios activos incorporados. Además, es capaz de conservar el agua contenida en las cremas. Aunque se ha señalado que puede originar sensibilización alérgica, no existe un acuerdo definitivo en este sentido.

e) Otros líquidos utilizados menos frecuentemente son el cloroformo, el éter y el sorbitol.

3.4. Tipos de preparados

Los materiales recién descritos pueden utilizarse solos o combinados, lo que origina una diversidad considerable de formas galénicas cuya nomenclatura resulta compleja y, a veces, confusa. En este caso se emplearán los términos más habituales en el léxico dermatológico español, que no siempre coinciden con los utilizados en otros idiomas. Los preparados dermatológicos pueden clasificarse de diversas maneras, pero por su claridad y utilidad práctica conservamos la clasificación propuesta por Polano (1984), con algunas modificaciones. Así, se distinguen los siguientes tipos de preparados (fig. 72-1), cualquiera de los cuales puede contener además agentes emulsionantes o estabilizadores:

a) Preparados monofásicos:

— *Polvos.* Las mezclas de polvos suelen emplearse para el cuidado de la piel sana o con fines cosméticos. A este respecto, los de uso más frecuente son el óxido de cinc o el dióxido de titanio, añadiendo talco y estearato de cinc para facilitar la adherencia. La cantidad en que entran a formar parte cada uno debe tomar en consideración las características de la zona. Los polvos no suelen usarse como vehículos.

— *Bases grasas.* Las bases grasas entran a formar parte de las pomadas, de los lápices, de los emplastos y de los jabones. Los aceites solos apenas se utilizan como vehículos, si bien continúan usándose para la limpieza o como emolientes. Son de mayor utilidad las grasas semisólidas, como las parafinas, la lanolina y el alcohol cetoesteárico. Las pomadas, una de las formas farmacéuticas de uso más extendido, incluyen dos tipos de preparaciones semisólidas: *a)* las que tradicionalmente se conocen como *ungüentos,* en cuya constitución entran a formar parte excipientes hidrófobos, como la vaselina, y *b)* las *pomadas* propiamente dichas, que contienen un vehículo lipófilo más un emulsionante, lo que hace que tengan cierta capacidad para absorber agua o exudados acuosos. Tanto unas como otras pueden incorporar principios activos de variada naturaleza. En general, las pomadas poseen capacidad oclusiva dificultando la evaporación del agua; esta propiedad se encuentra más acentuada en los ungüentos que en las pomadas.

Los *emplastos,* inicialmente constituidos por sales de plomo de ácidos grasos superiores, apenas se utilizan en la actualidad. Para la confección de *lápices* de labios se usan las grasas sólidas (p. ej., manteca de cacao con lanolina o cera de ésteres cetílicos).

— *Líquidos.* Se utilizan para fomentos, baños, tinturas, pincelaciones, soluciones y geles. Los *fomentos,* casi siempre a base de soluciones de antisépticos o astringentes, son poco frecuentes en la actualidad, a pesar de su utilidad. Lo mismo cabe decir de los *baños.* Las *soluciones* están constituidas por un principio activo disuelto en un líquido. A veces se confunden con las *lociones,* las cuales, además de un principio activo, también contienen polvos (conocidas como *shake lotions* en lengua inglesa). *Tinturas* son soluciones alcohólicas que contienen un principio activo a baja concentración. Por último, los *geles* están constituidos por polímeros derivados de la celulosa en agua o en solución hidroalcohólica.

b) Preparados bifásicos. Están formados por la combinación de grasas y líquidos, de grasas y polvos o de polvos y líquidos. Los tipos principales son:

— *Pastas grasas.* Contienen una mezcla de grasas y polvos. A pesar de que en la actualidad se usan más las pomadas, su adherencia a la piel y su permeabilidad a la perspiración y exudados es mejor que en el caso de éstas. Una fórmula característica es la constituida por óxido de cinc y aceite de oliva a partes iguales. Una pasta grasa puede incorporar,

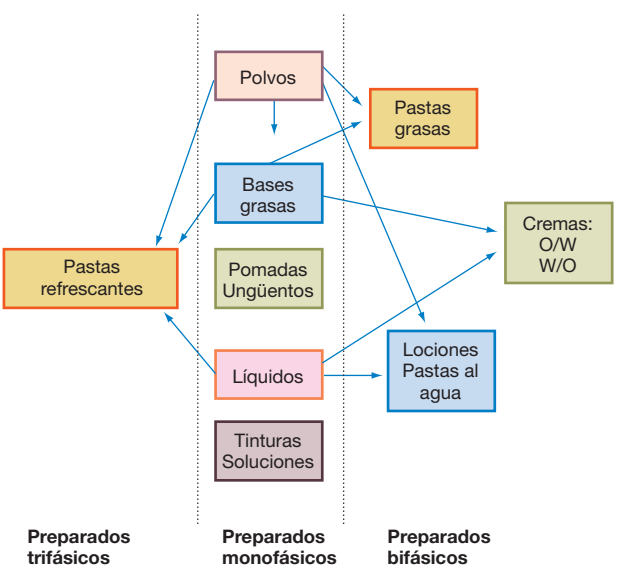


Figura 72-1. Distintos tipos de preparados dermatológicos.

además, principios activos. La consistencia de una pasta grasa puede aumentarse añadiendo parafina. Por ejemplo, la pasta Lassar, en uso desde finales del siglo pasado, está constituida por lanolina, vaselina, talco y óxido de cinc a partes iguales (originalmente contenía almidón).

— *Lociones y pastas al agua.* El término loción se emplea para designar las combinaciones de polvos y líquidos no grasos (agua y/o alcohol), que también pueden denominarse suspensiones. El uso ha hecho, asimismo, que el término «loción» se adjudique a los preparados que se aplican al cuero cabelludo, aunque lo correcto en ese caso sería llamarles lociones capilares. En ocasiones requieren ser agitados antes de usar, ya que la fase sólida suele depositarse, pero la adición de dispersantes, como la bentonita, mejora su estabilidad. Las pastas al agua son también suspensiones, pero con mayor consistencia. Goza de amplio uso la siguiente: talco, óxido de cinc y glicerina (a partes iguales, 25 g), y agua (cantidad suficiente para [c.s.p.] 100 mL, se estabiliza con alginato de sodio, 500 mg).

— *Cremas.* Constituyen una de las formas de aplicación tópica de más frecuente uso, pues no sólo gozan de aceptables condiciones cosméticas sino que, además, pueden incorporar fármacos, los cuales se liberan adecuadamente. En su desarrollo ha influido la disponibilidad de eficaces agentes emulsionantes. Existen dos tipos fundamentales:

α) La fase continua es lipídica y la fase dispersa acuosa (agua en lípido; *w/o, water/oil,* en inglés). Se les adjudica un efecto refrescante, ya que la evaporación del agua produce esta sensación. La fase lipídica suele estar constituida por combinaciones de parafina, alcoholes superiores y ceras. Este tipo de preparados admiten la incorporación de gran número de principios activos.

β) La fase continua es agua y la dispersa lipídica (lípido en agua; *o/w, oil/water,* en inglés). Se reconocen como «evanescentes», pues desaparecen de la piel tras su aplicación, sobre todo tras un ligero masaje. De éstas existen a su vez dos tipos, las aniónicas y las no iónicas, dependiendo del tipo de emulsionante usado. El laurilsulfato sódico es un emulsionante aniónico, mientras que el cetomacrogol es no iónico. Además, los compuestos lipídicos utilizados en la fase dispersa (donde se incorporan los principios activos) son extraordinariamente variados. En su adecuada combinación y forma de preparación, casi siempre celosamente guardadas por las firmas fabricantes, residen las diferencias en la eficacia que pueden observarse con estos preparados. Por lo general, los preparados que contienen corticosteroides suelen contener entre el 10 y el 40% de propilenglicol, necesario para su disolución.

c) Vehículos trifásicos. Se trata de preparaciones que contienen líquidos, lípidos y polvos, como por ejemplo, óxido de cinc, solución de hidróxido cálcico y aceite de oliva. Entre ellas se encuentran algunas pastas refrescantes, las cuales, por su contenido lipídico, resultan menos desecantes que las lociones. Estas preparaciones permiten además la incorporación de principios activos.

3.5. Vehículos especiales

Debido al impulso de la industria cosmética se han desarrollado nuevos y complicados procedimientos para transportar y liberar los principios activos, de tal manera que se consiga una mayor permanencia de éstos en el lugar de aplicación o un aumento en su penetración cutánea. Los vehículos utilizados a tal fin pueden clasificarse en tres grandes grupos: vesiculares (liposomas, niosomas, transfersomas), moleculares (ciclodextrinas) y particulados (microcápsulas y partículas matriciales). Estos vehículos a su vez se basan en tres sistemas distintos: cerrados, abiertos y reservorios poliméricos.

a) Sistemas cerrados:

α) Liposomas, niosomas y etosomas. Los liposomas se elaboran con fosfatidilcolina purificada que, en presencia de agua, forma unas estructuras macromoleculares en bicapas múltiples (vesículas multilamelares), de unos 5 nm cada una, las cuales adoptan una disposición anular concéntrica con estrechos espacios acuosos entre ellos. A partir de estas estructuras pueden conseguirse vesículas unilamelares grandes o pequeñas. Los fosfolípidos, como la fosfatidilcolina, son sustancias ionizadas, lo cual hace que la superficie de los liposomas se encuentre igualmente ionizada. Esta propiedad parece que posee cierta importancia para la interacción con los tejidos. El interés de los liposomas estriba en que pueden utilizarse como vehículos de fármacos, tanto para su administración intravenosa como tópica. En efecto, los fármacos incorporados a los liposomas se fijan en los tejidos diana liberando su contenido. Ello lleva consigo una notable disminución de su toxicidad con la consiguiente posibilidad de incrementar la dosis, tal y como se ha visto en el caso de la anfotericina B (v. cap. 67, II, 1.6).

Existen otras formaciones, utilizadas sobre todo en preparados cosméticos, a base de moléculas con cabezas hidrófilas no iónicas, conocidas como *niosomas.* Se trata de moléculas sintéticas cuyo metabolismo se desconoce. Los *etosomas* son liposomas con alto contenido en etanol que pueden atravesar la piel y depositar el fármaco en estratos profundos.

La aplicación de liposomas para transportar principios activos a las zonas profundas de la piel cuenta con limitaciones físicas. En efecto, poseen una superficie hidrófila, por lo que son rechazados por la capa córnea, de naturaleza hidrófoba. A pesar de ello, existen datos que demuestran que el dipropionato de betametasona y el econazol son más activos en forma liposómica que en gel. La explicación más plausible es que las formas liposómicas actúan como formas de reservorio del fármaco en la superficie cutánea desde donde es liberado de manera sostenida. Resulta de interés la observación de que los lípidos liposómicos pueden incorporarse a los del estrato córneo. De este modo, la elaboración de liposomas formados por lípidos fisiológicos cutáneos permitiría modificar la composición bioquímica de las membranas externas cutáneas mejorando su función. Por ejemplo, se ha visto que la piel tratada con liposomas se vuelve más permeable a la hidrocortisona y retiene mejor la humedad. En tal caso, por lo tanto, los liposomas podrían constituir por sí mismos un tratamiento.

β) Ciclodextrinas. Constituidas por anillos de 6, 7 u 8 moléculas de glucopiranosa, se obtienen de la degradación enzimática del almidón. Debido a la disposición espacial que adoptan los grupos hidroxilos primarios y secundarios, la superficie externa de la estructura es hidrofílica, mientras que la interna es lipofílica, lo cual sirve para atrapar en ella los principios de naturaleza lipoidea.

γ) Microcápsulas y submicrocápsulas. El diámetro de las primeras oscila entre 1 y 1.000 µm y necesitan presión o abrasión para liberar el principio activo. Las segundas, también conocidas como nanocápsulas, son microrreservorios constituidos por una cubierta polimerizada continua, de variada naturaleza, que rodea a un núcleo gelificado en el que se halla el principio activo. Mediante esta tecnología se aplican las vitaminas A o E.

δ) Nanotopos. Se trata de partículas microesféricas de menos de 30 nm, más pequeñas que los poros intercorneocíticos, constituidas por fosfolípidos y un cosurfactante que actúa como estabilizador de la membrana.

b) Sistemas abiertos. Los más interesantes son las *microesponjas* y los cristales de sílica inorgánica. Las primeras son sistemas poliméricos que se usan poco por su carestía e insuficiente protección de los principios contenidos. Los segundos consisten en una matriz de vidrio poroso, conocida como «sílica sol-gel», transparente a radiaciones UV superiores a 250 nm, donde quedan retenidas las moléculas orgánicas para su posterior liberación.

c) Reservorios poliméricos. Consisten en polímeros de ésteres y de uretanos en los que es determinante la solubilidad relativa del principio activo en el polímero y en la piel. Mediante estos sistemas es posible elaborar formulaciones que contengan principios activos lipofílicos e hidrofílicos.

4. Principios activos

Dado el considerable desarrollo de los excipientes, la variedad de principios activos que pueden incorporarse a las preparaciones tópicas es prácticamente ilimitada. Sin embargo, a causa de la naturaleza de las afecciones cutáneas más frecuentes se buscan determinados efectos de manera más específica, lo que reduce considerablemente los principios activos utilizados. Aun así son numerosos. Entre ellos existen fármacos que sólo se utilizan en forma tópica (p. ej., ditranol o clobetasol) y otros que también se emplean para tratamientos sistémicos (eritromicina, betametasona y metronidazol). Entre los principios activos incorporados a preparados tópicos son buenos ejemplos los siguientes: antimicóticos, antihistamínicos, antibacterianos, antivíricos, corticosteroides, antisépticos, anestésicos locales, inmunosupresores y hormonas sexuales. También pueden hallarse otros fármacos que sólo se utilizan en el tratamiento de enfermedades cutáneas, como los antipsoriásicos (brea de hulla, tretinoína y antralina), los fotosensibilizantes (psoralenos), los despigmentantes (hidroquinona), los antiseborreicos (sulfuro de selenio), los queratolíticos (ácido salicílico), los antiacneicos (peróxido de benzoílo) y los fotoprotectores (ácido paraaminobenzoico).

De forma general, la molécula constitutiva del principio activo requiere características fisicoquímicas adecuadas para liberarse del vehículo y atravesar la cubierta cutánea, cuya función de barrera se halla regida por principios que no difieren esencialmente de los ya descritos en los procesos de transporte de membrana (v. cap. 4). En este sentido, el estado de ionización y el coeficiente de partición son factores de primera importancia. La solubilidad del fármaco en el vehículo debe ser tal que no resulte retenido en él, lo cual debe conjugarse, además con un apropiado coeficiente de partición vehículo/piel. Asimismo, se ha podido deducir de experimentos con ácido benzoico y ácido salicílico que la penetración cutánea de fármacos lipófilos es función inversa al estado de ionización hasta alcanzar un máximo, a partir del cual el proceso se invierte. Por lo tanto, la ionización puede mejorar o disminuir las propiedades de penetración de un fármaco, posiblemente como consecuencia de la formación de pares iónicos.

II. FARMACOLOGÍA GENERAL DE LOS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

1. Farmacocinética cutánea

Es imprescindible conocer las propiedades farmacocinéticas cutáneas de los principios activos incorporados a las preparaciones dermatológicas, ya que en unas ocasiones se desea que la acción se desarrolle sólo en las estructuras cutáneas mientras que en otras se busca que el efecto se produzca a distancia. En este sentido será necesario conocer primero la velocidad de liberación del fármaco desde el vehículo, proceso que tiene lugar en la interfase medio ambiente/vehículo. Posteriormente resultará de interés conocer su retención en la capa córnea, su fijación específica, o inespecífica, a las proteínas cutáneas, su metabolismo epidérmico, su aclaramiento cutáneo y su acumulación en las estructuras cutáneas profundas. Todos estos factores determinarán su *biodisponibilidad cutánea,* la cual puede definirse como la fracción de fármaco, en relación con la dosis administrada, que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo.

1.1. Absorción

La capa córnea es la responsable de la resistencia a la difusión. De hecho, presenta una resistencia equivalente a la de la piel completa, habiéndose demostrado que su eliminación aumenta la penetración de diversos agentes químicos. Aunque la resistencia de la epidermis a la difusión es muy débil en comparación con la de la capa córnea, se admite que cuando se produce la eliminación de aquélla, la epidermis puede desempeñar un papel de barrera casi igual frente a moléculas muy hidrófobas. La dermis, asimismo, no actúa prácticamente como barrera, pero cuando el flujo sanguíneo no es suficiente, puede producirse una retención local de algunas sustancias, como los esteroides, los organofosforados y los antiinflamatorios no esteroideos.

La penetración a través de la capa córnea puede hacerse a través de los corneocitos (vía transcelular) o a través de los espacios intercorneocitarios, pero como éstos representan aproximadamente sólo el 5% del volumen de la capa córnea, su participación en los mecanismos de absorción es mínima, por lo que la vía transcelular directa es la vía de mayor importancia. En cuanto a la penetración a través de la vía intercelular, los espacios intercelulares están rellenos de lípidos que forman una bicapa con una zona lipófila y otra hidrófila; por ello, esta vía sólo puede ser atravesada por sustancias que posean una liposolubilidad adecuada. De todos modos existe una relación entre el tamaño de los corneocitos y la permeabilidad, de tal modo que para un espesor de capa córnea determinado, la permeabilidad puede aumentar si los corneocitos disminuyen de tamaño. Ello es así porque los espacios intercelulares serían mayores.

Los fármacos también pueden atravesar la piel a través de los anejos cutáneos. En el ser humano, los complejos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas representan aproximadamente entre el 0,1 y el 1% de la superficie cutánea total. En la rata desnuda es aproximadamente el 10%. El papel que, en general, desempeñan las glándulas sudoríparas en la penetración de los fármacos es limitado. En cuanto a los complejos pilosebáceos es clásico considerarlos los lugares preferentes de penetración. Permitirían el paso rápido de las sustancias aplicadas sobre la piel, lo cual se apoya en que las zonas donde existe

una fuerte densidad de complejos ofrecen una permeabilidad superior a la de la piel lampiña. De cualquier modo, su contribución a la absorción es preponderante sólo durante los primeros minutos u horas y su contribución global en términos cuantitativos es difícil de establecer ya que se ha visto que variaciones de 50 a 100 veces en la densidad de complejos pilosebáceos originan variaciones de sólo 2-3 veces en la permeabilidad a sustancias como el ácido acetilsalicílico o la cafeína.

El proceso físico fundamental que rige el paso de los fármacos a través de la piel es la *difusión pasiva*, fenómeno que, en este caso, se complica por la existencia de diferentes capas celulares con distintas resistencias a la difusión.

Para simplificar el análisis, la piel puede asimilarse a una membrana continua y simple, y en ese caso la absorción percutánea puede seguir la ley de Fick. Este modelo simplificado, además, ha sido validado experimentalmente, con ciertos matices. En principio, por lo tanto, el flujo de absorción en estado de equilibrio puede enunciarse, de acuerdo con la ley de Fick, del siguiente modo:

$$dQ/dt = K_p \, 3 \, S \, 3 \, C$$

donde S es la superficie de aplicación, C la concentración del fármaco en el vehículo y K_p es la constante de permeabilidad, que es proporcional a la constante de difusión. De ella se deduce que mientras exista un gradiente de concentración, si la constante de difusión es favorable, el proceso proseguirá indefinidamente. En la práctica, el proceso de lavado de fármaco a la altura de las papilas es de escasa magnitud y la diferencia de concentración no se mantiene indefinidamente, de suerte que la absorción suele ser lenta y de curso temporal limitado. Asimismo, la determinación del tiempo que tarda en alcanzarse el equilibrio de la difusión permite calcular el coeficiente de difusión de acuerdo con la segunda ley de Fick:

$$D = h^2/6 \, L$$

donde h es el espesor de la membrana y L el tiempo de latencia.

Por último, existen una serie de compuestos con capacidad para modificar el coeficiente de partición lípido/proteínas, facilitando así el paso de fármacos a través de la capa córnea. Se conocen como «intensificadores de la penetración química» y entre ellos se encuentran el dimetilsulfóxido, algunos terpenos y algunos ácidos grasos y alcoholes.

1.2. Metabolismo

Aunque la actividad metabólica se localiza principalmente en la epidermis, si se expresa en términos de contenido proteico, la actividad de la dermis es proporcionalmente mayor que en la piel entera, entre otras razones porque su masa es mayor. Así, aunque las esterasas epidérmicas hidrolizan aceponato de metilprednisolona 20 veces más deprisa que en la dermis, ambas capas contribuyen por igual al metabolismo total. Además, la existencia de folículos pilosos parece que favorece también el metabolismo. La actividad metabólica de la piel se pone de manifiesto en la transformación de hidrocortisona en cortiona, de estradiol en estrona y por la hidólisis de los ésteres de los corticoesteroides. En cualquier caso, la actividad metabólica de la piel es de escasa cuantía en comparación con la hepática (entre el 2 y el 6% de ésta), lo que no impide que cuando un fármaco se aplique por vía tópica deba de tomarse en consideración. La familia de los CYP es la más importante entre las enzimas que metabolizan fármacos en la piel. Así, los queratinocitos en proliferación expresan CYPA1A, CYP1B1, CYP2B6, CYP2E1 y CYP3A, aunque el CYP1A1 es el mejor conservado en la piel en el reino animal. Se trata de una enzima constitutiva de actividad muy baja que necesita ser inducida para ser medida. No parece poseer un sustrato único, de manera que diferentes hidrocarburos aromáticos policíclicos son sensibles a su actividad.

Es importante advertir que la actividad metabólica cutánea se proyecta en dos direcciones: una, la posibilidad de generar productos cancerígenos, y otra, la de controlar las concentraciones en fase de equilibrio estacionario para diferentes compuestos, tales como ácidos grasos, esteroides, prostaglandinas, glucocorticoides, retinoides y leucotrienos.

Así, no es difícil imaginar que las enzimas cutáneas constituyan dianas de interés en el desarrollo de estrategias terapéuticas para enfermedades de la piel. Además, durante los últimos años, la posibilidad de administrar vacunas y polipéptidos (como la insulina) por vía transcutánea ha centrado el interés en el conocimiento de la actividad proteolítica de la epidermis. En tal sentido, la utilización de cultivos celulares ha supuesto un avance notable.

2. Acciones farmacológicas de los preparados tópicos

Existe una larga lista de acciones farmacológicas, o terapéuticas, que el prescriptor espera conseguir mediante la aplicación de preparados dermatológicos. El grado con que se alcanzan y su trascendencia terapéutica son asuntos discutibles, pero, en cualquier caso, es conveniente prestarles cierta atención:

a) Efecto emoliente. Se denomina así al ablandamiento de la piel o al de la materia orgánica de desecho para ser eliminado más fácilmente.

b) Efecto astringente. Se refiere a la desecación de los exudados en las lesiones en que existe pérdida de tejido cutáneo. El sulfato de cinc posee efecto astringente.

c) Efecto reductor. Aunque cada vez se emplea menos este término, se conoce así el efecto de determinados fármacos que producen una reducción química y que durante largo tiempo han sido utilizados en el tratamiento de la psoriasis. Se ha comprobado que estos compuestos pueden inhibir la formación de radicales libres de oxígeno. Entre ellos se encuentra, por ejemplo, la resorcina.

d) Efecto queratoplástico. Lo desarrollarían los productos que restaurasen la capa córnea. No parece, sin embargo, que existan preparados que produzcan este efecto. En todo caso habría fármacos que, indirectamente, al limpiar los detritos o actuar contra las infecciones, pueden facilitar los mecanismos fisiológicos reparadores.

e) Efecto queratolítico. Siendo rigurosos, sólo lo producirían los agentes que provocasen la disolución de la capa córnea, lo cual podría resultar perjudicial. Lo que de hecho se consigue es un reblandecimiento de la queratina y dehiscencia de las capas celulares del estrato córneo. Dentro de la acción queratolítica se incluye el denominado «pelado» químico para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

f) Efecto cáustico o anerético. Puede derivarse del uso de ácidos o bases fuertes a concentraciones relativamente elevadas (p. ej., ácido tricloroacético al 70%).

g) Efecto rubefaciente. Lo poseen determinados productos que colocados sobre la piel provocan una vasodilatación intensa, de la cual pueden derivarse efectos analgésicos o antialopécicos.

h) Efecto depilatorio. Puede conseguirse por la aplicación de compuestos que rompen los enlaces disulfuro de las moléculas de cisteína en la parte imperfectamente queratinizada del folículo. Entre los más utilizados se encuentran algunos compuestos de azufre (sulfuros de bario, de sodio o de estroncio, o ácido tioglucólico).

i) Acción protectora solar. Puede derivarse del uso de productos que absorben o reflejan la radiación ultravioleta, como el ácido paraaminobenzoico.

j) Efecto pigmentante. Se obtiene por dos vías: mediante productos que reaccionan con la queratina y proporcionan un color pardusco (dihidroxiacetona) y los que incrementan la existencia de melanina en la piel (metoxaleno).

k) Efecto despigmentante. Lo poseen los derivados de la hidroquinona que interfieren la biosíntesis de la melanina.

l) Efecto hidratante. Se consigue de modo transitorio mediante preparados que evitan la evaporación o con principios que retienen agua sobre la superficie cutánea.

III. FARMACOLOGÍA CLÍNICA DERMATOLÓGICA

En esta sección se revisan, por un lado, aspectos generales que pueden modificar el efecto de las preparaciones dermatológicas y, por el otro, aspectos específicos sobre el modo de empleo de las preparaciones dermatológicas de mayor relieve. Se ha prestado especial interés a los preparados que se encuentran comercializados en España. Debe advertirse, no obstante, que muchas especialidades contienen combinaciones de varios vehículos y de varios principios activos, lo cual hace difícil determinar su acción farmacológica final y, por lo tanto, el beneficio terapéutico obtenible. También se advierte de que algunos de los preparados descritos no se encuentran comercializados y que deben ser prescritos en formulaciones magistrales.

A. CONSIDERACIONES GENERALES

La prescripción de un preparado dermatológico debe hacerse después de considerar las siguientes cuestiones:

a) Terapia tópica y/o sistémica. No existen reglas fijas para elegir una u otra forma de terapia. Puede servir de orientación la tabla 72-3.

b) Posología de los preparados dermatológicos. No se dispone de demasiados datos en relación con la dosificación de los preparados dermatológicos, salvo en el caso de los corticoesteroides. Como norma general se asume que una o dos aplicaciones diarias basta para la mayoría de los preparados, entre otras razones porque los procesos cinéticos a través de la piel son lentos, pero existen otros factores, además del ritmo de dosificación, que deben tenerse en cuenta. Entre ellos conviene recordar los siguientes:

Tabla 72-3. Elección de terapia dermatológica

	Terapéutica tópica	Terapéutica sistémica
Enfermedad localizada simultáneamente en piel y en otros tejidos	+	+
Enfermedad de localización sólo cutánea y presuntamente sensible al tratamiento	+	
Enfermedad localizada en las zonas profundas de la piel	(±)	+
Pequeñas zonas de piel afectadas	+	
Grandes zonas de piel afectadas	+	+
Primer paso hepático	+	(±)
Fármacos de alto poder alergógeno		+

Adaptada de Schalla y Schaefer, 1987.

— Concentración del principio activo.
— Grosor de la capa aplicada. Es innecesario aplicar capas gruesas. Existen pruebas de que el exceso en la dosis no acelera la mejoría del proceso.
— Forma de aplicación. El vendaje oclusivo y la fricción aceleran la penetración.

c) El vehículo no es un placebo. Como ya se ha señalado en repetidas ocasiones, los vehículos de los preparados dermatológicos son portadores de efectos terapéuticos, a veces tan importantes como el del propio principio activo. Por ejemplo, los preparados a base de alquitrán de hulla poseen excipientes tan activos como aquél. Por lo tanto, en la planificación de ensayos clínicos este hecho debe tenerse en cuenta.

d) Prescripción de los preparados dermatológicos. Afortunadamente, cada vez son más los preparados comercializados disponibles para el tratamiento de las enfermedades cutáneas. Aun así, las formulaciones galénicas continúan constituyendo una las principales características de la terapia en dermatología. Aparte de conocer las diferentes propiedades de las formas farmacéuticas, la persona que ordena la receta debe conocer ciertos aspectos formales de la fórmula, pues aunque la preparación final queda en manos del bien hacer farmacéutico, las características individuales de los pacientes deben ser tenidas en cuenta. Por ejemplo, deben conocerse las siguientes abreviaturas:

— a.a. = a partes iguales.
— c.s.p. = cantidad suficiente para.
— c.p. = cantidad para.
— d.s.a. = disuélvase según arte.
— h.s.a. = hágase según arte.

Además, la persona que ordena la receta debe conocer la cantidad de preparado que debe formular, la cual depende

Tabla 72-4. Relación entre superficie y cantidad administrada

Zona afectada	Crema o pomada (g)	Loción (mL)
Cara	5-15	100
Ambas manos	25-50	200
Cuero cabelludo	50-100	200
Ambos brazos o piernas	100-200	200
Cuerpo completo	200	500

de la cuantía de la superficie que debe tratarse. El *British National Formulary* recomienda las cantidades consignadas en la tabla 72-4.

e) Variabilidad inter e intraindividual. A pesar de poseer una estructura básica común, cuyas características principales se han expuesto al inicio del presente capítulo, el tejido cutáneo muestra notables diferencias inter e intraindividuales que pueden modificar la respuesta a los preparados dermatológicos. A este respecto conviene recordar las siguientes:

α) Región anatómica. El grosor de la piel, su riego sanguíneo y su contenido en anexos varía según la zona anatómica determinando cambios en el proceso de absorción, tal y como se muestra en la tabla 72-5.

β) Edad. La piel de los niños y sobre todo la de los recién nacidos es más permeable que la del adulto.

γ) Condiciones ambientales. Pocas veces tenidas en cuenta, todas las condiciones ambientales que tiendan a disminuir la hidratación de la superficie cutánea hacen disminuir la penetración de los fármacos y viceversa.

δ) Estado patológico. Los cambios en la función de barrera de la piel producidos por las dermopatías modifican sustancialmente la penetración de los principios activos, como se ha demostrado en la psoriasis, entre otros.

Tabla 72-5. Absorción según la región anatómica

Lugar de aplicación	Absorción
Antebrazo (cara anterior)	1
Antebrazo (cara posterior)	1,1
Bóveda plantar	0,14
Tobillo	0,42
Palma	0,83
Dorso de la mano	1,7
Cuero cabelludo	3,5
Hueco axilar	3,6
Frente	6
Ángulo mandibular	13
Escroto	42

Modificado de Harms y Saurat, 1991.

B. PREPARADOS DERMATOLÓGICOS ESPECÍFICOS

1. Antiacneicos

Los tres objetivos de la terapia del acné son reducir la seborrea, suprimir la retención sebácea y reducir la inflamación. Para el primer objetivo se cuenta con preparados hormonales de uso sistémico (estrógenos y ciproterona). Para el segundo, el peróxido de benzoílo, la tretinoína y el adapaleno. Y para el último, el peróxido de benzoílo, antibióticos tópicos y orales, corticoterapia intralesional, ácido azelaico y el cinc. Debido al hecho de que algunos de estos fármacos ya han sido estudiados en otros capítulos y otros lo serán en breve, sólo se hará referencia al peróxido de benzoílo, al ácido azelaico, a los retinoides y al adapaleno.

1.1. Peróxido de benzoílo

Su acción fundamental consiste en reducir la población de *Propionibacterium acnes,* germen implicado en el desarrollo de la enfermedad, así como de *Staphylococcus epidermidis*. Se emplea a concentraciones del 2,5, el 5 y el 10%. Todas se encuentran comercializadas en forma de gel (también aerosol y crema al 10%). El producto posee ciertos efectos irritantes que pueden disminuirse utilizando concentraciones bajas y una sola aplicación al día. También se ha recomendado el uso a días alternos con isotretinoína. Es preciso tener en cuenta el posible desarrollo de alergia y de fotosensibilización. Debe advertirse a los pacientes que puede alterar el color de las prendas de vestir. Se halla indicado en el tratamiento del acné ligero a moderado, pero puede asociarse a antibióticos y retinoides en el tratamiento de formas más graves.

1.2. Ácido azelaico

Es el ácido nonadioico. Posee un mecanismo de acción semejante al del peróxido de benzoílo, aunque resulta mejor tolerado y se acompaña de cierto efecto antiinflamatorio. Se encuentra comercializado en crema al 20%.

1.3. Tretinoína

Es el ácido transretinoico (v. cap. 58). Posee otras indicaciones clínicas como el tratamiento de las arrugas y de las melanosis características del fotoenvejecimiento, la ictiosis, *Molluscum contagiosum,* las verrugas plantares y la pitiriasis *rubra pilaris*. Bajo la influencia de este compuesto, el recambio de las células epiteliales del infundíbulo aumenta, la capa córnea se vuelve menos consistente y se elimina fácilmente con el sebo. Por ello, el folículo se torna menos propicio a la colonización anaerobia y además facilita el acceso de otros fármacos. La tretinoína posee efectos irritantes sobre la piel, por lo cual deben adoptarse ciertas precauciones en su uso: no utilizar concentraciones superiores al 0,05% para la cara, tomar en consideración el tipo de piel y evitar la exposición solar. Aunque no parece que sea teratógeno cuando se utiliza en forma tópica, es preferible no usarlo en las embarazadas a menos que el beneficio justifique el riesgo. Se encuentra comercializado en crema a concentraciones del 0,025, el 0,05, el 0,1 y el 0,4%. Los re-

sultados empiezan a observarse pasadas 2-3 semanas. Existen comercializadas combinaciones de tretinoína con azufre, elemento frecuentemente utilizado en el pasado por sus propiedades antifúngicas, antiparasitarias, antisépticas y antiseborreicas, pero mal aceptado en la actualidad por sus escasas condiciones dermoestéticas y organolépticas. Otras formulaciones comercializadas de tretinoína contienen también antibióticos, antisépticos, reductores o antiinflamatorios, todos ellos de eficacia controvertida.

La **isotretinoína** es un isómero sintético de la tretinoína de actividad semejante a aquélla.

1.4. Adapaleno

Es un derivado del ácido naftoico que se une a los receptores nucleares del ácido retinoico, modificando de ese modo el proceso de queratinización y diferenciación epidérmica; evita que las células se unan entre sí, con lo que disminuye la formación del comedón. Por vía tópica la absorción es mínima. Se utiliza en el acné vulgar especialmente cuando predominan las pústulas, pápulas y comedones, en una aplicación al día.

Un retinoide tópico de más reciente introducción es el **tazaroteno** el cual se ha mostrado clínicamente superior a tretinoína y más seguro (no mutagénico, no carcinogénico, no teratogénico, no sensibilizante y no fototóxico), por lo que se supone que podría desplazar a aquélla en el tratamiento del acné y de la psoriasis. Se usa en forma de gel al 0,1 y al 0,05% (v. cap. 58).

2. Queratolíticos

Como ya se ha señalado, ninguno de los queratolíticos produce disolución de la capa córnea, por lo que sería más correcto llamarlos *exfoliantes*.

2.1. Ácido salicílico

Aunque durante mucho tiempo se propuso que a bajas concentraciones poseía un efecto queratoplástico, no se ha podido comprobar este efecto. Su acción fundamental consiste en disminuir la cohesión de los corneocitos por disolución del cemento intercorneocítico. Posee por ello un efecto descamativo o exfoliante. Se absorbe a través de la piel y se recupera en la orina el 60-85% de lo administrado tópicamente. Se utiliza en forma de ungüento con vaselina u otros excipientes grasos. También puede asociarse a corticoides (facilitando su penetración), antralinas y otros queratolíticos. Las concentraciones más usuales son del 2-3%. A concentraciones superiores al 15% puede ser necrosante. En general, su empleo se sigue de irritación local. Se emplea sobre todo en el tratamiento de las queratodermias palmoplantares, las ictiosis y la psoriasis.

2.2. Ácido benzoico

Posee una débil acción queratolítica. Suele utilizarse en combinación con el ácido salicílico.

2.3. Ácido láctico

Es queratolítico a concentraciones del 10%. En asociación con otros queratolíticos puede usarse para el tratamiento de las verrugas.

2.4. Urea

Facilita la descamación. Su potencia es inferior a la del ácido salicílico. Se emplea a concentraciones que oscilan entre el 3 y el 30%. La indicación clínica principal es la ictiosis.

2.5. Ácido glucólico

Su incorporación a numerosas preparaciones dermatocosméticas para el tratamiento químico del envejecimiento cutáneo ha hecho que sea un compuesto de uso frecuente. A pesar de ello, no existen indicaciones clínicas precisas para este compuesto. Se suele utilizar en concentraciones que oscilan entre el 50 y el 70%.

3. Antihistamínicos y anestésicos locales tópicos

Estas preparaciones son de valor terapéutico limitado. Son potentes sensibilizantes alérgicos, por lo que es preferible tratar la enfermedad de base de manera apropiada. No obstante, los antihistamínicos pueden resultar de utilidad para el alivio de los síntomas producidos por las picaduras de insectos. Entre ellos se encuentran comercializados para la vía tópica el dimetindeno, la prometazina y la tripelenamina. Existen además asociaciones de difenhidramina o dexclorfeniramina con sustancias de variada naturaleza y, por último, también se hallan disponibles diferentes preparados antipruriginosos a base de amoníaco, lidocaína, crotamitón, belladona, mentol, ictamol, alcanfor y cloruro de mercurio. Se carece de ensayos clínicos que evalúen su eficacia.

4. Analgésicos: capsaicina

La capsaicina [N-(3-metoxi-4-hidroxibencil)amida del ácido 8-metil-6-nonenoico] es el principio activo responsable del efecto picante del pimiento (v. cap. 3, apartado I, A, 3.2). Produce una depleción local de sustancia P impidiendo, además, su reposición (v. cap. 25). De ello se deriva una acción analgésica que se ha mostrado de utilidad en el tratamiento de la neuralgia postherpética y en dolores de otra naturaleza. Puede emplearse en crema al 0,025 y al 0,075%, recomendándose su aplicación no más de cuatro veces al día. Puede originar sensación de escozor e irritación local y no debe usarse en niños de menos de 2 años. Una respuesta particularmente interesante se ha observado en el prurigo nodular tras un tratamiento relativamente prolongado (de 2 semanas a 10 meses).

5. Despigmentantes

Existe un numeroso grupo de sustancias con actividad despigmentante, de las cuales sólo unas pocas han alcanzado uso clínico. En su mayoría se trata de agentes que inhiben la tirosinasa, muchos de ellos de origen vegetal; pero también hay sustancias lipofílicas con actividad antioxidante y compuestos que producen descamación *(peeling)*.

Sólo están indicados cuando la hiperpigmentación se localiza en la epidermis y después que las medidas generales y preventivas (evitación o protección solar, evitación de perfumes y de gestágenos, y desaparición espontánea) han fracasado. Se acepta que, de los productos propuestos, la hidroquinona —un conocido inhibidor de la tirosinasa— es el idóneo, pues no provoca despigmentación permanente. Se ha mostrado eficaz en las melanosis solares, el melasma y las efélides. Debe administrarse durante 2-4 meses. Produce irritación dependiente de la concentración. Habitualmente se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 5%, variando su eficacia en relación directa con ellas. Por encima del 5%, la irritación aparece en frecuencia superior al 30%. Un problema que debe tenerse en cuenta es que dicha irritación a su vez puede ser causa de hiperpigmentación posterior, por lo que es recomendable el uso de un corticoide a baja concentración para evitarla.

Otras sustancias despigmentantes, con las que se posee menos experiencia, son el ácido azelaico (ya estudiado como antiacneico), el isopropilcatecol y algunas mercaptoaminas.

6. Antipsoriásicos tópicos

La psoriasis es una enfermedad que afecta aproximadamente al 2% de la población de raza caucásica. Uno de los principales problemas para el avance de la terapia antipsoriásica es la carencia de modelos animales apropiados de que han venido adoleciendo los estudios preclínicos. Afortunadamente, en los últimos años el empleo de animales transgénicos con sobreexpresión cutánea de citocinas o de ratones xenotrasplantados con tejidos cutáneos humanos ha abierto unas perspectivas interesantes. Así mismo existen algunos datos que indican que la utilización tópica de los inhibidores de la calcineurina podrían ser de utilidad en algunas formas de psoriasis, pero todavía no se ha llegado a una conclusión definitiva. Por lo tanto, en este lugar se describen el tazaroteno, el ditranol, los alquitranes y el calcipotriol, todos ellos fármacos de aplicación tópica con los que se posee una amplia experiencia. Más adelante se expone el uso de los fotosensibilizantes en combinación con la radiación UVA. Es necesario advertir que, por el momento, no se dispone de ningún remedio farmacológico curativo de esta enfermedad.

6.1. Tazaroteno

Se trata de un retinoide acetilénico que es transformado en su metabolito activo, el ácido tazaroténico, por las esterasas cutáneas (v. cap. 58, apartado I, A). No se acumula en el tejido adiposo pero sufre una ulterior transformación en sulfóxido y es eliminado por la orina y por las heces con una vida media terminal de unas 18 h. El ácido tazaroténico se liga de manera selectiva a los receptores cutáneos para retinoides, por lo que su mecanismo de acción es semejante al de éstos. Este compuesto ha demostrado ser particularmente eficaz tras su aplicación tópica en el tratamiento de la psoriasis en placas de ligera o moderada intensidad. Se recomienda su aplicación una sola vez al día.

6.2. Ditranol

El ditranol o antralina (1,8-hidroxi-9-antranona) es un derivado desmetilado de la crisarrobina, principio activo obtenido del *Vouacapoua araroba* —árbol de Sudamérica y del sudeste asiático— que ha sido utilizado en la psoriasis desde hace casi 100 años. El mecanismo de acción de la antralina es complejo y no bien conocido. Clásicamente se le considera «reductor» por su facilidad para oxidarse, pero se desconoce si este hecho participa en su acción antipsoriásica. Se sabe que provoca una normalización de la queratinización que se acompaña de una reducción de poliaminas epidérmicas y de una inhibición de la respiración celular. No puede atravesar la epidermis, por lo que no posee toxicidad sistémica; de todos modos es recomendable utilizarlo con cautela en pacientes afectos de insuficiencia renal o cuando se emplee durante largo tiempo y en superficies extensas. Su empleo se halla limitado por las alteraciones en la pigmentación (sobre todo, en las zonas circundantes de las lesiones) y por las manchas de las prendas de vestir que es capaz de provocar. Su acción carcinógena y mutágena observada en animales no se ha confirmado en la especie humana.

Frente a la clásica cura de Ingram, consistente en baño de brea de hulla seguido de radiación UV y de la aplicación de pasta Lassar que contiene antralina, dejándola actuar hasta las 24 h, se ha pasado a la terapia de aplicación breve con la que se consigue disminuir los problemas de la pigmentación sin perder eficacia. En ésta se comienza aplicando concentraciones relativamente altas (0,25-0,5%) durante 20-30 min, lavando las zonas de aplicación inmediatamente después. Aun así, el uso de antralina requiere experiencia y cuidados específicos, por lo que es preferible su aplicación en medios especializados. Se han ensayado también diferentes fórmulas combinando ácido salicílico y óxido de cinc en pomada, sin que se hayan detectado mejoras significativas en su eficacia. La antralina se halla comercializada como producto único al 0,4 y al 2% en pomada y también en combinación con ácido salicílico en lápices, crema y pomada.

6.3. Alquitranes

Los alquitranes también han sido considerados clásicamente reductores. Tampoco se conoce su mecanismo de acción si bien se les atribuye cierto efecto antimitótico. Los alquitranes se obtienen por destilación destructiva de diversos

materiales orgánicos. Existen tres tipos: de origen vegetal, como el alquitrán de pino y el alquitrán, o aceite, de cedro y de cade, que contienen cadineno y fenoles; el alquitrán de esquistos (peces fósiles) bituminosos del Tirol, del cual deriva, por tratamiento con azufre, el ictamol, producto que se utiliza como antipruriginoso, y la brea de hulla obtenida por destilación destructiva de la hulla; posee una compleja composición química con predominio de fenoles. De ellos, el más utilizado en la psoriasis es la brea de hulla, la cual forma parte del régimen de Goeckerman que consiste en aplicar un gel al 2-5% unas horas antes de la irradiación UVB, a dosis infraeritematógena. La duración es de 4-6 semanas y la mejoría es visible a la tercera semana. Se encuentra comercializada como producto único en gel al 0,39% o combinada con alantoína, o con clorcinaldol, o con salicílico.

6.4. Derivados de la vitamina D

El **calcipotrieno** (o calcipotriol) es un análogo sintético de la 1,24-dihidroxi-vitamina D_3. Posee una potencia 200 veces menor que ésta como hipercalcemiante. Cuando se aplica tópicamente puede apreciarse una mejoría de las lesiones psoriásicas al cabo de 2-3 semanas. Tras su aplicación tópica, el 6% es absorbido a través de las placas psoriásicas. Se ha mostrado al menos tan eficaz como la betametasona o la antralina.

El calcitriol también se halla disponible en forma tópica para el tratamiento de la psoriasis en placas.

El **tacalcitol** es otro análogo que inhibe la proliferación de queratinocitos y estimula su diferenciación. En aplicación dérmica, la absorción sistémica es menor del 0,5%. Se aplica al 0,0004%, una vez al día.

7. Protectores solares

Dado el indiscutible papel de la radiación solar en el desarrollo de diversas dermopatías, en los últimos años se ha asistido a un importante desarrollo de los protectores solares. Estos compuestos se utilizan para prevenir las quemaduras solares, las queratosis actínicas, el envejecimiento de la piel y las reacciones de fotosensibilidad, así como para disminuir la incidencia de los tumores cutáneos. En su mayor parte, los protectores solares químicos absorben la radiación UVB (290-320 nm), la cual se halla implicada en las quemaduras solares y en el desarrollo de tumores cutáneos. Las radiaciones UVA son más difíciles de detener y son responsables del bronceado y de las reacciones de fotosensibilidad causadas por agentes químicos. La UVA penetra en la dermis, en tanto que la UVB se absorbe por la epidermis.

Los protectores solares se identifican por el denominado «factor de protección solar» (FPS), el cual es el cociente resultante de dividir la cantidad de energía requerida para producir un eritema mínimo en presencia del protector por la cantidad requerida para producir el mismo efecto en ausencia del protector. Existen dos tipos de protectores: los químicos y los físicos. En la tabla 72-6 se exponen los compuestos utilizados más frecuentemente y sus características protectoras. El grado de protección que puede conseguirse con estos productos, medido en términos de FPS, depende del tipo de producto y también de su concentración. El problema es que no existe una metodología homologada internacionalmente para su determinación, existiendo además ciertas diferencias en las concentraciones autorizadas. Una de las críticas más importantes que se ha hecho al uso del FPS determinado mediante el procedimiento recomendado por la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana es que la cantidad de producto que habitualmente usa el consumidor es menor que el utilizado en las pruebas de evaluación, lo que puede suponer una protección deficitaria. Ello, unido al hecho de que la mayor parte de las preparaciones contienen combinaciones de dos o más agentes, hace prácticamente imposible establecer una clasificación basada en su potencia protectora tomando como base solamente los principios activos. Por ello, es imprescindible comprobar directamente en las marcas comercializadas el factor de protección, el cual se expresa como un número, que puede llegar hasta 50. La FDA recomienda que en las etiquetas de los filtros solares no figuren FPS superiores a 30. En la tabla 72-7 se proponen los factores solares que hay que usar dependiendo del tipo de piel (v. apartado I, 2.1). Por último, como estos compuestos se suelen usar en relación con el baño al aire libre posee interés conocer si están preparados para resistir total *(waterproof)* o parcialmente *(water resistant)* el agua o si son resistentes al sudor. Los primeros mantienen sus efectos hasta 80 min después de haber tomado el baño y los segundos, 40 min. Los terceros mantienen su protección después de unos 30 min de sudoración intensa.

Los filtros solares no deben utilizarse en niños con menos de 6 meses de edad.

Tabla 72-6. Tipos de protectores solares

	Compuesto	Protección UVA	Protección UVB
Químicos (absorben los fotones)	Benzofenonas	+	+
	PABA y derivados	–	+
	Cinamatos	–	+
	Salicilatos	–	+
	Derivados de benzilidina alcanforada	–	+
	Derivados de dibenzoilmetano	+	+
	Benzimidazoles	–	+
	Avobenzona	+	–
	Metilantranilato	+	+
Físicos (bloquean los fotones)	Óxido de titanio	+	+
	Óxido de cinc	+	+

Tabla 72-7. Factores solares según el tipo de piel

Tipo de piel	Factor de protección recomendado
I	20 - 30
II	12 a < 20
III	8 a < 12
IV	4 a < 80
V	2 a < 40
VI	Ninguno

8. Glucocorticoides tópicos

8.1. Consideraciones generales

Los glucocorticoides de uso tópico suelen poseer una elevada potencia antiinflamatoria, si bien sus propiedades farmacológicas son cualitativamente semejantes a las de los compuestos de uso sistémico (v. cap. 52). Estos compuestos difunden a través de las membranas celulares e interaccionan con los receptores celulares localizados en las células dérmicas. Además, tras su absorción percutánea pueden ocasionar supresión de la función suprarrenal. Asimismo, tras su aplicación, constituyen un «reservorio» cutáneo, por lo que teóricamente no es necesario aplicarlos más de una vez al día o incluso cada dos.

El correcto uso de un preparado de corticoides tópicos requiere el conocimiento de los siguientes hechos:

a) Existen dificultades para establecer las diferencias de potencia entre preparaciones. En efecto, aunque se han propuesto diferentes pruebas, ninguna ha sido homologada. De modo orientativo suelen encuadrarse dentro de cuatro grupos de potencia decreciente.

b) Su penetración cutánea y sobre todo su eficacia dependen de una serie de factores:

α) Concentración del principio activo. Como puede verse en la tabla 72-8, un mismo compuesto puede encontrarse comercializado a concentraciones distintas, consiguiéndose de esta manera diferentes efectos.

β) Forma galénica. Las pomadas son más oclusivas que las cremas, por lo que se prefieren para las lesiones xeróticas; las cremas poseen una indicación más adecuada en el caso de lesiones intertriginosas y húmedas. La hidratación de la piel con urea, por ejemplo, facilita la penetración de los corticoides a través de la piel.

γ) Técnica de aplicación. Junto a la habitual aplicación de una cantidad discrecional acompañada de un ligero masaje, para algunas afecciones es recomendable el empleo de vendajes oclusivos que incrementan la humedad y facilitan la penetración. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que con ello se facilita la retención de secreciones, las infecciones y la absorción sistémica. Por ello, no es prudente colocar un vendaje oclusivo durante más de 12 h. Por último, existen lesiones que responden a la administración intralesional mediante inyección intradérmica o con Dermojet.

δ) Características de la piel. Ya se ha señalado en otro lugar que la piel afectada por lesiones que conlleven una pérdida de sus propiedades de barrera, tal y como en la psoriasis, es más permeable a la penetración de los corticoides.

ε) Lugar anatómico. Existen pruebas suficientes de que, con independencia de la existencia de lesiones o no, la absorción de los corticoides depende del territorio donde se apliquen. Por ejemplo, en comparación con el antebrazo, la hidrocortisona se absorbe 40 veces más en el escroto, 6 en la frente, 2,5 en en el tronco y 1,7 en el dorso de la mano.

c) Papel del esquema posológico. Se acepta que la aplicación una o dos veces al día es suficiente, pero también puede ensayarse, dependiendo de la naturaleza e intensidad de las lesiones, hacerlo a días alternos, pues se ha demostrado que los corticoides forman un reservorio cutáneo desde que son liberados lentamente. De este modo puede evitarse algunos de sus efectos adversos y también la pérdida de eficacia. Asimismo, ya que la rápida supresión del tratamiento puede producir, en algunos casos, fenómenos de rebote, es aconsejable retirar el tratamiento de forma gradual. En este sentido, resulta de utilidad comenzar el tratamiento con fármacos de potencia relativamente elevada y tan pronto se obtenga la respuesta deseada, cambiar a otro compuesto de inferior potencia, a partir del cual se debe proceder a la paulatina supresión del tratamiento.

8.2. Clasificación de los esteroides tópicos

Según se ha indicado, los glucocorticoides se clasifican conforme a su potencia antiinflamatoria, la cual corre pareja a su potencial tóxico. Debe advertirse, no obstante, que debe acogerse esta clasificación con cierta cautela por las siguientes razones. En primer lugar, aunque las pruebas para la medición de la potencia suelen basarse en su efecto vasoconstrictor cutáneo, no existe una metodología consensuada, razón por la cual pueden hallarse importantes diferencias. En segundo lugar, los corticoides comercializados no son los mismos en todos los países, por lo cual se carece de datos de algunos de ellos. En tercer lugar, un mismo corticoide puede hallarse en grupos de diferente potencia dependiendo de su concentración, lo que a veces puede llevar a confusión en su uso. En cuarto lugar, las clasificaciones americana y europea siguen un orden inverso (en la americana, el grupo I es el más potente, mientras que en la europea lo es el IV). Y en quinto lugar, algunos autores americanos proponen incluso hasta siete grupos.

De modo global y a efectos prácticos puede admitirse que existe acuerdo con relación a los productos encuadrados en los grupos de muy alta y de baja potencia, mientras que los compuestos de actividad intermedia pueden variar de subgrupo según la fuente que se consulte. Por ello se ha considerado preferible exponer un listado alfabético de los corticoides tópicos comercializados en España, incorporando los datos de potencia tal y como aparecen en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (2007) (tabla 72-8). Aun así, existen algunos para los que no ha sido posible encontrar datos de su potencia. Además, debido al hecho de que la forma galénica es de importancia en la correcta selección de un compuesto de esta clase, se ha estimado oportuno incluirlo en el referido listado.

8.3. Recomendaciones generales para el empleo de glucocorticoides tópicos

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta ahora, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

a) Utilizar los preparados de los tipos III y IV durante el menor tiempo posible y en superficies poco extensas.

b) En cuanto se controlen los síntomas, utilizar los tipos I y II.

c) En las zonas especialmente sensibles a los efectos adversos (zona periocular, cara y flexuras), utilizar tipos I y II.

d) Las curas oclusivas no deben mantenerse más de 12 h al día.

Tabla 72-8. Relación de glucocorticoides de uso dérmico comercializados en España

Fármaco	Forma química	Concentración (%)	Forma galénica	Potencia (según clasificación europea)
Beclometasona	Dipropionato, salicilato	0,025-0,1	Crema, gel, loción, pomada, ungüento	III
Betametasona	Valerato, dipropionato	0,05-0,1	Crema, gel, solución capilar, solución y ungüento	III
Budesonida	Propionato	0,025	Crema, pomada y ungüento	III
Clobetasol	Butirato	0,05	Crema	IV
Clobetasona	Butirato	0,05	Crema	II
Desoximetasona		0,25	Hemicrema	III
Diclorisona	Acetato	0,25-1,0	Crema	II
Diflorasona	Diacetato	0,05	Crema, gel y pomada	IV
Diflucortolona	Valerato	0,1-0,3	Crema, pomada y ungüento	III (0,1) IV (0,3)
Fluclorolona	Acetónido	0,2	Crema	III
Fluocinolona	Acetónido	0,01-0,02-0,1-0,2	Pomada, crema, solución y gel	II (0,01) III (0,025) IV (0,2)
Fluocinónido	Acetato	0,05	Gel y crema	III
Fluocortina	Butiléster	0,75	Crema y pomada	II
Fluocortolona	Monohidrato	0,2	Crema y pomada	III
Flupamesona		0,3	Crema, pomada y loción	III
Halcinónido		0,1	Crema	IV
Halometasona	Monohidrato	0,05	Crema y pomada	IV
Hidrocortisona	Acetato, aceponato, butirato y propionato	0,1-0,127-0,25-0,5-1,0-2,5	Crema, pomada, loción y aerosol	I-II
Metilprednisolona	Aceponato	0,1	Crema, pomada y ungüento	III
Mometasona	Furoato	0,1	Crema, solución y ungüento	III
Prednicarbato		0,25	Crema, pomada, solución y ungüento	III

e) Evitar la rápida retirada del medicamento, sobre todo si la aplicación ha sido prolongada, ya que pueden aparecer exacerbaciones de la enfermedad.

f) Debe tenerse presente que en los niños la absorción sistémica se halla facilitada por lo que su uso debe hacerse sólo en caso necesario.

g) Es recomendable la utilización de formulaciones de tipo «lípido en agua» en lesiones agudas y húmedas, y de formulaciones de tipo «agua en lípido» para lesiones crónicas y secas.

8.4. Indicaciones de la corticoterapia tópica

Los corticoides tópicos constituyen uno de los remedios de uso más extenso, y posiblemente de eficacia mejor comprobada, en terapia dermatológica. No es posible, dada su variedad, analizar en detalle todas sus indicaciones clínicas, pero en términos generales su eficacia se halla documentada y avalada por la experiencia en las siguientes afecciones: eccema y dermatitis de variada naturaleza, diferentes formas de liquen, psoriasis vulgar, lupus eritematoso discoide, pustulosis palmoplantar, queloides, alopecia areata, sarcoidosis, infiltración linfocitaria y acné conglobata. En muchos de estos cuadros es necesaria la administración de combinaciones con antibióticos o la aplicación oclusiva o intralesional.

8.5. Reacciones adversas producidas por los glucocorticoides tópicos

Parece que existen pocas dudas de que la aplicación tópica de corticoides produce reacciones adversas que por su importancia y frecuencia deben ser recordadas en este momento. De ellas cabe destacar las siguientes:

a) Hipofunción suprarrenal. Existen observaciones suficientes para afirmar que los corticoides tópicos bajo determinadas circunstancias (lesiones extensas, niños y terapias prolongadas) son capaces de originar una disminución de la función suprarrenal. Este efecto posee una trascendencia diferente según que el fenómeno sea transitorio o sostenido. En el primer caso, no suele haber un riesgo demasiado elevado, ya que, por ejemplo, tras una terapia tópica de 10-14 días los niveles de cortisol se recuperan al cabo de pocos días. En el segundo, sin embargo, es necesaria la monitorización de la función suprarrenal. Como puede suponerse, estas medidas son tanto más obligadas cuanto mayor es la potencia del compuesto utilizado. Es preciso recordar que, en los niños, además pueden provocar alteración del crecimiento.

b) Estrías cutáneas. Suelen aparecer en los pliegues cutáneos en los obesos jóvenes y aunque disminuyen con el cese del tratamiento, no desaparecen totalmente.

c) Atrofia. La aplicación de esteroides de manera sostenida causa atrofia del tejido cutáneo visible por la aparición de las vénulas subyacentes. Este efecto suele ser reversible en casos de aplicación temporal. La atrofia en los casos graves puede acompañarse de equimosis.

d) Dermatitis del tipo de la rosácea. También de localización perioral, esta dermatitis fue descrita para los esteroides tópicos fluorados. Suele rebrotar al suprimir los corticoides.

e) Dermatitis alérgica. A pesar de que los corticoides son utilizados para el tratamiento de la alergia, en ocasiones pueden ocasionar cuadros alérgicos no sólo por el propio esteroide sino también por los excipientes.

f) Hiperpigmentación. El desarrollo de máculas hipercrómicas no es infrecuente después del uso de corticoides, sobre todo en las zonas descubiertas.

9. Antibacterianos tópicos

9.1. Consideraciones generales

En el tratamiento local de las afecciones cutáneas se usan antibióticos. Sólo se revisarán en este caso algunos aspectos específicos de su aplicación cutánea.

Existen dificultades para determinar la eficacia real de estos preparados, sobre todo de muchos de los comercializados, ya que en su mayoría se trata de especialidades con más de un principio activo y, en muchas ocasiones, incorporan principios no antibióticos que, como los corticoides, pueden modificar por sí mismos la respuesta clínica. Además, muchas de las formulaciones comercializadas corresponden a especialidades introducidas hace años y carecen, por lo tanto, de documentación clínica actualizada. Por último, llama la atención que los antibióticos comercializados como producto único para aplicación tópica se usan también por vía sistémica (clortetraciclina, cloranfenicol, ácido fusídico, gentamicina y eritromicina), excepto mupirocina. En cambio, los antibióticos que sólo se usan por vía tópica se encuentran formando combinaciones (bacitracina, neomicina, polimixina B, tirotricina y gramicidina). Debe señalarse que la habitual asociación bacitracina + polimixina B + neomicina se justifica por el hecho de que el primero es más activo frente a gérmenes grampositivos, mientras que los otros dos lo son contra gramnegativos.

9.2. Indicaciones clínicas de la antibioterapia tópica

a) Acné. La antibioterapia tópica con eritromicina, clindamicina o tetraciclinas es igual de eficaz, pero no superior a las tetraciclinas por vía oral. También se ha visto que el vehículo por sí mismo puede producir una respuesta favorable en el 20-40% de los casos. En general se calcula que el 70% de los pacientes pueden mejorar de sus lesiones papulopustulosas después de 8 a 12 semanas de tratamiento. Las reacciones adversas o la resistencia bacteriana no parece que sean un problema clínico importante.

b) Rosácea. El tratamiento con metronidazol tópico (gel al 0,75% o crema al 1%) se ha mostrado superior al vehículo solo. También pueden usarse las tetraciclinas, las cuales pueden producir una mejoría más rápida, pero el metronidazol retrasa las recaídas.

c) Hidradenitis supurativa. La clindamicina tópica se ha revelado más eficaz que el vehículo.

d) Impétigo. Aunque la terapia tópica con neomicina, bacitracina o gentamicina es superior al uso de antisépticos, la antibioterapia sistémica continúa siendo de elección. En cualquier caso, podrían ser de utilidad en las formas leves y localizadas. Asimismo, la mupirocina parece que es tan eficaz como la antibioterapia sistémica, aunque no erradica los estreptococos del sistema respiratorio.

e) Eccema infectado. Debido a las dificultades para establecer una definición consensuada de «eccema infectado», existe controversia sobre la eficacia del uso de la antibioterapia tópica en este cuadro. Además, dada la habitual asociación de corticoides con antibióticos resulta difícil establecer el valor de los antibióticos en estas situaciones. Se ha visto, sin embargo, que la mupirocina posee efectos más favorables que el vehículo y que es más eficaz que los compuestos anteriores.

9.3. Reacciones adversas

La dermatitis alérgica de contacto a clindamicina, eritromicina, polimixina B, gentamicina, mupirocina y tetraciclinas parece poco frecuente y en el caso de neomicina la incidencia es del 3,5 al 6%. Por último, en ambientes nosocomiales se ha detectado el desarrollo de resistencia de *Staphylococcus aureus* a mupirocina.

10. Antifúngicos tópicos

Los antifúngicos tópicos pueden resultar de interés en el tratamiento de las dermatofitosis. Deben acompañarse, o no, de tratamiento sistémico dependiendo de la localización, la extensión, la gravedad y la etiología de la afección. Algunos de estos mismos fármacos pueden usarse también por vía sistémica (v. cap. 67). Por lo general, las micosis superficiales con poca afectación inflamatoria responden suficientemente al tratamiento tópico. Sin embargo, las onicomicosis, las candidiasis y muchas de las tiñas requieren, además, un tratamiento sistémico. De cualquier modo, la eficacia de estos preparados depende en buena parte de la duración de la terapéutica, siendo recomendable no interrumpirla durante 2-4 semanas según los casos. En la tabla 72-9 se recogen los antifúngicos comercializados en España para utilización tópica. Se aportan datos sobre la forma de presentación galénica dada la variedad de localizaciones de las micosis. Por último, recordemos que los antifúngicos tópicos de mayor potencia son de tipo azólico, concretamente imidazoles. Junto a estos

Tabla 72-9. Antifúngicos de uso tópico

Grupo	Compuesto	Espectro	Dosis	Forma galénica
Imidazoles	Bifonazol	Dermatofitos, candidas y *Trichomonas vaginalis*	Una aplicación cada 24 h	Crema, polvo, solución y gel
	Clotrimazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 12 h	Crema, polvo, solución y aerosol
	Eberconazol	Semejante a bifonazol Actividad frente a *Trichomonas* no descrita	Una aplicación cada 12 h	Crema
	Econazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 8-12 h	Crema, solución, polvo y pomada
	Fenticonazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 8-12 h	Crema
	Flutrimazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 24 h	Gel y pomada
	Ketoconazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 8-12 h	Crema, gel y polvo
	Miconazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 12-24 h	Crema y polvo
	Oxiconazol	Mayor espectro que bifonazol	Una aplicación cada 24 h	Crema
	Sertaconazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 12-24 h	Crema, gel, polvo y solución
	Tioconazol	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 12 h	Crema, polvo y solución
Piridinona	Ciclopirox	Semejante a bifonazol	Una aplicación cada 12 h	Crema, polvo, solución y loción
Alilaminas	Naftifina	Activa frente a dermatofitos y menos frente a cándidas	Una aplicación cada 12 h	Crema y solución
	Terbinafina	Además de ser activa frente a dermatofitos, también lo es frente a *Histoplasma, Aspergillus* y cándidas	Una aplicación cada 12-24 h	Crema
Antibiótico poliénico	Nistatina	Dermatofitos y cándidas	Una aplicación cada 8-12 h	Pomada
Morfolinas	Amorolfina	Onicomicosis	1-2 aplicaciones semanales	Solución

antimicóticos relativamente específicos, existen antisépticos con demostrada actividad antifúngica que pueden constituir alternativas eficaces a los productos descritos anteriormente (v. cap. 67). Un tipo de micosis particularmente resistente al tratamiento suele ser la de los pies. En este sentido, las revisiones sistemáticas indican que la terapia más coste-efectiva es utilizar de entrada los azoles o el ácido undecenoico y posteriormente, si ésta falla, utilizar alilaminas.

11. Antivíricos tópicos

De los antivíricos recientemente desarrollados, sólo unos pocos resultan de utilidad, en cura tópica, para el tratamiento de las viriasis cutáneas. Los compuestos comercializados en España son:

— **Aciclovir,** en crema al 5%, de utilidad sobre todo para el herpes genital y el herpes simple. Debe aplicarse cada 4 h durante 5 días. Es frecuente la aparición de irritación cutánea y prurito. La absorción percutánea es mínima. Para su empleo sistémico, véase el capítulo 68. Otros antivíricos tópicos son el **penciclovir** y el **ciclofovir.** El primero, en crema al 1%, puede emplearse en el tratamiento del herpes simple y de la varicela zoster; se requiere usarlo cada 2 h durante 4 días. El último (no comercializado en España) aplicado cada 12 h durante 5 días es especialmente eficaz en las papulosis bowenoides perianales, en pacientes VIH positivos.

— **Idoxiuridina,** que debe aplicarse cada 6-8 h durante 4 días. En el zoster se utilizan concentraciones del 40%.

— La **tromantadina** es un derivado de la amantadina que en gel al 1% puede emplearse en el tratamiento del herpes simple.

— **Interferón α-2b.** Está indicado en el tratamiento del condiloma acuminado, debiendo administrarse intralesionalmente dos veces por semana durante 8 semanas. Se pueden conseguir tasas de curación hasta del 73% si las lesiones no se hallan muy desarrolladas.

— **Imiquimod,** aunque no es propiamente un antivírico, por vía tópica al 5% puede utilizarse en el tratamiento del condiloma acuminado, así como en *Molluscum contagiosum* con resultados favorables.

La **podofilotoxina** es un citotóxico que aunque también puede usarse en el tratamiento de las verrugas, se emplea preferentemente para el condiloma acuminado. Se pincela exclusivamente la zona afectada con una solución al 0,5% dos veces al día durante 3 días. Este tratamiento puede repetirse hasta cuatro veces, dejando períodos en blanco de 4 días. La respuesta es variable, pero al menos una cuarta parte de los pacientes muestra regresión completa después de 2 semanas de haber finalizado el tratamiento. Más de la mitad de los pacientes presenta escozor, dolor, inflamación, erosión y prurito.

12. Sustancias cáusticas

12.1. Ácido tricloroacético

De los distintos ácidos cloroacéticos el más utilizado es el ácido tricloroacético, el cual se emplea en solución al

50-70% para el tratamiento de las verrugas. A concentraciones más bajas se utiliza en dermocosmética como «pelado» en el tratamiento de la piel envejecida por la radiación solar.

12.2. Nitrato de plata

Es un cauterizante clásico que se utiliza en una variedad de situaciones: las verrugas plantares, el granuloma piogénico y crecimientos papilomatosos. Dependiendo del tipo de lesión, las concentraciones que se usan oscilan entre el 10 y el 50%. En España se halla comercializado en forma de varillas.

12.3. Cantaridina

Es una sustancia vesicante que no se halla comercializada en España y que se utiliza en el tratamiento de las verrugas y de *Molluscum contagiosum*.

13. Preparaciones antiqueratosis actínica

13.1. Fluorouracilo

Es un antineoplásico (v. cap. 59) que en aplicación tópica (crema o solución al 1, al 2 y al 5%) se usa en el tratamiento de las queratosis solares (también en el carcinoma basocelular). Las lesiones tratadas sufren un proceso caracterizado por una temprana reacción eritematosa seguida por una reacción inflamatoria intensa con quemazón y vesiculación que continúa con ulceración y necrosis, alcanzándose finalmente la curación final después de 1 o 2 semanas. Se suele aplicar dos veces al día hasta la fase de ulceración y necrosis, momento en que se suspende el tratamiento.

13.2. Masoprocol

Es un compuesto dicatecólico de origen vegetal, no comercializado en España, dotado de una potente actividad inhibidora de la 5-lipoxigenasa y antineoplásica. Uno de sus problemas es la elevada frecuencia de sensibilización alérgica que puede provocar (5-10% de los pacientes tratados). Debe utilizarse dos veces al día durante 28 días. Origina signos locales de intolerancia en un elevado porcentaje de casos, los cuales desaparecen dentro de los 15 días después de suspender el tratamiento. No está comercializado en España.

14. Antiperspirantes

El formaldehído y el cloruro de aluminio hexahidrato pueden utilizarse como ayuda en el tratamiento de la hiperhidrosis, así como en el tratamiento pre y posquirúrgico de las verrugas. El formaldehído es sensibilizante alérgico, por lo que su uso debe hacerse con las debidas cautelas.

Últimamente se ha introducido, con resultados favorables en la hiperhidrosis axilar, el uso de toxina botulínica en inyección local, la cual precisa de una técnica refinada.

15. Antialopécicos

Existen dos tipos de alopecia en los que el tratamiento farmacológico tópico ha producido ciertos resultados:

a) La *alopecia androgénica,* la cual afecta al menos al 50% de la población de edades superiores a los 40 años en el hombre y a los 50 en la mujer. El único medicamento tópico que se ha mostrado activo ha sido el **minoxidilo.** La tasa de respuesta al tratamiento no ha podido determinarse con exactitud, pero se admite que entre el 44 y el 63% de las mujeres tratadas durante 32 semanas con solución de minoxidilo al 2% muestran crecimiento del pelo de variable intensidad. En el hombre, el porcentaje de respuesta es del 40%, aproximadamente, después de 12 meses de tratamiento. Aunque inicialmente se propuso que este efecto se debía a vasodilatación local, otros datos señalan que el minoxidilo posee efectos directos sobre el folículo y sobre los queratinocitos, incrementando la síntesis de glucosaminoglucano. El fármaco se aplica en solución al 2%, 1 mL dos veces al día. Se absorbe escasamente (del 0,3 al 4,5%), pero no debe pasarse de 2 mL al día para evitar la aparición de efectos sistémicos. Cuando se suspende el tratamiento, el proceso alopécico se reanuda.

b) La *alopecia areata,* que puede haber afectado al 1% de la población con 40 años, suele resultar rebelde al tratamiento farmacológico. Se ha empleado con variable éxito la administración intralesional de corticoides. En la actualidad se está evaluando la utilidad de algunos fotosensibilizantes tópicos como la antralina y la difenciprona.

16. Antiseborreicos

Cada vez existen menos dudas sobre el papel de *Pityrosporum ovale* en el desarrollo de dermatitis seborreica, incluyendo la del cuero cabelludo. En este sentido, se ha comprobado que algunos fármacos que, de modo empírico, se usaban con cierta eficacia en el tratamiento de esta afección, poseen también actividad frente al *Pityrosporum*. Los agentes con actividad antiseborreica son:

a) *Azufre,* comercializado como jabón, también admite formas galénicas como crema acuosa al 2%.

b) *Cinc-piritionato,* que suele incorporarse a champúes, al 1%, pero la supresión de los síntomas parece ser incompleta.

c) *Sulfuro de cadmio* en suspensión al 1% y sulfuro de selenio en suspensión al 2,5%. El problema es que tras su empleo suele desarrollarse la seborrea de nuevo en más de la mitad de los pacientes.

d) *Nistatina,* antibiótico antifúngico, que ha mostrado cierta eficacia, pero muchas cepas pueden ser resistentes.

e) *Preparados hormonales,* como la hidrocortisona, la progesterona y el promestrieno también han sido recomendados. La hidrocortisona al 1% en crema muestra un efecto favorable en el 90% de pacientes 1 mes después de una aplicación diaria.

f) *Antifúngicos imidazólicos* (v. antifúngicos tópicos más adelante). El efecto del *ketoconazol* ha sido bien estudiado y al parecer es el producto con mayor actividad desarrollado hasta el momento. Aunque los resultados de los estudios clínicos son variables, puede concluirse que más de dos terceras partes de los pacientes responden favorablemente al tratamiento y sus efectos pueden equipararse a los de la hidrocortisona, con la ventaja de no provocar las reacciones adversas propias de los corticoides.

g) Un antiséptico, la *povidona yodada* en solución al 7,5%, también se halla comercializada con tal fin.

17. Inmunomoduladores tópicos

Tras la introducción de la ciclosporina por vía oral, se han desarrollado algunos compuestos inmunomoduladores de uso tópico. Es el caso del tacrolimus y del pimecrolimus (v. cap. 24). Ambos poseen una potencia antiinflamatoria similar e incluso superior a corticoides como el clobetasol, con la ventaja de no producir atrofia cutánea ni efectos sistémicos dada su escasa disponibilidad por vía tópica. De momento, los ensayos realizados en pacientes de dermatitis atópica, los más numerosos, demuestran que en más de un 50% de pacientes pueden mejorar tras 12 semanas de tratamiento, pero también se han encontrado resultados notables en pioderma gangrenoso, psoriasis, alopecia areata, enfermedad de Behçet y lupus eritematoso.

C. TÉCNICAS ESPECIALES DE TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA: FOTOQUIMIOTERAPIA

La utilización de las radiaciones ultravioletas A y B en combinación con agentes químicos puede hacerse tanto para provocar un aumento del pigmento melánico y, por lo tanto, una protección contra la radiación actínica, como para generar la remisión de algunas dermopatías. En relación con esta última finalidad ha ganado aceptación en el tratamiento de la psoriasis, aunque también puede emplearse en otras enfermedades, la denominada terapia PUVA, consistente en la aplicación de la radiación UVA en combinación con psoralenos, compuestos fotosensibilizantes, administrados por vía oral o no. Esta forma de terapia también se conoce como fotoquimioterapia. Otra modalidad terapéutica consiste en la asociación de agentes farmacológicos no propiamente fotosensibilizantes, como el alquitrán de hulla o la antralina, a la radiación UVB, sobre todo en el tratamiento de la psoriasis, asunto que ya ha sido tratado anteriormente.

1. Bronceado

Para procurar una pigmentación protectora, algunos productos bronceadores contienen psoralenos (v. a continuación) con la finalidad de estimular la producción de melanina. Este procedimiento puede resultar de interés en los individuos eumelánicos, pero en los de piel clara la melanina no sólo no es protectora sino que también puede ser fotosensibilizante y carcinógena. Por lo tanto, estos riesgos deben ser valorados adecuadamente por el profesional antes de recomendar su uso.

2. PUVA-terapia

Como ya se ha descrito, consiste en la aplicación combinada de psoralenos y radiación UVA. Los psoralenos son isómeros de furocumarinas de estructura lineal. Se utilizan el 8-metoxipsoraleno o metoxaleno, obtenido de *Ammimajus;* el 5-metoxipsoraleno o bergapteno, obtenido del aceite de bergamota, y el trimetil-4,5,8-psoraleno, derivado sintético. Se acepta que los psoralenos causan dos reacciones fotoquímicas, una de tipo I, independiente de oxígeno, y la otra, de tipo II, dependiente de oxígeno.

2.1. Reacción de tipo I

En la oscuridad, el psoraleno se intercala entre dos pares de bases de la molécula del ADN. Bajo irradiación UVA se produce la aparición de un enlace covalente entre uno de los dobles enlaces del psoraleno (3,4 o 4',5') y el doble enlace 5,6 de una molécula de timina o de citosina del ADN, formándose un producto de monoadición. Los psoralenos mencionados anteriormente son bifuncionales, pues poseen dos lugares de fijación. Si la irradiación continúa, se produce un nuevo enlace covalente entre el doble enlace libre y otro de una nueva molécula de timina, constituyéndose de este modo un puente estable entre la molécula de psoraleno y las dos cadenas de ADN. Esta reacción determina, por lo tanto, un efecto antimitótico.

2.2. Reacción de tipo II

El psoraleno, activado por la radiación UVA, origina la formación de radicales libres de oxígeno a la altura de las células endoteliales, los queratinocitos y las células dérmicas. Los radicales libres oxidan los lípidos de las membranas celulares y lisosómicas, y conducen a la producción de prostaglandinas. Esta reacción se manifiesta por la aparición de un eritema más o menos edematoso.

El protocolo terapéutico estándar consiste en la administración de metoxaleno (0,5-0,6 mg/kg) seguido de radiación UVA 2 h más tarde. Se ha visto que el metoxaleno muestra una amplia variabilidad interindividual en sus propiedades cinéticas, por lo que en caso de respuesta pobre podría llevarse a cabo un estudio de concentraciones plasmáticas para determinar el momento más adecuado para la irradiación, la cual debe coincidir con el pico del nivel plasmático. El régimen se repite 3-4 veces por semana. Por lo general, el proceso reaparece después de 6 meses de finalizada la terapia PUVA.

En la actualidad se halla en estudio, con buenas perspectivas, el uso de otras medidas acompañantes tales como los retinoides (REPUVA), el metotrexato y la combinación PUVA + UVB.

Aparte su uso en la psoriasis, la terapia PUVA se encuentra indicada en otras dermopatías: parapsoriasis en placas, vitíligo, alopecia areata, liquen plano, eccemas (atópico, dishidrótico y de contacto) y fotodermatosis. En el vitíligo localizado puede usarse metoxaleno en forma tópica al 0,1%, aunque los resultados son muy irregulares.

3. UVB + adyuvantes

La asociación radiación UVB + alquitrán de hulla fue introducida en la terapia de la psoriasis por Goeckerman en 1925. Desde entonces se han realizado numerosas mejoras técnicas y además se dispone de datos suficientes para asegurar que el alquitrán sólo posee un efecto beneficioso en la psoriasis, que la asociación con radiación UVB es más eficaz que cualquiera de los dos por sí solos y que la UVB es más eficaz que la brea sola. Dado que el alquitrán no es fototóxico bajo la radiación UVB sino bajo la UVA, su papel en el régimen de Goeckerman fue puesto en entredicho, fijándose la atención en el excipiente. Después de varios años de evaluación se ha concluido que: *a)* a dosis eritematógenas, ambas asociaciones (UVB + brea o UVB + excipiente) son equivalentes; *b)* a dosis suberitematógenas, la asociación UVB + brea posee mayor eficacia o igual que la asociación UVB + excipiente, y *c)* la asociación UVB + excipiente es más eficaz que la UVB sola. Por lo tanto, una parte del efecto del alquitrán se debe al excipiente.

Otra estrategia terapéutica corresponde a la propuesta en 1953 por Ingram, que utiliza antralina en lugar de brea, la cual fue comentada en el apartado de los antipsoriásicos.

De manera parecida a lo indicado para terapia PUVA, el uso de UVB + coadyuvantes también se ha extendido a otras dermopatías. Así, su empleo en el eccema atópico produce resultados beneficiosos en el 70% de los pacientes.

IV. FÁRMACOS SISTÉMICOS PARA ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Además del tratamiento tópico, muchas enfermedades cutáneas requieren tratamiento sistémico, el cual en muchas ocasiones es el único eficaz. Las propiedades de los fármacos de uso sistémico se describen a lo largo de la presente obra, por lo que no se introducirán innecesarias repeticiones. Sin embargo, puede resultar útil presentar un resumen de sus indicaciones clínicas más relevantes junto a algunas cuestiones que pueden ser de interés a la hora de iniciar un tratamiento. En la tabla 72-10 se exponen estos datos.

V. SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

La piel puede utilizarse como vía de administración de fármacos para el tratamiento no sólo de enfermedades que asienten en ella, sino para el de enfermedades sistémicas o localizadas en otros órganos. Las ventajas de la administración transdérmica son varias: disminución de la frecuencia de administración, concentraciones plasmáticas más estables, menos molestias para el paciente (que la vía parenteral), mejora del cumplimiento y reducción del efecto de primer paso. Su principal limitación es que los fármacos precisan poseer características adecuadas para ser incorporados a los sistemas transdérmicos, a lo que se añade la incidencia de los dispositivos en el precio de los productos y las reacciones irritativas o alérgicas en el lugar de aplicación. Ello ha hecho que, hasta el momento, el número de fármacos administrables por esta vía sea aún pequeño, si bien va en aumento. Los sistemas transdérmicos constan de varios elementos (fig. 72-2):

— Cubierta externa impermeable y protectora.
— Reservorio de principios activos.
— Membrana de control de la liberación. Los sistemas conocidos como *matriciales* no la poseen; los principios activos se incorporan directamente a una matriz desde donde se produce la difusión, siendo conocidas las elastoméricas, los hidrogeles, las poliméricas impregnadas y los adhesivos impregnados.
— Capa adhesiva.
— Cubierta protectora interna que debe retirarse al colocar el sistema.

La membrana de control posee un especial interés ya que debe ser atravesada por los fármacos. Suele estar constituida por polipropileno o por copolímero de etileno-vinil-acetato.

Mediante este tipo de dispositivos se ha conseguido la administración transdérmica de distintos fármacos entre los cuales destacamos los siguientes:

a) **Escopolamina,** con un reservorio de 1,5 mg. Se emplea para la prevención de náuseas y vómitos por cinetosis. El preparado resulta eficaz cuando se aplica en la zona retroauricular algunas horas antes del viaje y posee efectos prolongados. Es conveniente avisar al paciente de los efectos anticolinérgicos que surgirán (v. cap. 43).

b) **Clonidina,** con reservorios de 2,5, 5 y 7,5 mg. Se suele aplicar en el pecho o en el brazo y es igual de eficaz que la clonidina por vía oral.

c) **Nitroglicerina,** para la cual se han diseñado diferentes sistemas. Liberan entre 5 y 10 mg de nitroglicerina en 24 h. A pesar de los diferentes sistemas y marcas comercializadas,

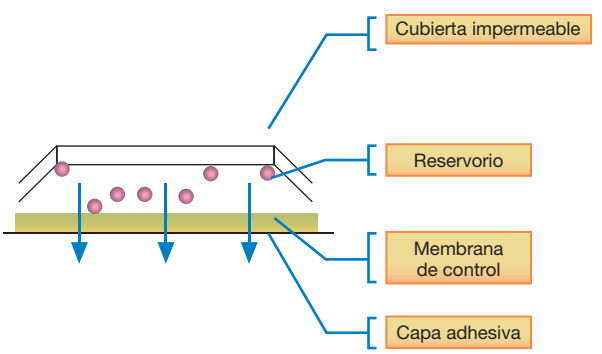


Figura 72-2. Diagrama de un sistema transdérmico con membrana controladora.

Tabla 72-10. Indicaciones dermatológicas de fármacos de aplicación sistémica

Grupo terapéutico	Fármaco	Indicación	Observaciones
Antiandrógenos	Ciproterona Espironolactona Estrógenos Finasterida Progestágenos	Hirsutismo, alopecia androgénica, acné e hidroadenitis supurativa	Véase capítulo 51 para datos sobre tolerancia y reacciones adversas
Antibióticos	β-lactámicos Clindamicina Cotrimoxazol Eritromicina Fluorquinolonas Metronidazol Rifampicina Tetraciclinas Vancomicina	Acné, enfermedades de transmisión sexual, piodermitis, foliculitis, tuberculosis, eccema infectado y celulitis	Véanse capítulos 60 a 66 sobre antibioterapia sistémica para su correcto uso
Antifúngicos	Griseofulvina	Micosis por dermatofitos	En los regímenes de larga duración se puede recomendar la práctica de pruebas de función hepática, renal y hemopoyética al inicio, al mes y cada 3 meses
	Ketoconazol	Candidiasis, blastomicosis, cromomicosis, dermatofitosis rebeldes, pitiriasis versicolor, dermitis seborreica y psoriasis del cuero cabelludo	En tratamientos de larga duración debe hacerse recuento hemático y pruebas de función hepática al inicio; los recuentos deben repetirse cada 15 días durante 2 meses y después mensualmente y la función hepática cada 15 días durante 3 meses y después mensualmente
Antihistamínicos	Véase capítulo 20 para selección del fármaco adecuado	Anti-H_1: Urticaria/angioedema Dermografismo sintomático Urticaria *a frigore* Prurito Dermatosis pruriginosas Anti-H_2: Mastocitosis sistémica, urticaria idiopática y pigmentosa	Véase capítulo 20 para una correcta selección del fármaco
	Doxepina	Urticaria crónica idiopática, urticaria *a frigore*	
Antileprosos	Dapsona y sulfapiridina	Dermatitis herpetiforme y lepra, ampollosas, vasculitis y dermatosis neutrófilas	Vigilar hematopoyesis, funciones hepática y renal. Detección de posible déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Vigilar metahemoglobinemia
Antineoplásicos	Azatioprina y clorambucilo	Vasculitis Dermatosis ampollosas, dermatosis neutrófilas, conectivopatías, dermatitis papuloescamosas y sarcoidosis	Se recomienda practicar semanalmente fórmula hemática y periódicamente un examen físico y de laboratorio más completo
	Ciclofosfamida	Micosis fungoides Otras indicaciones, igual a azatioprina	Se recomienda practicar semanalmente fórmula hemática y periódicamente un examen físico y de laboratorio más completo
	Metotrexato	Psoriasis, micosis fungoides y otras añadiendo algunas proliferativas	Examen físico y de laboratorio completo periódicamente. Biopsia hepática al completar 1,0-2,0 g, dependiendo del riesgo
Antipalúdicos	Cloroquina Hidroxicloroquina Quinacrina	Lupus eritematoso sistémico, dermatosis por fotosensibilidad e infiltrados linfocitarios	Vigilar función visual y pruebas de la- boratorio. Detección de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Antivíricos	Aciclovir	Herpes genital, herpes simple, mucocutáneo, herpes zoster y varicela zoster. Profilaxis del herpes genital	200 mg cinco veces al día durante 10 días, iniciando dentro de los 3-5 días de evolución

Continúa

Tabla 72-10. Indicaciones dermatológicas de fármacos de aplicación sistémica *(cont.)*

Grupo terapéutico	Fármaco	Indicación	Observaciones
Fotosensibilizantes	Psoralenos	Véase sección IV, 3	Exámenes oftalmológicos, cutáneos y de laboratorio
Glucocorticoides	Para descripción de principios activos, véase el capítulo 52	Dermatosis ampollosas: pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, herpes *gestationis,* eritema multiforme, epidermólisis ampollosa adquirida, dermatitis ampollosa IgA lineal Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, vasculitis, dermatosis neutrófilas, dermatitis papuloescamosas Otras: sarcoidosis, quemadura solar, urticaria, hirsutismo, acné y neuralgia postherpética	En tratamientos a largo plazo se recomiendan las siguientes medidas: al inicio, medir la presión arterial, relación talla/peso en niños, detección de cataratas, tuberculina, placa de tórax, ionograma, glucemia y lipidograma. Después de un mes repetir toma de presión, curva de crecimiento en niños y anamnesis dirigida a detectar reacciones adversas. Cada 3-6 meses deben repetirse los exámenes oftalmológicos y las pruebas de laboratorio
Inmunodepresores	Ciclosporina Tacrolimus	Psoriasis, liquen plano y otras, como las anteriores	Vigilar la función renal y la presión arterial frecuentemente
Retinoides	Etretinato	Acné vulgar rebelde noduloquístico, psoriasis, trastornos de la queratinización y lesiones premalignas	Al comienzo, seguridad absoluta de no ser gestante. Periódicamente, pruebas de función hepática y renal, lipidograma, recuento hemático y placas de tórax en tratamientos largos

la eficacia es prácticamente la misma en todos los casos. Debe llamarse la atención sobre el hecho de que las preparaciones transdérmicas de nitroglicerina poseen la desventaja de producir tolerancia de modo más rápido y de que existe una manifiesta variabilidad individual en la respuesta. El dispositivo suele colocarse en el pecho (v. caps. 36 y 40).

d) **Estradiol,** con un reservorio que contiene 2, 4 y 8 mg. Puede usarse en terapia continua (dos veces por semana) o de modo cíclico y la zona preferida para su aplicación son los glúteos, la piel del abdomen o de las caderas (v. cap. 51).

e) **Testosterona,** que se dispone en dos sistemas: parches de 10-15 mg para colocar por la mañana sobre la piel del escroto previamente afeitada y se cambia diariamente, con lo que se absorben diariamente 4-6 mg de testosterona, y parches de 12,2 mg de testosterona, de los que se colocan dos cada noche rotando su posición sobre la piel no escrotal (espalda, brazo, abdomen y muslo) (v. cap. 51).

f) **Fentanilo,** con un depósito que contiene entre 2,5 y 10 mg, pero al que se añaden láminas adhesivas que también contienen fármaco para ser liberado en primera instancia. *Buprenorfina,* con un depósito que libera 35, 52,5 o 70 µg/h. Estos sistemas se utilizan en el tratamiento del dolor canceroso aunque también se está evaluando su empleo en otros tipos de dolor (v. cap. 26).

g) **Nicotina** que es liberada en cantidades que oscilan entre 7 y 21 mg cada 24 h. Los ensayos clínicos demuestran que esta forma de administración hace disminuir el número de cigarrillos consumidos (v. cap. 33).

Junto con estos sistemas transdérmicos tradicionales están en vías de desarrollo otros más sofisticados. Entre ellos están el *Powderject,* que dispara partículas sólidas a las zonas más profundas de la piel y el *Intraject,* que inyecta, sin aguja, líquido a través de la piel. Otros procedimientos, como es la *iontoforesis,* ya han alcanzado un lugar en la terapia dermatológica, especialmente en la dermatoestética.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmad N, Mukhtar H. Cytochrome P450: a target for drug development for skin diseases. J Invest Dermatol. 2004;123:417-25.

Anónimo. Le soleil, ses dangers et comment s'en protéger. Rev Prescrire. 1991;11:306-11.

Anónimo. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute soft tissue injuries. Ann Pharmacother. 1995;29:780-2.

Anónimo. Treatment of acne. Medical products agency. The norwegian medicines control Authority. Workshop; 1996;3.

Anónimo. Treatment of superficial fungal infections. Medical products agency. The norwegian medicines control authority. Workshop; 1996;1.

Arndt K, Mendenhall P. The pharmacology of topical therapy. En: Fitzpatrick T, et al., editors. Dermatology in general medicine. 4.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill; 1993.

Barry B. Is transdermal drug delivery research still important today? DDT. 2001;6:967-71.

Bouclier M, Shroot B. Metabolism of drugs in the skin. En: Fitzpatrick T, et al., editors. Dermatology in general medicine. 3.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill; 1987.

Camean M, Buzo G, Rodríguez JC, Ávila JR. Administración tópica y transdérmica. En: Santos B, Guerrero MD, editores. Administración de medicamentos. Madrid: Díaz de Santos; 1994.

Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España; 2007.

Dubertret L. Thérapeutique dermatologique. París: Flammarion; 1991.

Failla D, Pankey G. Optimum outpatient therapy of skin and skin structure infections. Drugs. 1994;48:172-8.

Grath JM, Murphy GM. The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. Drugs. 1991;41:178-84.

Greaves M, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. N Engl J Med. 1995; 332:582-8.
Guerra-Tapia A. Tazaroteno: un nuevo retinoide de uso tópico. Actas Dermosifiliogr. 1999;90:71-8.
Guzzo C, Lazarus G, Werth V. Dermatological pharmacology. En: Hardman J. Limbird L, et al. editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: MacGraw-Hill; 1996.
Hara-Chikuma M, Verkman AS. Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins: the aquaglyceroporins. Cell Mol Life Sci. 2006;63:1386-92.
Harms M, Saurat JH. Médicaments des affections cutanées. En: Schorderet M, editor. Pharmacologie des concepts fundamenteaux aux applications therapeutiques. Ginebra: Éditions Slatkine; 1992.
Harper J. Topical corticosteroids for skin disorders in infants and children. Drugs. 1988;36:34-7.
Hart R, Bell-Syer S, Crawford F, Torgerson D, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. BMJ. 1999;319:79-82.
Hirschmann JV. Topical antibiotics in dermatology. Arch Dermatol. 1988; 124:1691-700.
Maier T, Korting H. Sunscreens – which and what for? Skin Pharmacol Physiol. 2005;18:253-62.
McCallion R, Li Wan Po A. Dry and photo-aged skin: manifestations and management. J Clin Pharm Ther. 1993;18:15-32.
Monkhouse DC, Huq A. Transdermal drug delivery – problems and promises. Drug Dev Ind Pharm. 1988;14:183-209.
Morganti P, Ruocco E, Wolf R, Ruocco V. Percutaneous absorption and delivery systems. Clin Dermatol. 2001;19:489-501.
Olin BP, editor. Drug, facts and comparisons, 50.ª ed. St. Louis; 1996.
Polano MK. Topical skin therapeutics. Nueva York: Churchill & Livingstone; 1984.
Rawlings AW, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle water. JID. 2005;124: 1099-110.
Rougier A, Lotte C. Correlations between horny layer concentration and percutaneous absorption. En: Shroot B, Schaefer H, editors. Skin pharmacokinetics. Basilea: Karger; 1987.
Sánchez Morcillo J. Sistemas terapéuticos de administración transdérmica. En: Faulí C, editor. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzán 5; 1993.
Schalla W, Schaefer H. Pharmacokinetics and topical applications of drugs. En: Fitzpatrick T, Eisen AZ et al., editors. Dermatology in general medicine. 3.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill; 1987.
Schön M. Animal models of psoriasis - what can we learn from them? J Invest Dermatol. 1999;112:405-10.
Slominski A, Tobin Dj, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. Physiol Rev. 2004;84: 1155-228.
Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. Pigment Cell Res. 2006;19:550-71.
Ständer S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. J Am Acad Dermatol. 2001;44:471-8.
Steinsträsser I, Merkle H. Dermal metabolism of topically applied drugs: pathways and models reconsidered. Pharm Acta Helv. 1995;70:3-24.
Stoughton RB, Cornell RC. Corticosteroids. En: Fitzpatrick T, Eisen AZ, et al., editors. Dermatology in general medicine. 4.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill; 1993.
Sykes N, Webster G. Acne. A review of optimum treatment. Drugs. 1994;48:59-70.
Takeshita K, Sugimoto T, Otomo S, Moriwaki K. The hair growing effect of minoxidil. Ann N Y Acad Sci. 1991;462:470-2.
Tong AK, Vickers CF. Topical non-corticosteroid therapy. En: Fitzpatrick T, Eisen AZ, et al. Dermatology in general medicine. 4.ª ed. Nueva York: MacGraw-Hill; 1993.
Touito E, Junginger H, Weiner ND, Nagai T, Mezei M. Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery. J Pharm Sci. 1994;83:1189-203.
Wilhelm K, Cua A, Maibach H. Skin aging. Arch Dermatol. 1991;127:1806-9.
Wolf R, Wolf D, Morganti P, Ruocco V. Sunscreens. Clin Dermatol. 2001; 19:452-9.
Wolverton S, Wilkin J. Systemic drugs for skin diseases. Filadelfia: WB Saunders; 1991.
Zabawski E, Costner M, Cohen J, Cockerell C. Tacrolimus: pharmacology and therapeutic uses in dermatology. Int J Dermatol. 2000;39:721-7.

73 Terapia génica

J.M. Arán

I. EL GEN COMO FÁRMACO

A. CONCEPTOS GENERALES

Durante las últimas décadas se han producido enormes avances en el área de la biología molecular. La secuenciación del genoma humano está propiciando la construcción de nuevas bases de datos sobre las que se apoyará la medicina del futuro. Paralelamente, se están descubriendo y analizando con detalle los mecanismos moleculares y celulares de actuación de multitud de productos génicos cuya alteración produce diferentes enfermedades. Ello, junto con avances técnicos, como la obtención de modelos animales transgénicos y *knockout** para multitud de enfermedades, la generación de *microchips,* que junto con la bioinformática permiten el análisis global de los patrones de expresión o de las variaciones de secuencia de miles de genes a partir de cualquier tipo de material biológico, y el aislamiento y caracterización de células madre embrionarias y progenitoras adultas provenientes de diferentes tejidos, está revolucionando no sólo el área del diagnóstico sino también el desarrollo de diversas formas de tratamiento. Como consecuencia, se está dando prioridad a la puesta a punto de nuevas modalidades terapéuticas encaminadas a complementar los métodos farmacológicos tradicionales para lograr tratamientos más efectivos.

La terapia génica es una nueva forma de medicina molecular que puede tener un enorme impacto en el área de la salud humana a partir del próximo decenio. De forma genérica, la terapia génica se puede definir como la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión pueda corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un producto génico esencial. En este sentido, la terapia génica se puede incluir dentro de un concepto más general: la transferencia génica, en la cual es posible que el propósito del gen transferido no sea el beneficio terapéutico, sino el estudio o análisis biológico de las células a las que se transfiere.

En el momento actual, los ensayos de terapia génica se realizan sólo en células somáticas, que comprenden todos los tipos celulares, excepto esperma, óvulos y sus precursores. La alteración genética de células somáticas afecta sólo al paciente que se está tratando. Por el contrario, la modificación de las células germinales afectaría a todos los descendientes del paciente en tratamiento, con todas las consecuencias éticas y morales que ello conlleva. Se han explorado diferentes tejidos somáticos para ensayos de terapia génica, como médula ósea, fibroblastos, músculo, piel, hígado, cerebro, etc. (fig. 73-1). La elección del tejido depende fundamentalmente de la enfermedad que debe tratarse. Estudios recientes están empezando a considerar incluso la posibilidad de realizar terapia génica prenatal como tratamiento preventivo para anomalías genéticas devastadoras.

Asimismo, hay que diferenciar entre terapia génica *ex vivo,* en la que las células que deben modificarse son extraídas del paciente, manipuladas genéticamente y devueltas a su propio organismo, y terapia génica *in vivo,* en la que las células son corregidas *in situ,* mediante técnicas esencialmente no invasivas. La terapia génica *ex vivo* es un procedimiento complicado de aplicación limitada a un pequeño número de pacientes y sólo podrá realizarse si la reimplantación del tejido somático modificado es factible. Aunque todavía se encuentra en sus fases iniciales de desarrollo, la terapia génica *in vivo,* semejante a los tratamientos farmacológicos actuales, es la que alberga mayores posibilidades para el futuro.

B. BIOMOLÉCULAS TERAPÉUTICAS

El principal requisito para el desarrollo de terapias génicas es la identificación y caracterización de secuencias nucleotídicas que podrían estar directa o indirectamente implicadas en procesos patológicos. Ello incluye tanto genes para el tratamiento de enfermedades genéticas específicas, como secuencias utilizadas para conferir nuevas propiedades a células, para el tratamiento de enfermedades adquiridas y del cáncer.

1. Secuencias codificadoras de proteínas

Las biomoléculas más utilizadas para terapia génica son copias de ADN complementario obtenidas a partir del ácido ribonucleico (ARN) mensajeros. Éstos, a su vez, provienen de genes que codifican proteínas de interés terapéutico. Las copias de ADN complementario se insertan dentro de plás-

* Se denominan animales «transgénicos» a aquellos generados por introducción al azar de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante en su línea germinal. Dichas secuencias se transmiten y expresan en los descendientes del animal manipulado obedeciendo las leyes mendelianas. Los animales *knockout* se producen al introducir mutaciones en regiones definidas del ADN de su línea germinal mediante recombinación homóloga. Dicho procedimiento anula o altera la expresión de los productos génicos provenientes de genes localizados en las regiones mutadas.

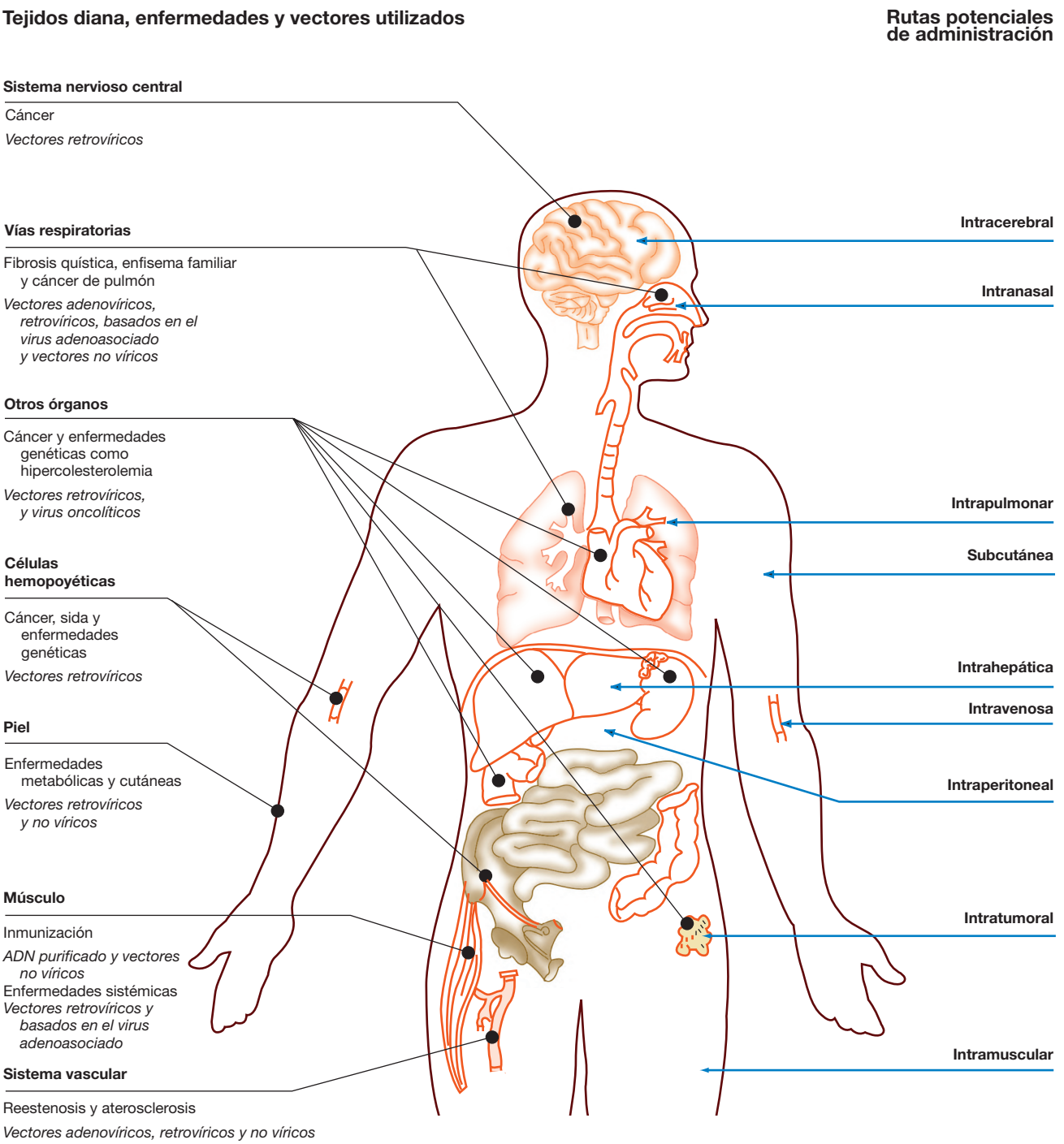


Figura 73-1. El cuerpo humano como diana para tratamientos de terapia génica. La amplia definición de terapia génica comprende el tratamiento potencial de cualquier tipo de enfermedad humana (enfermedades genéticas, cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas) mediante modificación genética de células del organismo con el fin de prevenir o eliminar la enfermedad.

midos, que son elementos genéticos que facilitan la transferencia y la expresión de secuencias eucariotas a las células diana. También se usan los llamados *minigenes*, genes normales a los que se les ha eliminado todos sus intrones (secuencias no codificadoras), pero conservan tanto el promotor, como la señal de terminación de la transcripción y otros elementos controladores de la actividad génica. Ocasionalmente se pueden utilizar incluso largas secuencias de ADN genómico que contienen un gen completo, incluyendo zonas reguladoras, exones (secuencias codificadoras) e intrones.

2. Sondas antisentido

La tecnología de las sondas antisentido se basa en la utilización de oligodesoxinucleótidos (ODN) de pequeño tamaño para inhibir la expresión génica. La inhibición de la expresión tiene lugar por hibridación de los ODN antisentido a la cadena complementaria codificadora de ARN en el interior de la célula. A la interacción entre la sonda antisentido y el ARN se aplican las reglas de apareamiento de bases de Watson-Crick, lo cual permite diseñar ODN dirigidos a cualquier gen de interés. En teoría, una sonda antisentido de 15 nucleótidos de longitud tiene suficiente especificidad para interaccionar con un determinado gen dentro del genoma humano completo. Debido principalmente a su reducido tamaño, las sondas antisentido suelen sintetizarse químicamente y se administran como un fármaco convencional, aunque también se ha examinado su expresión *in vivo* mediante vectores víricos o plásmidos.

De forma análoga a lo que sucede con los fármacos, los ODN antisentido tienen que superar una serie de obstáculos para alcanzar su diana sin perder potencia. Inicialmente tienen que atravesar membranas celulares para alcanzar el citoplasma o el núcleo. Una vez dentro de la célula, han de mostrarse resistentes a la degradación por nucleasas. Finalmente, tienen que ser capaces de unirse específicamente y con gran afinidad al ARN diana para inhibir su expresión. Para superar estas barreras, se están estudiando modificaciones químicas en la estructura de los ODN con el fin de aumentar su actividad biológica. La primera generación de modificaciones en la cadena de ODN con resultados positivos fue el cambio de los enlaces fosfodiéster de la cadena por enlaces fosforotioato o metilfosfonato. Ello representó un incremento en estabilidad, pero no en afinidad. Sin embargo, avances recientes en la química de los desoxinucleótidos modificados están produciendo nuevos análogos con las deseadas propiedades de estabilidad, afinidad y permeación para su uso terapéutico. Así, los ácidos nucleicos peptídicos (*peptide nucleic acids,* PNA) combinan los dominios estructurales de las proteínas y del ADN. Por otra parte, los ácidos nucleicos «cerrados» (*locked nucleic acids,* LNA) contienen un puente metileno que conecta el oxígeno 2′ con el carbono 4′ de la ribosa. Debido a estas propiedades estructurales, oligonucleótidos modificados que contienen dichos análogos presentan, por un lado, una mayor resistencia a nucleasas, y por otro, una mayor afinidad y estabilidad de unión a la secuencia diana.

El potencial terapéutico de la tecnología antisentido se está poniendo de manifiesto por los ensayos clínicos que se han iniciado en los últimos años, tanto para el tratamiento del cáncer como de enfermedades infecciosas. Las principales dianas para el tratamiento de varias neoplasias como las de pulmón, mama y colon, así como melanomas, leucemias y linfomas son la sobreexpresión de genes como el inhibidor de la apoptosis *BCL2,* oncogenes como Ha-*ras* y *BCR-ABL,* o genes que codifican para enzimas intracelulares como la proteincinasa C o la cinasa C-*raf*. Asimismo, con el fin de prevenir los procesos de infección o de replicación vírica, se han diseñado ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades producidas por citomegalovirus y por el virus del sida.

3. Ácido desoxirribonucleico *triplex*

Se denomina ADN *triplex* a la asociación colineal de tres cadenas de ácido nucleico. Ello se produce también cuando una cadena de ODN se une específicamente a la hendidura o canal ancho de una doble hélice de ADN.

La tecnología del ADN *triplex*, paralelamente a la de las sondas antisentido, tiene un gran potencial terapéutico como modulador génico. La unión de un ODN formador de ADN *triplex* a un gen diana puede bloquear la transcripción del ARN, lo cual anularía su expresión. La diferencia de dicha técnica con las sondas antisentido radica en que en el primer caso el ODN se une directamente al gen en lugar de unirse a su ARN mensajero. Como el ADN *triplex* actúa a nivel transcripcional, en teoría sólo son necesarias unas pocas moléculas de ODN para producir un efecto inhibidor.

El ODN formador de ADN *triplex* puede componerse de polipurinas o polipirimidinas y se une a la cadena rica en purinas de la doble hélice mediante puentes de hidrógeno. La especificidad de unión resulta de la complementariedad de secuencia entre la región polipurínica de una de las hélices de ADN y el ODN formador de *triplex*.

Se han de superar varias limitaciones antes de que se pueda aplicar dicha tecnología para terapia génica. En el momento actual, las regiones idóneas para la formación de ADN *triplex* tienen que ser homopurínicas en una de las cadenas. Al igual que para las sondas antisentido, la afinidad de unión y estabilidad de los ODN formadores de *triplex* son factores importantes para determinar su eficacia. Además, la unión de los ODN a sus regiones diana es transitoria, por lo cual la inhibición del gen diana es temporal. Sin embargo, se han realizado con éxito estudios experimentales preliminares, como la inhibición de la expresión del oncogén HER-2/*neu* por formación de un *triplex* dentro de una región polipurínica situada en su promotor. Estudios recientes han indicado también la utilización de los ODN formadores de *triplex* como herramientas de anclaje al ADN para la manipulación genética *in vivo*.

4. Ribozimas

Los ribozimas son moléculas de ARN con capacidad de catalizar la escisión específica de otras moléculas de ARN. La especificidad de secuencia del ribozima se determina por su capacidad para aparearse o hibridarse con nucleótidos complementarios de la molécula de ARN diana alrededor del lugar de escisión. Dicha escisión produce un ARN mensajero incompleto e inestable, lo cual inhibe la expresión proteica.

En teoría, los ribozimas se pueden manipular para actuar sobre cualquier molécula de ARN comprendida en el conjunto del ARN celular. Por lo tanto, cualquier ARN mensajero que codifique una proteína asociada a una determinada enfermedad puede escindirse de forma selectiva mediante ribozimas expresados a partir de un vector de transferencia génica adecuado. Como alternativa, pueden suministrarse ribozimas sintetizados químicamente y modificados para evitar su degradación por nucleasas. Debido a su flexibilidad de diseño y su extraordinaria especificidad de secuencia, los ribozimas llamados *hammerhead* y *hairpin* podrían resultar muy útiles como agentes terapéuticos.

Los ribozimas tienen varias ventajas respecto a las proteínas cuando se considera su uso en aplicaciones de terapia génica: *a)* el ARN es menos susceptible a provocar una respuesta inmunitaria que la expresión de una proteína exógena o modificada; *b)* los ribozimas son

moléculas de pequeño tamaño, lo que facilita su inclusión en los vectores utilizados para terapia génica, y *c)* en un único vector se pueden insertar incluso varios ribozimas dirigidos contra diferentes regiones de una molécula de ARN mensajero, o contra diferentes moléculas de ARN mensajero, lo cual puede ser útil para actuar sobre los distintos dominios de un genoma viral (con el fin de contrarrestar mutaciones en dicho genoma, que supriman el efecto terapéutico de un solo ribozima), o sobre múltiples mediadores de un determinado estado patológico.

Sin embargo, existen también varios obstáculos en dicha tecnología que hay que resolver antes que pueda aplicarse con garantías de éxito. Para suministrar los ribozimas a partir de vehículos de expresión hay que diseñar las unidades de transcripción con el fin de que se sinteticen las moléculas de ribozima en cantidad suficiente para producir el efecto inhibidor deseado. Además, los ribozimas deben elegirse de manera que hibriden una región accesible de ARN mensajero y el ribozima expresado debe mantener capacidad catalítica suficiente para escindir el ARN mensajero antes que éste sea traducido. Al igual que para las sondas antisentido, las principales aplicaciones clínicas de los ribozimas se enmarcan dentro de la terapia antivírica y antitumoral. Recientemente se ha indicado una nueva aplicación para introducir nuevas funciones o corregir defectos en un gen determinado a partir de la capacidad de corte y empalme o *splicing* que presentan algunos ribozimas.

5. siRNA

El fenómeno llamado «interferencia por ARN» (RNAi) es una forma de silenciamiento génico post-transcripcional evolutivamente conservado en eucariotas que se ha caracterizado muy recientemente. Dicho proceso está mediado por siRNA (ARN cortos de doble cadena, de 19 pares de bases, que contienen extensiones de dos nucleótidos en sus extremos 3'). Dichos siRNA son capaces de inducir una regulación génica eficiente y específica a partir de la degradación del ARN mensajero homólogo mediada de forma natural por el complejo enzimático RISC (complejo de silenciamiento inducido por ARN), o de la inhibición del correspondiente proceso de traducción proteica.

La efectividad de los siRNA en el silenciamiento génico depende fundamentalmente de su secuencia y de la eficiencia de su administración. Su homología al ARN mensajero diana y el contexto de la posición a la cual se dirige, así como la estabilidad interna en el extremo 5' de la cadena antisentido (menor estabilidad favorece una mayor potencia) son factores importantes para optimizar la actividad de los siRNA. Además, hay que tener en cuenta los efectos inespecíficos dañinos derivados de su potencial interacción con otras secuencias del transcriptoma. Tanto entidades públicas como empresas comerciales proporcionan actualmente herramientas para el diseño óptimo de los siRNA utilizando algoritmos basados en las anteriores premisas.

Los siRNA pueden sintetizarse químicamente y administrarse a las células diana de forma directa o mediante vectores no víricos. En cualquier caso, el silenciamiento génico será transitorio (< 1 semana). Sin embargo, persisten ciertos obstáculos que habrá que solventar para poder implementar la utilización de los siRNA como fármacos. Así, análogamente a las biomoléculas terapéuticas mencionadas en los anteriores apartados, los siRNA presentan propiedades farmacocinéticas deficientes y limitaciones en cuanto a su administración, aunque se están desarrollando también análogos sintéticos para dotarles de mayor potencia y estabilidad. Por otra parte, los siRNA puden expresarse en el interior de las células diana si se administran mediante plásmidos o vectores víricos como los derivados de los retrovirus/lentivirus, o de los virus adenoasociados. En este caso el silenciamiento génico puede ser estable y persistente.

La inactivación génica mediada por RNAi se ha postulado como una herramienta esencial no sólo para el estudio de la función génica sino para la identificación y validación de dianas farmacológicas. Además, los propios siRNA están siendo explotados como biomoléculas terapéuticas prometedoras para el tratamiento de diferentes enfermedades. Su eficacia ha sido demostrada en modelos animales (tabla 73-1), y de hecho, se han iniciado ya algunos ensayos clínicos basados en el uso de siRNA contra genes sobreexpresados en diversas patologías, como las infecciones víricas por virus respiratorio sincitial (VRS) y por el VIH (virus del sida), y una enfermedad ocular como la degeneración macular asociada a la edad, en la que se trata de controlar la angiogénesis. Finalmente, se están realizando ensayos preclínicos muy

Tabla 73-1. Modelos animales de enfermedades humanas en los que la aplicación de RNAi, por vía directa o sistémica, consiguió mejorar el cuadro patológico *(proof of concept)*

Aplicación local	Vía sistémica
Pulmón	Pulmón
Virus respiratorio sincitial	Influenza
Influenza	Tumores
Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)	Hígado
Ojo	Virus hepatitis B
Degeneración macular asociada a la edad	Hipercolesterolemia
Sistema nervioso	Articulaciones
Enfermedad de Alzheimer	Artritis reumatoide
Enfermedad de Huntington	
Ataxia espinocerebelosa	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Dolor neuropático	
Encefalitis	
Tumores	
Glioblastoma	
Papiloma virus humano (PVH)	
Próstata	
Adenocarcinoma	
Aparato digestivo	
Enfermedad del intestino irritable (TNF-α)	
Vagina	
Virus del herpes simple (VHS)	

RNAi: interferencia por ARN (ácido ribonucleico).
Segun Bumcrot et al., 2006.

Tabla 73-2. Propiedades de los sistemas actuales de transferencia génica

Características	Vectores víricos					Vectores no víricos		
	Oncorretro-víricos	Lenti-víricos	Adenovíricos[a]	Herpes simple	Adeno-asociados	Conjugados moleculares	ADN purificado	Liposomas
Capacidad máxima (kb)	8 kb	8 kb	7-8 kb	25-30 kb	4,5 kb	No restringido	No restringido	No restringido
Título (log_{10} [células transducidas/mL])	6-10	8-10	10-13	6-8	8-10	—	—	—
Integración	Sí	Sí	No	No	Sí, pero con baja frecuencia	Rara	Rara	Rara
Transmisión a células quiescentes	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Expresión estable	Sí	Sí	Transitoria	Transitoria	?	Transitoria	Transitoria	Transitoria
Expresión de proteínas víricas	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Administración *in vivo*	Rara	Sí	Sí	Sí	Sí	?	Sí	Sí

ADN: ácido desoxirribonucleico.
[a]La última generación de vectores adenovíricos llamados «gutless» puede acomodar hasta 28-32 kb de secuencias transgénicas, observándose una expresión más persistente y una toxicidad reducida.

prometedores para enfermedades metabólicas, inflamatorias, neurodegenerativas y oncológicas (v. cap. 3, apartado IV, tabla 3-7, y cap. 20, apartado III, 2.2.2).

C. ESTRATEGIAS Y MÉTODOS DE TRANSFERENCIA GÉNICA

Cuando se ha aislado y caracterizado un gen asociado a una enfermedad concreta, se puede iniciar el estudio y desarrollo de métodos terapéuticos que permitan la administración segura y eficaz de su secuencia nucleotídica a las células afectadas. Para lograr introducir y expresar los genes en las células o tejidos diana se ha desarrollado una gran variedad de *vehículos de transferencia* o *vectores*. En la actualidad no existe ningún vector de terapia génica que resulte idóneo para todas las enfermedades. Cada vector tiene sus ventajas e inconvenientes, por lo que la elección de un determinado vector dependerá de las características propias del tejido y de la enfermedad que deba tratarse, de si la terapia génica es *ex vivo* o *in vivo*, y de que la expresión del producto génico pueda ser transitoria o haya de ser permanente. Los vectores víricos son muy útiles para alcanzar niveles terapéuticos del producto génico deseado. Asimismo, métodos físicos y químicos de transferencia génica muy diversos, como la inyección directa de ADN, complejos lípido-ADN, electroporación, etc., pueden resultar adecuados si la expresión del gen terapéutico es suficiente durante un período transitorio (tabla 73-2).

Aunque el ADN puede ser transferido eficientemente de forma transitoria, la proporción de células capaces de retener las secuencias transferidas de manera estable y permanente es extremadamente baja (0,1-0,01 %), con independencia del sistema de transferencia génica empleado, excepto en la transferencia mediada por vectores retrovíricos que puede ser extraordinariamente eficiente (100 %) para algunos tipos celulares. Por lo tanto, es necesario emplear métodos para identificar, aislar y hacer crecer las pocas células que se han transferido satisfactoriamente dentro de la población celular tratada. Si el gen transferido expresa un fenotipo dominante (proteína de membrana, oncogén, etc.), es posible aislar las células transferidas directamente. Sin embargo, la mayoría de los genes presenta un fenotipo no dominante y se suplementa con genes que tienen las características anteriormente mencionadas, llamados marcadores selectivos, que codifican proteínas cuya expresión permite a las células favorecer un proceso de selección. Dichos marcadores se introducen de manera que estén físicamente ligados a la secuencia del ADN de interés al diseñar el vector. Ejemplos comunes de marcadores selectivos son el gen bacteriano *neo,* que codifica la enzima neomicina fosfotransferasa y, por lo tanto, confiere resistencia al antibiótico neomicina y sus análogos, el gen *MDR1,* que produce un fenotipo de resistencia cruzada a múltiples fármacos citotóxicos empleados para quimioterapia antineoplásica (v. cap. 59) y el gen que codifica para la proteína verde fluorescente (GFP), cuya expresión hace que las células adquieran un fenotipo fluorescente.

1. Vectores víricos

La capacidad de algunos virus de ADN y ARN de producir transformaciones tumorales mediante la introducción de su material genético a células hospedadoras fue la que condujo a su utilización como vectores para transferencia génica. La lista de virus que se han estudiado como vectores es considerable e incluye papovirus, adenovirus, virus de la vacuna, virus adenoasociados, virus del herpes, retrovirus, etcétera.

1.1. Vectores retrovíricos

Los vectores víricos más estudiados provienen de los retrovirus. Los retrovirus mejor caracterizados son los oncovirus sencillos, como el virus del sarcoma de Rous (RSV) y el virus de la leucemia murina de Moloney (Mo-MLV). Cada partícula retrovírica (virión) contiene dos copias de ARN ge-

nómico vírico empaquetadas dentro de un complejo proteico que, a su vez, está rodeado por una envuelta proteolipídica. La propiedad más interesante de los retrovirus es la producción de transcriptasa inversa, una polimerasa de ADN dependiente de ARN. Cerca del 25% de ensayos clínicos de terapia génica utilizan actualmente retrovirus murinos defectuosos, incapaces de replicación.

El ciclo vital del retrovirus empieza por su unión a un receptor específico de la célula hospedadora o diana, mediada por la proteína de su envuelta (v. fig. 69-1). Dependiendo del tipo de retrovirus, el virión entra en la célula por endocitosis o mediante fusión directa del virus y la membrana celular. Seguidamente, el complejo interiorizado de proteína-ARN atraviesa el citoplasma y entra en el núcleo celular. Durante su migración se inicia la compleja reacción intermolecular de la transcriptasa inversa que acaba en el interior del núcleo con la generación de una copia de ADN de doble cadena a partir del ARN original. Finalmente, el ADN producido se inserta inespecíficamente en un cromosoma de la célula huésped por acción de la enzima integrasa. La secuencia integrada de ADN proveniente del ARN vírico se denomina provirus (fig. 73-2).

La producción de retrovirus defectuosos se lleva a cabo mediante un sistema de dos componentes: la línea celular de empaquetamiento y el propio vector retrovírico (fig. 73-3). Los vectores retrovíricos se han diseñado a partir de la secuencia de ADN del provirus, en la cual se conservan solamente elementos reguladores llamados repeticiones terminales largas (LTR), que incluyen la región promotora y la señal de poliadenilación, mediadoras del inicio y el final de la transcripción respectivamente, la señal de empaquetamiento (Ψ) y señales necesarias para el inicio de la transcripción inversa. Dichos elementos comprenden sólo el 20% del genoma retrovírico. Los genes víricos *gag* (codifica las proteínas estructurales), *pol* (codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa vírica) y *env* (codifica la glucoproteína de la envuelta vírica) se pueden eliminar sin perjudicar la producción de retrovirus recombinantes. En lugar de la secuencia de *gag, pol* y *env* se inserta la secuencia del gen o genes que se desea expresar y se obtiene un provirus defectuoso que contiene el gen recombinante de interés.

Las líneas celulares de empaquetamiento (habitualmente, fibroblastos murinos) se han manipulado para sintetizar constitutivamente (de manera permanente y no regulada) las proteínas víricas procedentes de los genes *gag, pol* y *env,* y producen viriones vacíos. Asimismo, en dichas secuencias víricas se han eliminado o modificado elementos como la señal de empaquetamiento con el fin de disminuir en lo posible las zonas de homología con el vector retrovírico, que podrían recombinarse para dar lugar a virus capaces de replicación. Las partículas víricas recombinantes ensambladas por la línea celular productora (definida como la línea celular de empaquetamiento a la que se ha transfectado el vector retrovírico) ya pueden utilizarse para transferir las secuencias que componen el vector a otras células diana. Debido a la naturaleza defectuosa del vector retrovírico, dicho procedimiento de transferencia génica se denomina *transducción.* Análogamente, el término «infección» se reserva para virus capaces de replicación. Los viriones recombinantes se acumulan en el medio de cultivo de la línea celular productora a concentraciones que pueden superar las 10^6 partículas/mL. Dichos viriones pueden emplearse directamente para transducir otras líneas celulares o cultivos primarios.

Las principales ventajas de los vectores retrovíricos como vehículos de transferencia son su extraordinaria eficiencia, que les permite transducir en muchos casos cerca del 100% de las células diana, y su capacidad para integrar de manera estable en los cromosomas celulares el material genético que contienen. Sin embargo, existen varias limitaciones que dificultan el uso de los vectores retrovíricos como vehículos generales de transferencia génica.

Para que tenga lugar la integración del provirus recombinante es necesario que la célula diana se replique. Por lo tanto, no es posible transducir a células posmitóticas, como neuronas diferenciadas o fibras musculares.

La eficiencia de transducción puede mejorarse significativamente en algunos tejidos, como la médula ósea o el hígado, cuando se provoca la división celular mediante cultivos *ex vivo* o mediante tratamiento con fármacos (5-fluorouracilo en médula ósea y tetracloruro de carbono en hígado). La concentración de partículas víricas recombinantes en los sobrenadantes de las líneas celulares productoras es también

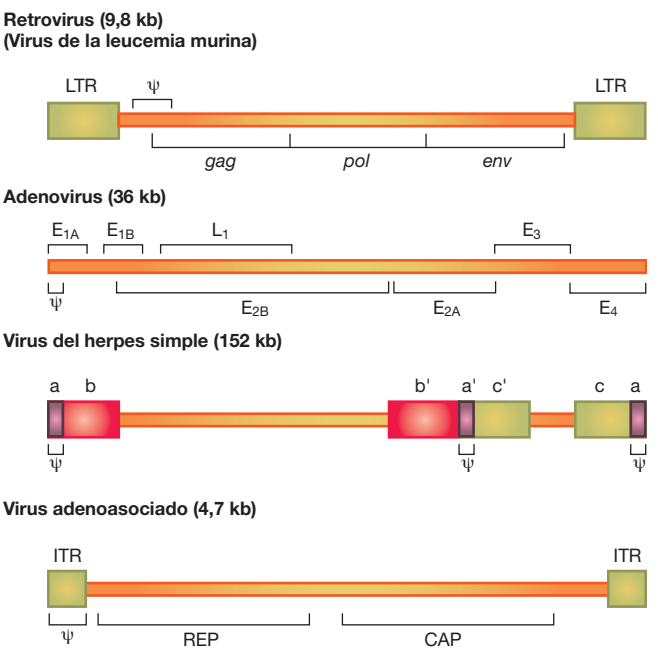


Figura 73-2. Estructura genómica de los principales virus utilizados para la construcción de vectores víricos de transferencia génica. En cada caso se muestra la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) del genoma vírico, que para retrovirus y virus adenoasociados es la forma provírica integrada. Se indican también las características relevantes de cada sistema, como la secuencia y, necesaria para la encapsidación de los genomas víricos. Asimismo se indica el tamaño de cada genoma y las principales regiones codificadoras de proteínas víricas (excepto para el virus del herpes simple). *Retrovirus:* las regiones LTR se denominan repeticiones terminales largas y contienen secuencias promotoras, secuencias de poliadenilación y secuencias necesarias para la integración. *Adenovirus:* actualmente se pueden sustituir todas las secuencias que codifican para proteínas víricas (E1, E2 y E3, etc.) por secuencias transgénicas de interés para formar vectores adenovíricos de elevada capacidad. *Virus del herpes simple:* las regiones a, b y c son secuencias repetitivas que se encuentran invertidas en a', b' y c'. *Virus adenoasociados:* las regiones ITR, llamadas repeticiones terminales invertidas, flanquean al gen de interés en vectores basados en el virus adenoasociado.

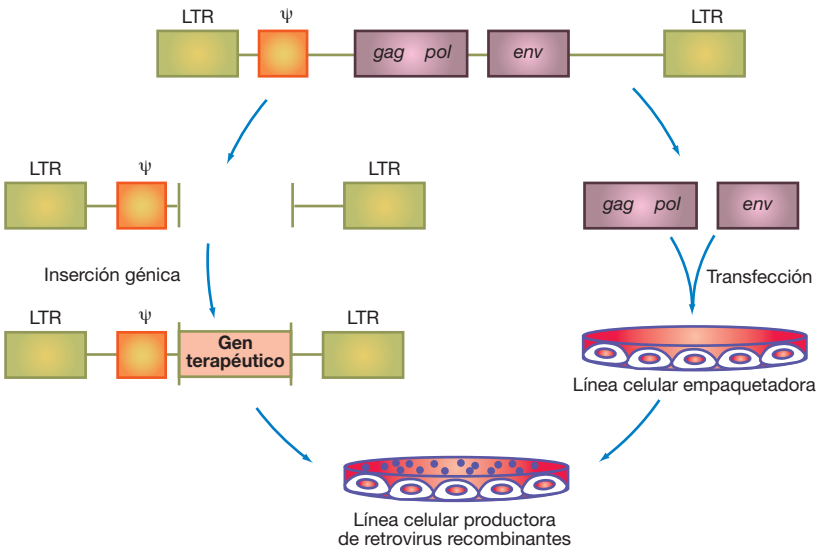


Figura 73-3. Generación de retrovirus recombinantes para transferencia génica. Los vectores retrovíricos se obtienen al sustituir todas las secuencias codificantes del genoma de un retrovirus, por secuencias recombinantes de interés terapéutico. Dichos vectores se introducen en líneas celulares empaquetadoras, manipuladas para expresar constitutivamente los genes *gag, pol* y *env*. Las células resultantes, llamadas productoras, son capaces de encapsidar el ácido ribonucleico (ARN) derivado de los vectores retrovíricos produciendo viriones recombinantes sin capacidad de replicación. Éstos se recogen en el sobrenadante celular y servirán como vehículos eficientes de transferencia y expresión de los genes de interés. LTR: repeticiones terminales largas.

un factor limitante. Los retrovirus recombinantes son relativamente lábiles en comparación con otros virus. Se ha intentado purificar o concentrar las partículas, aunque ello ha dado como resultado una pérdida considerable de capacidad de transducción. Los títulos habituales de 10^5 a 10^6 partículas víricas/mL de sobrenadante a veces resultan insuficientes, en especial para la terapia génica *in vivo,* ya que los viriones recombinantes son inactivados rápidamente por el sistema del complemento. Otra limitación de los vectores retrovíricos está relacionada con el tamaño de la secuencia que debe insertarse, que no debe superar las 8 kb para que pueda ser empaquetada eficazmente y no influya negativamente en el título obtenido. Ello implica que algunas secuencias de ADN complementario como la del gen de la distrofina, de 14 kb, no puedan incluirse en vectores retrovíricos.

Se ha observado también que un porcentaje significativo de células transducidas mediante vectores retrovíricos, especialmente células hematopoyéticas progenitoras, puede llegar a silenciar la expresión del transgén como consecuencia de una condensación local de la cromatina causada por metilación de secuencias CpG y desacetilación de histonas. Para evitar en lo posible dichos fenómenos epigenéticos y otros efectos negativos debido a la posición del provirus integrado en el genoma de las células hospedadoras, se están incluyendo en los vectores retrovíricos modificaciones en *cis* como las secuencias aisladoras derivadas del gen de la β-globina de pollo (cHS4). Dichas secuencias aisladoras diseñadas flanqueando la unidad transcripcional permiten una mayor estabilización y persistencia de la expresión transgénica.

Para solventar limitaciones como la producción, estabilidad y capacidad de transducción de los vectores retrovíricos se ha introducido una estrategia llamada *seudotipificación,* consistente en la generación de partículas víricas híbridas. Dichos viriones recombinantes contienen las secuencias no codificantes procedentes de un tipo de virus (Mo-MLV) y la envuelta proteolipídica procedente de otro tipo de virus. La envuelta proteolipídica más utilizada para *seudotipificación* es la del virus de la estomatitis vesicular (VSV), que posee un amplio espectro de infección. Así, partículas retrovíricas *seudotipificadas* conteniendo la glucoproteína G de dicho virus (VSV-G) son capaces de transducir células humanas con mayor eficiencia que los tradicionales retrovirus recombinantes y son más estables que éstos, pudiéndose concentrar mediante ultracentrifugación hasta valores superiores a 10^9 partículas/mL sin pérdida de transducibilidad.

En cuanto a la limitación de los vectores retrovíricos de transducir solamente a células en división, se han diseñado nuevos vectores basados en los lentivirus (como el virus del sida, VIH-1), pertenecientes a la familia de los retrovirus, pero capaces de infectar también a células quiescentes. En la actualidad se están desarrollando diferentes sistemas de producción para mejorar la seguridad de los lentivirus recombinantes y eliminar la posibilidad de que se puedan producir recombinaciones que deriven hacia virus patógenos. Sin embargo, ensayos preclínicos están revelando las enormes posibilidades de los vectores lentivíricos para transducir a células diferenciadas y quiescentes *in vivo* en órganos como el hígado o el sistema nervioso central (SNC), y para mantener la expresión a largo plazo de los genes recombinantes que introducen.

Finalmente hay que considerar también cuestiones de seguridad en torno al uso clínico de los vectores retrovíricos. Existe la posibilidad de que se generen virus «silvestres» con capacidad de replicación mediante recombinación homóloga de secuencias retrovíricas, principalmente en las líneas celulares productoras.

Además, la integración del provirus recombinante en el genoma celular podría provocar la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores. Así, se ha demostrado que tanto vectores retrovíricos como lentivíricos tienen tendencia a integrarse en zonas transcripcionalmente activas dentro del genoma. De hecho, recientemente tres pacientes participantes en un ensayo clínico para un tipo de inmunodeficiencia desarrollaron leucemia, aparentemente debido a que el vector retrovírico utilizado activó al protooncogén *LMO2* al integrarse cerca de su promotor.

1.2. Vectores adenovíricos

Los adenovirus son patógenos débiles que afectan principalmente a las vías respiratorias y no se han asociado a enfermedades malignas. Cada partícula vírica contiene una molécula de ADN de doble cadena de tamaño considerable (36 kb) y entra en las células mediante endocitosis mediada por receptores, seguido de la rotura del correspondiente endosoma y migración del genoma adenovírico al núcleo donde permanece en forma extracromosómica. El genoma adenovírico comprende una serie de genes que se expresan al principio de la infección y codifican para proteínas reguladoras, y una serie de genes tardíos, que codifican para proteínas estructurales (fig. 73-2). Cuando el genoma vírico entra en la célula, se activan los genes que se expresan inicialmente (E_1). Ellos a su vez activan otros genes reguladores importantes E_2, E_3 y E_4. En la segunda fase de replicación se expresan los genes tardíos (L_1-L_5), produciendo más virus que finalmente provocan la muerte de la célula. El actual conocimiento de la genética molecular del adenovirus posibilita su manipulación como vehículo para terapia génica.

La construcción tradicional de vectores adenovíricos se realiza mediante recombinación homóloga entre ADN genómico del adenovirus y un plásmido que contiene el gen de interés flanqueado por una región de secuencia idéntica a la del adenovirus. Los vectores adenovíricos más utilizados derivan de los serotipos humanos 2 y 5, en los cuales se ha eliminado o alterado la región esencial E_1 para evitar la replicación vírica. Dicha región se sustituye por el conjunto promotor/gen de interés. La recombinación ocurre después de transfectar el plásmido junto con el ADN vírico a la línea celular humana 293, insertándose el gen de interés en el genoma del adenovirus. Las células 293, que expresan constitutivamente la región E_1, sirven como fuente de proteínas E_1 en el ensamblaje de las partículas víricas recombinantes. La mayoría de vectores adenovíricos actuales contienen también una deleción en la región no esencial E_3, lo cual permite acomodar fragmentos de ADN recombinante mayores.

Los vectores adenovíricos ofrecen varias ventajas sobre otros métodos de transferencia génica:

a) Tienen una elevada capacidad para acomodar secuencias recombinantes.
b) Pueden infectar la mayoría de tipos celulares de mamífero.
c) Pueden producirse a valores elevados ($\geq 10^{12}$ partículas/mL) mediante su propagación en células 293 y su posterior purificación en gradientes de cloruro de cesio, por lo cual resultan adecuados para terapia génica *in vivo*.
d) A diferencia de los vectores retrovíricos, son capaces de transducir eficientemente células quiescentes como neuronas y hepatocitos.
e) El hecho de que los vectores adenovíricos habitualmente no se integran en el genoma de las células transducidas elimina el riesgo potencial de mutagénesis por inserción.

Las principales desventajas de los vectores adenovíricos son: *a)* la expresión del gen terapéutico es transitoria, y *b)* producen inducción de una respuesta inmunitaria fuerte en las células hospedadoras, contra pequeñas cantidades de proteínas víricas sintetizadas por el vector.

Se ha creado una tercera generación de vectores adenovíricos, en los que se han podido eliminar todas las secuencias víricas codificadoras (al igual que ocurre con los vectores retrovíricos) con el fin de reducir significativamente su inmunogenicidad y aumentar su capacidad y seguridad. Además, algunos estudios con modelos animales han indicado que dichas mejoras pueden aumentar la persistencia y estabilidad de expresión de los transgenes transferidos con estos vectores adenovíricos «simplificados».

1.3. Vectores basados en el virus del herpes

La compleja capacidad codificadora del genoma del herpes incluye, además de proteínas reguladoras y estructurales, proteínas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Por ejemplo, el virus del herpes simple 1 (VHS-1) de 152 kb es el más utilizado para la construcción de vectores y codifica para 72 proteínas diferentes. Después de la infección celular y la migración del genoma vírico al núcleo de la célula hospedadora, los virus del herpes pueden entrar en un período de latencia y mantenerse como episomas circulares, o comenzar un ciclo de replicación lítica con producción de viriones y lisis celular.

Los virus del herpes simple 1 son virus neurotróficos, por lo que vectores derivados de dichos virus pueden proporcionar una estrategia única para obtener la persistencia del ADN recombinante en células del SNC.

Se han desarrollado dos estrategias para la construcción de vectores basados en el VHS-1, que pueden expresar genes exógenos en células hospedadoras. En la primera estrategia, similar a la producción de adenovirus, los vectores víricos se generan mediante recombinación entre un virus receptor y un plásmido donante que incluye una secuencia homóloga a la del virus receptor. En la segunda estrategia, los minivirus recombinantes se producen por complementación de un virus defectivo con capacidad de replicación, con un plásmido que contiene un origen de replicación y una señal de empaquetamiento víricos más el transgén de interés. Sin embargo, es difícil generar *stocks* de virus del herpes recombinantes completamente incapaces de replicarse, debido a la compleja regulación que presenta su replicación.

Las ventajas de los vectores basados en el virus del herpes simple comprenden la capacidad de transducir gran variedad de tipos celulares, la capacidad de transducir células quiescentes, la disponibilidad de *stocks* de título alto (10^5-10^9 partículas/mL) y la capacidad de incorporar secuencias transgénicas grandes (hasta 30 kb).

Algunos vectores derivados del VHS-1 se han utilizado satisfactoriamente para expresar genes en cerebro de ratón mediante inyección estereotáxica. Sin embargo, el número de células transducidas es generalmente bajo, las células transducidas se encuentran localizadas en el lugar de la inyección y la expresión transgénica es transitoria. Además, otras limitaciones como la citotoxicidad y la moderada o completa eliminación de la expresión transgénica, mediadas por el propio genoma del virus, han impedido que la expresión de los genes de interés a largo plazo sea elevada y estable. Por lo tanto, este sistema está aún en vías de desarrollo.

1.4. Vectores basados en el virus adenoasociado

Los virus adenoasociados (AAV) son miembros de la familia de los parvovirus y no se han relacionado con ninguna enfermedad humana. Dichos virus son relativamente pequeños (4,7 kb), estables y pueden infectar también una gran variedad de células humanas. Pueden propagarse como virus líticos o mantenerse como provirus, que se integran en el ADN de la célula hospedadora. En un proceso de infección, para una replicación eficiente, el adenovirus asociado requiere coinfección con adenovirus o VHS; de ahí la clasificación del AAV como un virus defectuoso.

El genoma vírico está compuesto por ADN monocatenario con dos repeticiones terminales invertidas (ITR) de 145 bases. Las primeras 125 bases de estas repeticiones se repliegan para formar una doble cadena en forma de «T», que se cree que actúa como cebador para la replicación del ADN vírico. Durante el ciclo de infección, el virus se integra en el genoma celular como ADN de doble cadena (fig. 73-2). Todas las etapas de biosíntesis vírica tienen lugar en el núcleo de la célula hospedadora. El genoma vírico produce como mínimo seis tránscritos a partir de tres promotores internos y los dos principales marcos abiertos de lectura, los genes *rep* y *cap*. El gen *cap* codifica para proteínas estructurales, mientras *rep* codifica para proteínas responsables de la replicación vírica.

Los vectores AAV actuales incorporan simplemente las dos repeticiones terminales de 145 bases que flanquean el transgén de interés, que sustituye a los genes *rep* y *cap*. Dichos vectores requieren complementación con proteínas víricas para replicarse y encapsidarse.

El procedimiento actual para producir partículas víricas recombinantes utiliza una cotransfección de varios plásmidos: el vector AAV, un plásmido de ayuda que expresa las proteínas *rep* y *cap,* y un tercer plásmido que contiene algunas secuencias del genoma del adenovirus necesarias para la amplificación de las partículas de AAV recombinante en las correspondientes células productoras. Los viriones así obtenidos son bastante estables, por lo que pueden concentrarse hasta títulos de 10^{12} partículas/mL mediante centrifugación. El gen de interés, flanqueado por las ITR, puede mantenerse en forma episomal o integrarse en el genoma celular de manera estable, aunque a baja frecuencia y de manera inespecífica.

La integración del genoma de los adenovirus asociados en el ADN del hospedador es menos eficiente y precisa que la integración retrovírica, puesto que en dicho proceso se producen frecuentemente pequeñas deleciones y/o reordenamientos. Sin embargo, los genomas integrados de AAV son estables. Una propiedad característica de los virus adenoasociados es que la integración de su genoma vírico se produce dentro de una pequeña región del cromosoma 19. No obstante, no parece que ninguno de los vectores AAV, construidos hasta la fecha, conserve dicha propiedad. Otra limitación de los vectores AAV es la restricción en el tamaño de las secuencias transgénicas que deben acomodarse, que no puede superar las 4,5 kb.

Recientemente, experimentos *in vivo* han demostrado que los vectores AAV pueden persistir y expresar el transgén en células de crecimiento lento o incluso quiescentes como las de cerebro, músculo esquelético o hígado, sin que se observen respuestas inflamatorias o inmunológicas tóxicas.

1.5. Otros vectores víricos

En la actualidad se está considerando gran variedad de tipos víricos para su utilización como vectores en terapia génica: *vaccinia virus,* virus de la hepatitis δ, virus de la hepatitis B, virus de la polio, virus del sida, *Sindbis/Semliki forest virus,* etc. Sin embargo, los sistemas de empaquetamiento/complementación para producir dichos vectores no están aún lo suficientemente desarrollados.

2. Métodos físicos y químicos

Aunque la mayor parte de la investigación en terapia génica se ha centrado en el uso de virus recombinantes para transferir genes a células alteradas, se ha progresado también en el desarrollo de nuevas tecnologías que permitirán formular a los genes como productos farmacéuticos convencionales y su administración directa a los pacientes. Estos sistemas de transferencia génica no víricos se denominan a veces *virus artificiales,* ya que con frecuencia imitan funciones biológicas de los sistemas víricos.

Sin embargo, los sistemas de transferencia no víricos difieren de los sistemas de transferencia víricos en cuanto a su composición, elaboración, caracterización y perfil terapéutico, y entrañan también riesgos clínicos y comerciales diferentes. Estudios en animales demuestran que los métodos actuales de transferencia génica no vírica son menos eficientes que los métodos víricos para introducir genes a un gran número de células *in vivo;* sin embargo, son relativamente más seguros y más flexibles en cuanto al tamaño y la composición de las secuencias que deben transferirse. Actualmente se están realizando ensayos clínicos que incluyen métodos de transferencia no vírica aprobados principalmente en Estados Unidos y Europa. Algunos métodos de transferencia génica no víricos, como los liposomas y los lípidos catiónicos fueron desarrollados inicialmente para la administración controlada de fármacos convencionales y productos biológicos.

La transferencia génica no vírica abarca actualmente a tejidos accesibles por administración intersticial directa, como músculo, tumores sólidos, piel y epitelio pulmonar, así como a tejidos accesibles al compartimiento vascular, como el endotelio pulmonar y los hepatocitos, obteniéndose una expresión transitoria de los productos génicos terapéuticos.

El reto de la terapia génica no vírica consistirá en desarrollar medicinas *génicas* que puedan distribuirse, prescribirse y administrarse como medicinas tradicionales para enfermedades comunes, y que muestren perfiles de seguridad y eficacia similares a los fármacos y productos biológicos convencionales.

2.1. Ácido desoxirribonucleico purificado

Uno de los obstáculos más importantes de la transferencia de ADN purificado radica en que los mismos plásmidos son partículas con carga negativa neta y con un diámetro hidrodinámico que supera los 100-200 nm. Debido a estas características, es improbable que el ADN se difunda lejos del lugar de inyección o que atraviese sin dificultad barreras, como el endotelio, el epitelio queratinizado o la barrera hemato-

encefálica. Por el contrario, el ADN introducido en el espacio vascular será captado y eliminado fácilmente del organismo por células reticuloendoteliales.

A pesar de ello, se ha inyectado ADN recombinante en varios tejidos para evaluar su incorporación y expresión. Aunque la eficiencia de transferencia génica utilizando dicho procedimiento es baja, unos pocos tejidos, en especial músculo, tiroides y tejido sinovial, expresan los genes recombinantes inyectados. Se desconoce el mecanismo por el que dichas células incorporan y expresan el ADN purificado.

En la actualidad se están desarrollando dos prometedoras aplicaciones de la transferencia de ADN purificado: la prevención de enfermedades infecciosas y la inmunoterapia del cáncer. Esto se debe a sus importantes propiedades como agente para vacunación (pureza, facilidad de producción, estabilidad y seguridad). La inoculación en músculo o piel de plásmidos de ADN purificado codificando para diferentes inmunógenos provoca la inducción de importantes respuestas inmunológicas contra las proteínas recombinantes expresadas.

Para intentar aumentar *in vivo* la incorporación celular de ADN purificado se ha descrito otro método que utiliza el *«bombardeo» con micropartículas inertes* de oro recubiertas de ADN que se proyectan en los tejidos diana mediante una «pistola génica». Con este procedimiento se han transferido genes a varios órganos, como piel, hígado y músculo, aunque la expresión se observa solamente en las capas más superficiales del tejido tratado. Este método se ha usado también para expresar antígenos para vacunación y para la cicatrización de heridas en un modelo experimental animal. Un método alternativo, la *electroporación,* se basa en la utilización de pulsos eléctricos de alto voltaje para permeabilizar de manera transitoria las membranas celulares facilitando la incorporación celular de macromoléculas. Estudios recientes han intentado optimizar la electroporación *in vivo* aplicada a piel, endotelio corneal, músculo y órganos internos como hígado y riñón con resultados satisfactorios.

2.2. Liposomas y polímeros catiónicos

Es de destacar el uso de los lípidos y de los policationes como reactivos importantes para transferencia génica *ex vivo* e *in vivo*. Formulaciones de ADN con lípidos catiónicos, como DOTMA (bromuro de 1,2-dioleil-oxipropil-3-trimetil amonio) o análogos, y un fosfolípido neutro, como DOPE (dioleil-fosfatidil etanolamina), producen complejos lípido-ADN capaces de introducirse en las células con eficiencias que pueden sobrepasar el 90% en algunas líneas celulares y cultivos primarios. Los complejos lípido-ADN en dichas formulaciones no son verdaderos liposomas, sino que el lípido catiónico forma una partícula que condensa el ADN mediante interacciones iónicas. Análogamente, se ha establecido el uso de polímeros catiónicos (DEAE-dextrano, polibreno, polilisina, etc.) como agentes condensadores de ADN y promotores de su interacción con las superficies celulares. Recientemente está destacando como vector la polietilenimina (PEI), que presenta la propiedad adicional de contener residuos protonables a pH fisiológico, lo cual, al producir un tamponamiento de los endosomas, puede prevenir la degradación lisosómica del ADN transfectado.

El tamaño y la carga de los complejos lípido-ADN *(lipoplejos)* y policatión-ADN *(poliplejos),* y la eficiencia de transferencia génica se pueden optimizar alterando la composición de dichos vectores y del ADN del complejo. Aunque diferentes lípidos catiónicos, diferentes policationes y combinaciones de ambos muestran eficiencias de transferencia génica diferentes en distintos tipos celulares, no se ha establecido aún un patrón ideal.

Los vectores no víricos se han utilizado para transferir genes a varios tejidos *in vivo*. Los pulmones al parecer son particularmente susceptibles a transferencia génica mediada por *lipoplejos* y *poliplejos* administrados por vía intratraqueal o incluso intravenosa, aunque se desconoce su mecanismo de actuación. Estudios de expresión de α_1-antitripsina y del canal de cloruros responsable de la fibrosis quística (CFTR) en pulmones de animales han posibilitado el comienzo de ensayos clínicos de terapia génica para la deficiencia de dichas proteínas utilizando liposomas. Varios estudios han empleado también *lipoplejos* administrados directamente a tumores para aumentar su inmunogenicidad, en terapia antitumoral.

D. ABORDAJES INNOVADORES PARA TERAPIA GÉNICA

La amplia gama de enfermedades susceptibles de ser tratadas mediante terapia génica hace que resulte imposible diseñar un único sistema de transferencia génica universalmente apropiado.

Sin embargo, los vehículos o vectores óptimos para terapia génica tendrían que transferir el material genético terapéutico eficiente y específicamente a los tejidos diana apropiados. Una vez en el interior de la célula, dicho material tendría que ser transportado al núcleo donde interaccionaría específicamente con los ácidos nucleicos, se mantendría en un plásmido funcional o se integraría de manera estable y definida en un cromosoma celular. Finalmente, tendría que funcionar de forma predecible y controlada en niveles adecuados en función de la célula o tejido. Todo ello contribuiría a establecer sistemas de terapia génica capaces de revertir las diferentes enfermedades tratadas.

Estudios recientes demuestran que se está progresando tanto en la incorporación de características que aumentan la especificidad de acción en la mayoría de los sistemas actuales de terapia génica como en la creación de nuevas estrategias de medicina molecular.

1. Transferencia génica dirigida

1.1. Vectores víricos

El principal determinante de la infectividad de los *retrovirus* es la interacción entre receptores específicos de la membrana de la célula hospedadora y glucoproteínas situadas en la envuelta lipídica de la partícula retrovírica. Sin embargo, la mayoría de retrovirus tienen capacidad para infectar a diferentes tipos celulares debido a que los receptores celulares con los que interaccionan se encuentran ampliamente distribuidos.

Por tanto, para diseñar vectores retrovíricos dirigidos, se ha de restringir la promiscuidad de tropismo (capacidad de infección) de las partículas retrovíricas recombinantes obtenidas a partir de las líneas celulares productoras tradicionales, o conferir a dichas partículas una afinidad restringida para ciertas células humanas.

Esto se está estudiando en la actualidad mediante:

a) Dotación de una determinada afinidad a la glucoproteína de la envuelta mediante ingeniería genética. En la actualidad, la adición de dominios proteicos es la mejor aproximación para el diseño de envueltas dotadas de diferentes especificidades, ya que éstas se suelen expresar de manera eficiente en las partículas víricas y son capaces de modificar la dirección de unión de los viriones. La dificultad reside en que dichos dominios deben plegarse separadamente y no interferir con otros dominios esenciales de la envuelta retrovírica. Por ejemplo, se han expresado factores de crecimiento y fragmentos de anticuerpos monoclonales como extensiones aminoterminales del dominio de superficie de la envuelta del virus de la leucemia murina de Moloney. Sin embargo, hasta el momento la eficiencia de transducción resultante de las partículas víricas dirigidas obtenidas a partir de dicha aproximación ha sido muy baja o nula.

b) Estrategias que emplean conjugados moleculares, en las que se acoplan ligandos a la superficie de la partícula retrovírica. Los hepatocitos poseen un receptor que interioriza eficientemente las asialoglucoproteínas. Se ha conjugado lactosa a partículas retrovíricas *ecotrópicas* (capaces de transducir solamente a células murinas), ello permitió ampliar su tropismo para incluir células humanas de hepatoma.

Análogamente a los vectores retrovíricos, uno de los objetivos de los vectores *adenovíricos* es limitar su amplio tropismo a un determinado tejido. A partir de las proteínas adenovíricas responsables de unión e interiorización se están estudiando estrategias para manipular el tropismo de los vectores adenovíricos. Por un lado, se puede limitar la infección mediada por adenovirus en la etapa de su unión a la célula sustituyendo la región carboxi terminal de la fibra pentón, una de las subunidades que componen la cápsida, por un ligando que confiera un determinado tropismo; por ejemplo, un hapteno de anticuerpo. Por otro lado, se puede también sustituir una determinada región de la base pentón (otra subunidad de la cápsida) por secuencias que tengan afinidad por un ligando diferente a las integrinas, su ligando natural.

1.2. Vectores no víricos

Se está estudiando diferentes sistemas para dirigir los liposomas hacia tipos celulares específicos. El acoplamiento de anticuerpos a los liposomas *(inmunoliposomas)* puede determinar especificidades diferentes dependiendo del anticuerpo incorporado. Así, se ha observado que acoplando a liposomas un anticuerpo contra células de glioma se puede incrementar hasta siete veces la eficiencia de transferencia génica a dichas células en cultivo. Se pueden conjugar también a liposomas otros ligandos, como factores de crecimiento, hormonas, glucoproteínas víricas de superficie, etcétera.

Asimismo, se está investigando la incorporación de especificidad a diferentes polímeros catiónicos. Inicialmente se estudió la polilisina unida covalentemente a determinados ligandos. En la actualidad se han iniciado ensayos análogos de conjugación de polietilenimina a ligandos como galactosa, transferrina y anticuerpos anti-CD3, debido a que los *polímeros* que utilizan dicho policatión muestran una mayor facilidad de escape endosómico.

Sin embargo, además de los atributos de una capacidad de unión específica, facilidad de internalización y protección frente a degradación, los vectores no víricos deberían tener la capacidad de transportar eficientemente el material genético intacto hasta el núcleo. Muy recientemente se ha indicado la utilización de señales de localización nuclear para dicho propósito. Por ejemplo, se ha realizado un acoplamiento covalente del péptido señal de localización nuclear al material genético, o por vía indirecta acoplándolo a un ácido nucleico peptídico (PNA) complementario a la secuencia a transportar. Los productos resultantes se complejaron con liposomas o polietilenimina. Ello mejoró tanto la incorporación nuclear de los oligonucleótidos como la eficiencia de transfección de los plásmidos transportados.

2. Transferencia génica modulada

Otra forma de conseguir que los vectores actuales de terapia génica adquieran especificidad es limitar, a nivel transcripcional, la expresión del gen terapéutico a determinados tejidos diana.

Una expresión génica regulada correctamente puede incluir, además de la secuencia promotora, elementos distantes situados en posición 5' o 3' de la región codificadora. Dichos elementos, que ya se han identificado para varios genes, actúan junto con el promotor y permiten la expresión específica en un determinado tejido a niveles adecuados, independientemente del sitio de integración del transgén. Sin embargo, la utilización de dichos módulos transcripcionales para terapia génica *in vivo* resultaría problemática debido a su considerable tamaño, por lo que en la actualidad su uso está restringido para estrategias *ex vivo*.

Cuando un déficit monogénico produce una enfermedad que se manifiesta en más de un tejido, la estrategia más utilizada para limitar adecuadamente la expresión del ADN complementario terapéutico radica en el uso de los propios elementos celulares de promotor/aumentador que presenta el gen defectuoso. Dichos elementos se activan solamente si existen factores de transcripción nucleares específicos del tejido o tejidos diana. Además, el uso de promotores celulares, al contrario que los víricos, reduce la probabilidad de que se produzca una pérdida de expresión del ADN complementario debido a inactivación de las secuencias por metilación u otros mecanismos epigenéticos. Por lo tanto, con los promotores celulares se puede obtener expresión a largo plazo, restringida a determinados tejidos. Por ejemplo, se ha utilizado el promotor de la creatincinasa en un plásmido junto con el ADN complementario de a distrofina, para restringir la expresión de este gen a músculo esquelético y cardíaco. Además, en ratones *mdx* (modelo murino para la distrofia muscular de Duchenne), transgénicos para dicho plásmido, se observó la corrección de los síntomas distróficos.

Para controlar a voluntad la actividad del gen terapéutico transferido tanto a nivel espacial como temporal, se ha introducido la utilización de fármacos o ligandos pequeños cuya administración o eliminación pueda modificar la expresión génica. Un ejemplo de este tipo de sistemas es el formado a partir de un activador transcripcional híbrido, que comprende el dominio de unión de ADN GAL4 de levadura fusionado al dominio activador VP16 del VHS y a un dominio de unión mutante del receptor de progesterona. Dicho sistema muestra elevada afinidad por RU486, un

antagonista de la progesterona. Se ha demostrado que la capacidad de activación transcripcional de la proteína híbrida GAL4-VP16 en vectores que contengan el correspondiente promotor inducible es reversible y depende de la presencia de RU486 a concentraciones inferiores a las necesarias para inhibir la acción de la progesterona *in vivo*.

3. Cromosomas mamíferos artificiales

El desarrollo de elementos extracromosómicos estables y con capacidad de replicación es un área de investigación con considerable potencial en el futuro. Los cromosomas mamíferos artificiales (MAC) que contienen como elementos funcionales esenciales el centrómero (secuencia central de los cromosomas, que forma una estructura para unirse a los microtúbulos en el proceso de división celular), los telómeros (secuencias finales de los cromosomas) y el origen de replicación pueden transformarse en vectores de interés. Sin embargo, hasta el momento solamente se han caracterizado con detalle los telómeros mamíferos y no se avanzará en este campo hasta que los centrómeros y los orígenes de replicación se caractericen y puedan manipularse.

4. Vectores híbridos

Con el fin de superar las limitaciones de los actuales vectores de terapia génica se ha ideado otra estrategia que intenta combinar las mejores características de los vectores tradicionales mediante la creación de nuevos vectores híbridos.

Por una parte, se están desarrollando vectores víricos híbridos como los adenovirus-retrovirus quiméricos, que intentan aunar tanto la eficiencia de transducción *in vivo* (atributo de los adenovirus), como la expresión a largo plazo de los transgenes introducidos (capacidad de integración de los retrovirus). La actuación de este vector híbrido está basada en la conversión de las propias células diana en células productoras de retrovirus de manera transitoria, mediante su transducción con vectores adenovíricos que transfieran tanto las funciones de empaquetamiento de los retrovirus como el propio vector retrovírico conteniendo el transgén de interés.

De forma similar, se ha demostrado en estudios *in vitro* que vectores quiméricos resultantes de la combinación entre el adenovirus y el virus adenoasociado tienen capacidad de transducción y de integración en el genoma de las células diana.

Por otra parte, se están ensayando también vectores no víricos híbridos como los llamados HVJ-liposomas, que combinan los liposomas con proteínas de fusión derivadas del virus Sendai.

Se ha observado que la transferencia génica *in vivo* utilizando dicho sistema puede ser periódica debido a que presenta una inmunogenicidad y citotoxicidad mucho más reducidas que los vectores víricos. Además, acoplando el sistema de replicación del virus de Epstein-Barr a los HVJ-liposomas la expresión transgénica puede prolongarse tanto *in vitro* como *in vivo*. En modelos animales, dicho sistema se ha mostrado muy prometedor para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y del cáncer.

5. Reparación génica dirigida

La «cirugía» genética, basada en la corrección específica de mutaciones a nivel genómico, es la última novedad estratégica de medicina molecular que está suscitando un gran interés por su enorme potencial terapéutico. A diferencia de los métodos de terapia génica tradicionales, que intentan reemplazar al gen no funcional o añadir una copia funcional de éste, la reparación génica dirigida trata de reparar *in situ*, a nivel cromosómico, la secuencia alterada causante de enfermedad. Ello conllevaría una reversión permanente y definitiva del fenotipo de la enfermedad tratada en las células reparadas, y el gen reparado recuperaría los patrones de expresión correspondientes a tejidos o individuos sanos.

Dicha tecnología se basa en la inducción del propio mecanismo endógeno de reparación de ADN que presentan todas las células, para corregir mutaciones en el genoma de individuos con enfermedades hereditarias graves como la fibrosis quística. En los últimos años se ha demostrado en modelos celulares experimentales que la reparación dirigida de mutaciones en diversos genes es factible, aunque las eficiencias de corrección son aún muy bajas para pensar en una potencial aplicación clínica. Sin embargo, se está trabajando activamente en muchos laboratorios a nivel mundial para solventar las limitaciones inherentes al uso de los ácidos nucleicos como agentes inductores del proceso de reparación génica. Por un lado, se necesita optimizar la incorporación celular, la estabilidad y la accesibilidad de dichas moléculas inductoras a la región del ADN dañado. Por otro lado, se están desarrollando mejores sistemas de detección y análisis de la corrección génica. Finalmente, falta un conocimiento detallado del mecanismo de actuación del proceso de reparación génica dirigida a nivel molecular. Así, los estudios actuales se dirigen a comprender en profundidad los mecanismos específicos implicados, a idear estrategias para incrementar la actividad reparadora, como la utilización de nucleasas quiméricas (*zinc-finger nucleases* [ZFN], diseñadas para cortar selectiva y eficientemente cualquier región del ADN genómico e incrementar así localmente el mecanismo endógeno de recombinación homóloga), y a entender su regulación. Cuando se alcancen niveles de corrección génica terapéuticos y se demuestre su eficacia reparadora en modelos animales de enfermedades quedarán aún pendientes estudios dirigidos a evaluar los potenciales efectos secundarios y toxicidad de este novedoso tratamiento.

En definitiva, cuando esté completamente desarrollada, la reparación génica dirigida puede resultar una estrategia de terapia génica ideal para enfermedades hereditarias.

II. ESTUDIOS DE TRANSFERENCIA GÉNICA. ENSAYOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

1. Estudios de «marcaje»

El «marcaje» genético de células hemopoyéticas no produce un beneficio inmediato a los pacientes, pero la información obtenida de dichos estudios ayuda a mejorar los resultados de terapias que emplean el trasplante de precursores hemopoyéticos (HSC) con el fin de erradicar tumores. También ayuda a conocer con mayor profundidad la biología de los HSC y a mejorar la eficiencia de la transferencia y expresión génicas.

1.1. «Marcaje» de linfocitos infiltradores de tumores

El «marcaje» de linfocitos aislados de tumores sólidos (TIL) fue el primer experimento de transferencia génica a seres humanos aprobado en Estados Unidos en 1989. En dicho experimento se marcaron *ex vivo* TIL aislados de pacientes con cáncer en estadios avanzados mediante transducción con un vector retrovírico que contenía el gen de la resistencia a la neomicina *(neo)* como marcador selectivo y se reinfundieron al paciente. Los resultados obtenidos demostraron que las células manipuladas podían ser devueltas al paciente sin ningún riesgo y posteriormente se podían detectar *in vivo*.

1.2. «Marcaje» de células hemopoyéticas

Para diferentes enfermedades malignas, la recuperación de precursores hemopoyéticos puede mejorar la esperanza de vida de los pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia. Sin embargo, la recidiva es la causa principal por la cual dicho tratamiento suele ser ineficaz. La posibilidad de que las células reinfundidas al paciente pudieran contribuir a la recidiva condujo a una evaluación exhaustiva de las técnicas utilizadas para «limpiar» la médula ósea con el fin de eliminar las células malignas. Ello se realizó marcando la médula ósea recogida del paciente y analizando posteriormente la presencia del gen marcador en células malignas cuando se producía la recidiva.

Dichos estudios empezaron en 1991 e incluían a pacientes con leucemia mieloide aguda y con neuroblastoma. La médula ósea de dichos pacientes se transdujo *ex vivo* con vectores retrovíricos análogos a los empleados en el estudio de marcaje de TIL. Los datos recogidos demostraron que la médula ósea obtenida después de los tratamientos de «limpieza» puede contener aún células tumorales residuales que contribuyen a la recidiva de la enfermedad.

En el momento actual existe mayor interés en los estudios de «marcaje» con retrovirus para analizar la eficiencia de transducción de las células hemopoyéticas precursoras antes de utilizarlas para trasplante. Estudios en la población infantil han demostrado que el gen marcador *neo* se detecta en el 2-15% de las células precursoras después del trasplante autólogo de médula ósea y se expresa durante más de 3 años en la población hemopoyética descendiente. Dichos experimentos de «marcaje» permitirán valorar el efecto de la administración de factores de crecimiento sobre la capacidad de colonización de las células hemopoyéticas precursoras a corto y largo plazo, y sobre su transducibilidad. Asimismo, servirán para identificar fenotípicamente a dichas células con el fin de estudiar con mayor profundidad su biología.

2. Estudios terapéuticos

2.1. Enfermedades genéticas clásicas

De la multitud de enfermedades genéticas que se han descrito para las cuales no se dispone en la actualidad de tratamientos satisfactorios, unas pocas han sido seleccionadas para ensayos clínicos de terapia génica. Entre ellas se encuentran enfermedades que afectan a células hemopoyéticas, como las inmunodeficiencias, enfermedades de depósito lisosómico, como la enfermedad de Gaucher; enfermedades que afectan al hígado, como la hipercolesterolemia familiar, y enfermedades que afectan al pulmón, como la fibrosis quística (tabla 73-3).

a) Inmunodeficiencias

La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) es una enfermedad genética poco frecuente en la que los niños afectados carecen de esta enzima necesaria para la función normal de su sistema inmunitario.

En septiembre de 1990, una niña de 4 años que presentaba deficiencia de ADA recibió una infusión de sus propios linfocitos T que habían sido manipulados *ex vivo* para introducirles una copia normal del gen de la ADA. Se escogió esta deficiencia de ADA como la primera enfermedad susceptible para terapia génica por varias razones: *a)* el gen había sido clonado y su correspondiente ADN complementario era del tamaño adecuado para insertarse fácilmente en un vector retrovírico; *b)* estudios previos de trasplante de médula ósea sugerían que sólo era necesario corregir los linfocitos T para curar la enfermedad; *c)* la cantidad de enzima necesaria para mantener la función del sistema inmunológico en determinados casos puede ser el 5-10% del nivel normal, y *d)* las células T corregidas tienen una ventaja selectiva sobre las células deficientes en ADA.

A partir de dicho protocolo se demostró que los linfocitos de un paciente con inmunodeficiencia se podían aislar, podían crecer en el laboratorio, manipularse genéticamente y ser devueltos al propio paciente (fig. 73-4).

Casi una década después del primer ensayo clínico de terapia génica para la deficiencia de ADA, a partir de otra inmunodeficiencia de tipo linfoide, llamada inmunodeficiencia grave combinada ligada al cromosoma X (XSCID) cuyo defecto genético se origina a partir de mutaciones en el gen que codifica para la cadena γ de receptores de citocinas, se ha logrado el primer éxito rotundo de terapia génica *ex vivo* utilizando un vector retrovírico. Dicho tratamiento consiguió reconstituir el sistema inmunitario de varios niños que presentaban XSCID sin administrarles simultáneamente ningún tratamiento convencional, como se había venido realizando en los ensayos de terapia génica con pacientes con deficiencia de ADA. Mejoras técnicas, tanto en los métodos de transducción dirigidos a las células hemopoyéticas precursoras como en el vector retrovírico utilizado, junto con la importante ventaja selectiva que adquieren las células transducidas corregidas, han propiciado el éxito de la terapia génica aplicada a la XSCID.

Se ha logrado también la primera corrección de una inmunodeficiencia de tipo mieloide, la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, mediante terapia génica. Los dos pacientes adultos que recibieron células hemopoyéticas transducidas *ex vivo* con un vector retrovírico conteniendo el gen *gp91(phox),* experimentaron una notable me-

Tabla 73-3. Enfermedades con protocolos aprobados para ensayos clínicos de terapia génica

Enfermedad	Gen o secuencia transferida	Órgano o células diana	Vectores
Enfermedades hereditarias			
Anemia de Fanconi	Gen de complementación del grupo C	Células precursoras hemopoyéticas	Retrovíricos
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Células precursoras hemopoyéticas	Retrovíricos
Enfermedad granulomatosa crónica	$p47^{PHOX}$ (oxidasa)	Células mieloides	Retrovíricos
Enfisema familiar	α_1-antitripsina	Vías respiratorias	Liposomas
Fibrosis quística	CFTR	Vías respiratorias	Basados en el virus adenoasociado, adenovíricos y liposomas
Hemofilia B	Factor IX	Células musculares	Basados en el virus adenoasociado
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	Hepatocitos	Retrovíricos
Inmunodeficiencias	Adenosina desaminasa, cadena γ del receptor de interleukina-2	Linfocitos y células precursoras hemopoyéticas	Retrovíricos
Síndrome de Hunter	Iduronato-2-sulfatasa	Linfocitos	Retrovíricos
Enfermedades adquiridas			
Artritis reumatoidea	Antagonista del receptor de IL-1	Células sinoviales	
Cáncer	Genes supresores de tumores	Carcinomas de hígado, pulmón, etc.	Retrovíricos
	VHS-timidina quinasa/ganciclovir	Tumores cerebrales y de ovarios	Retrovíricos y adenovíricos
	ARN antisentido contra c-*fos*- y c-*myc*	Cáncer de mama	Retrovíricos y adenovíricos
	Gen *MDR1*	Células hemopoyéticas	Retrovíricos
	Factor de necrosis tumoral	Linfocitos infiltradores de tumores	Retrovíricos
	Cofactor B7	Melanoma	Retrovíricos
	HLA-B7	Melanoma (HLA-B7 negativo)	Retrovíricos
	Citocinas	Tumores de pulmón, próstata, colon, etc.	Liposomas
	Interferón γ	Melanoma maligno	Retrovíricos y liposomas
	—	Tumores de cabeza y cuello, colon, ovario, páncreas, próstata, etc.	Liposomas
			Virus oncolíticos
Enfermedad de las arterias periféricas	Factor de angiogénesis tumoral	Células endoteliales	
			Plásmidos (ADN purificado)
Virus del sida	Ribozimas y sondas antisentido contra el virus del sida	Linfocitos	
			Retrovíricos

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; CFTR: proteína reguladora transmembrana de conductancia de la fibrosis quística; VHS: virus del herpes simple.

joría clínica debida a la recuperación funcional de sus fagocitos manipulados genéticamente.

Sin embargo, quedan aún por resolver cuestiones críticas de seguridad y eficacia, como la necesidad de desarrollar estrategias para reducir el riesgo de efectos secundarios graves debidos a mutagénesis por inserción del provirus en el genoma de las células hemopoyéticas, y la persistencia de la expresión del transgén y de las células progenitoras transducidas, para poder regenerar completamente y a largo plazo el repertorio de un sistema inmunitario normal.

b) Enfermedad de Gaucher

Está causada por una deficiencia de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa, que hidroliza glucosilceramida en ceramida y glucosa. La acumulación de dicho glucolípido se produce principalmente en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, lo cual produce esplenomegalia, lesiones dolorosas en los huesos y en determinados casos lesiones neurológicas. Esporádicamente se ha utilizado con éxito el trasplante alogénico de médula ósea como modalidad terapéutica. Al igual que para la deficiencia de ADA, conocer la secuencia de ADN complementario (ADNc) del gen que codifica para la glucocerebrosidasa y el hecho de que el principal tipo celular afectado derive del sistema hemopoyético, ha llevado a proponer a la terapia génica *ex vivo* utilizando vectores retrovíricos como tratamiento alternativo. En este caso, las células diana son también las células hemopoyéticas precursoras con capacidad de producir macrófagos corregidos en el paciente. Hasta el momento se han realizado tres ensayos clínicos de terapia génica en un total de 10 pacientes, utilizando vectores retrovíricos. Sin embargo, aunque en algunos casos se observó un incremento en los niveles de enzima e incluso en los parámetros clínicos de la enfermedad, dicha mejora fue transitoria. Más recientemente se ha descrito en ensayos preclínicos una prometedora y original estrategia de terapia génica basada en la administración oral de ADNc del gen que codifica para la glucocere-

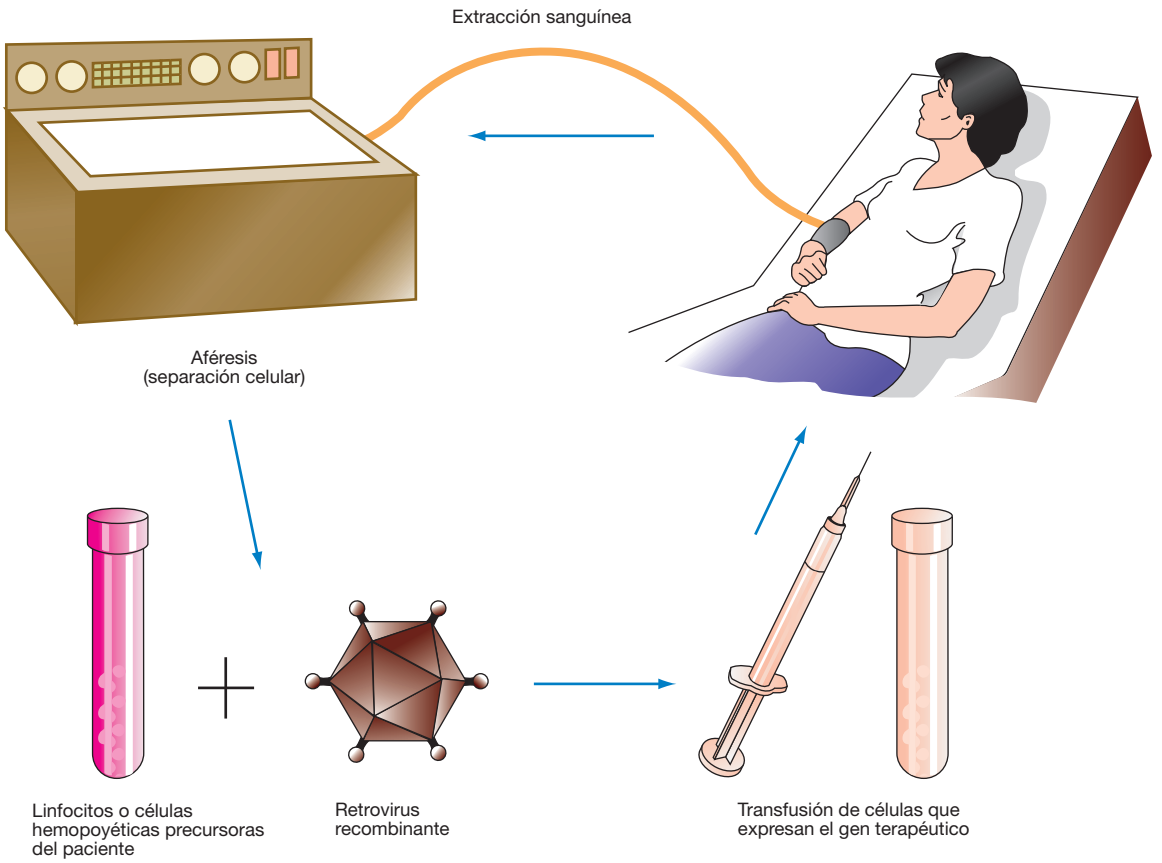


Figura 73-4. Terapia génica *ex vivo* para el tratamiento de enfermedades que afectan células hemopoyéticas. Las células hemopoyéticas se extraen a partir de sangre o médula ósea del paciente. Después de ser sometidas a un proceso de purificación para enriquecer a la población de interés, las células resultantes se tratan con retrovirus recombinantes que contienen el gen terapéutico. Finalmente, las células corregidas se reintroducen al paciente mediante transfusión sanguínea.

brosidasa utilizando micropartículas sintetizadas a partir de la pared de levaduras como vector. Dichas partículas están específicamente dirigidas a los macrófagos. Esta tecnología podría resultar muy eficaz en la mejora de las complicaciones esqueléticas e incluso neurológicas de los pacientes que padecen la enfermedad de Gaucher.

c) Hipercolesterolemia

En la hipercolesterolemia familiar hay un defecto en una de las proteínas principales implicadas en el metabolismo del colesterol, el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) (v. cap. 55). El principal órgano responsable de la síntesis del receptor de LDL es el hígado. Los individuos afectados por dicha enfermedad genética tienen concentraciones extremadamente elevadas de colesterol, lo cual predispone a enfermedades cardiovasculares prematuras.

Para tratar a individuos con esta deficiencia se inició un programa de terapia génica *ex vivo* en que se realizaba una lobectomía hepática a los pacientes. El lóbulo extraído se procesaba con colagenasa para obtener los hepatocitos deficientes, que se transducían mediante un vector retrovírico conteniendo el gen que codifica para el receptor de LDL. Finalmente, los hepatocitos transducidos se devolvían al paciente mediante inyección en el bazo y/o la vena porta. Los hepatocitos corregidos tenían la capacidad de eliminar el colesterol de la sangre, lo cual ayudaría a prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular. Este procedimiento había sido realizado previamente con éxito en un modelo animal de la enfermedad, el conejo hiperlipidémico Watanabe, aunque los correspondientes ensayos clínicos mostraron reducciones mínimas en las concentraciones de colesterol de los pacientes en tratamiento. Estudios aún en fase experimental están evaluando la eficiencia de otros sistemas de transferencia, como la terapia génica *in vivo* mediante retrovirus, lentivirus, virus adenoasociados, o adenovirus recombinantes.

d) Fibrosis quística

Siendo la enfermedad genética más común entre la población de raza blanca, la fibrosis quística se caracteriza por un defecto en la estimulación de la secreción de cloruros en el epitelio pulmonar debido a la alteración de una proteína reguladora de la conductancia en las membranas de la células epiteliales (CFTR) (v. cap. 42). Esto provoca infecciones pulmonares frecuentes, que pueden llegar a ser mortales.

Para el tratamiento de esta enfermedad se ha considerado principalmente la terapia génica *in vivo*. Se ha demostrado la capacidad de los vectores adenovíricos y de los vectores basados en el virus adenoasociado para introducir genes en el epitelio pulmonar de modelos animales y ello ha promovido el inicio de ensayos clínicos para pacientes con fibrosis quística. Asimismo, se han iniciado ensayos clínicos utilizando transferencia génica mediada por liposomas. Sin embargo, ambos tipos de vectores presentan una transferencia génica limitada y una expresión génica transitoria en el epitelio respiratorio, por lo que será importante evaluar las consecuencias de su uso repetido. Recientemente se ha indicado el potencial de los lentivirus y de policationes como la polietilenimina (PEI) como vectores alternativos.

2.2. Enfermedades de coagulación y otras enfermedades que implican la circulación sanguínea

En estudios preclínicos se ha estudiado el desarrollo de métodos para aportar productos génicos a la circulación sanguínea. Se han realizado diversos estudios de transducción de tejidos primarios, como queratinocitos, mioblastos y fibroblastos. Algunos de estos experimentos han indicado que es posible la expresión génica a largo plazo *in vivo* después de trasplantar las células transducidas *ex vivo*.

En el caso de los queratinocitos, se han utilizado satisfactoriamente vectores retrovíricos y métodos de trasplante establecidos, aunque ningún producto génico expresado por dichos vectores se secretó a la circulación durante largo tiempo.

Experimentos con mioblastos y fibroblastos han demostrado expresión génica prolongada después de su trasplante. Para el tratamiento de la hemofilia B, después de inyectar por vía intramuscular mioblastos primarios transducidos con el gen que codifica al factor de coagulación IX humano, dicha proteína fue sintetizada eficientemente y excretada a la circulación durante más de 6 meses. En cuanto a los fibroblastos, se ha conseguido la expresión de β-glucuronidasa durante más de 5 meses y la corrección del defecto de acumulación lisosómica en ratones deficientes en dicha enzima. Sin embargo, en ambos estudios se tuvo que utilizar vectores que contenían promotores no víricos, ya que las regiones promotoras víricas (LTR) resultaron inactivas.

Recientemente se ha completado con excelentes resultados otro ensayo clínico de terapia génica en el que se ha tratado a varios pacientes con hemofilia B con un vector AAV, conteniendo el gen que codifica para el factor de coagulación IX humano, inyectado por vía intramuscular. Los resultados obtenidos han indicado que el factor IX se pudo detectar en el suero de los pacientes y éstos experimentaron incluso alguna mejoría, a pesar de los bajos niveles de proteína recombinante producida debido a las reducidas concentraciones de vector AAV inyectadas en dicho protocolo de fase I.

2.3. Enfermedades multifactoriales

La terapia génica se está también abriendo camino en la prevención y tratamiento de enfermedades multifactoriales, entre las que destacan la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Se ha demostrado recientemente que las complejas células pancreáticas β, productoras de insulina, pueden ser modificadas genéticamente mediante vectores adenovíricos y basados en los virus adenoasociados para el tratamiento de las diferentes manifestaciones de la diabetes. Se están ensayando una gran variedad de genes con el fin de restaurar la producción de insulina, de dirigir la diferenciación de células progenitoras productoras de insulina, y de conferir inmunosupresión específica de antígeno y de tejido. De manera alternativa, se están analizando otras estrategias como la utilización del hígado para la producción de insulina, previa administración del gen correspondiente mediante un vector retrovírico, o la secreción de proinsulina a partir de fibroblastos transfectados y encapsulados.

Entre las enfermedades cardiovasculares, se han realizado con éxito estudios preclínicos de terapia génica para la prevención de la reestenosis (cierre del vaso sanguíneo), que afecta a cerca del 30% de pacientes con aterosclerosis de arterias coronarias. Ello ocurre como consecuencia de los tratamientos de angioplastia con balón, lo cual da lugar a una hiperplasia de músculo liso. La transferencia de genes que limitan la proliferación de la íntima arterial mediante un bloqueo del ciclo celular (p. ej., secuencias que interaccionan con el factor de transcripción E2F) mediante vectores adenovíricos ha dado resultados muy prometedores.

2.4. Neuropatías

Es muy probable que pronto se establezcan terapias génicas para varias enfermedades y lesiones del SNC. Entre los estudios actuales de terapia génica para corregir neuropatías destacan los trasplantes de células manipuladas *ex vivo*.

En un futuro próximo, los injertos de neuronas o células gliales modificadas genéticamente para sintetizar y secretar factores tróficos o trópicos, o para reproducir componentes de vías neurotransmisoras, podrán mejorar disfunciones neuronales, incluso en caso de que se desconozcan las causas genéticas. Las enfermedades monogénicas como la de Huntington, y las encefalopatías degenerativas adquiridas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.) son claras candidatas a este tipo de terapia génica.

Sin embargo, uno de los objetivos principales en el desarrollo de terapias génicas para neuropatías es la administración directa, *in vivo*, del material genético a las células del SNC. Existen dos obstáculos propios del cerebro que dificultan la transferencia génica: la barrera hematoencefálica y el hecho de que la mayoría de las células diana, por tratarse de neuronas posmitóticas, no puedan ser transducidas por vectores retrovíricos. Por tanto, se están analizando vías alternativas, como la inyección estereotáctica, y otros sistemas víri-

cos que sean eficientes y capaces de transducir células quiescentes, como los vectores basados en el virus del herpes, vectores adenovíricos y vectores basados en el virus adenoasociado. Recientemente se han utilizado vectores lentivíricos para transducir e integrar el transgén de manera eficiente y estable en neuronas del SNC con el fin de corregir desórdenes hereditarios como la leucodistrofia metacromática y la mucopolisacaridosis de tipo VII en modelos murinos para dichas enfermedades.

2.5. Enfermedades infecciosas: el sida como modelo

En la actualidad se están explorando dos estrategias diferentes para el tratamiento de enfermedades infecciosas, aunque ambas emplean células manipuladas genéticamente. La primera, denominada inmunización intracelular, está enfocada a conferir resistencia a la replicación vírica y a limitar la propagación del virus en el individuo infectado. La segunda estrategia es inmunológica, encaminada a aumentar la inmunidad antivírica utilizando células modificadas genéticamente para expresar proteínas víricas con el fin de provocar una respuesta celular inmunitaria, antivírica.

Un candidato obvio para tratamiento mediante inmunización intracelular es el sida. Puesto que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el agente etiológico causante del sida, infecta células hemopoyéticas, la inserción de genes de resistencia a VIH en dichas células podría reducir o incluso eliminar la propagación del virus en el organismo. Los genes de resistencia específicos para VIH tendrían que satisfacer tres criterios: *a)* tendrían que ser efectivos; *b)* tendrían que carecer de toxicidad, y *c)* su función no debería afectarse por variaciones (p. ej., mutaciones) en el VIH.

Se ha propuesto un gran número de estrategias para disminuir la replicación del VIH utilizando inhibidores que actúan sobre el ARN o inhibidores proteicos. Actualmente, dichos genes de resistencia se evalúan por su capacidad para inhibir la replicación del VIH cuando se transducen de manera estable a líneas de linfocitos T humanos (CEM, Jurkat, etc.). Los inhibidores de ARN son menos inmunogénicos, se pueden expresar a niveles más elevados y suelen ser más específicos. Los más utilizados son las sondas antisentido, los ribozimas y últimamente los siRNA. Otra aproximación para inhibir la replicación del VIH implica la expresión de proteínas VIH alteradas que tengan un fenotipo transdominante, como las formas mutantes de gag, rev, tat y env. Varios estudios han demostrado la eficiencia de una forma mutante de env al proteger células T de la replicación del VIH. Se ha descrito también la expresión intracelular de anticuerpos específicos para la envuelta del VIH.

Para la transferencia de los genes de resistencia vírica a células hemopoyéticas se emplean los vectores retrovíricos, aunque su eficiencia aún es baja en dichas células y además se requiere división celular para su integración. Actualmente, se están analizando también otros sistemas de transferencia génica, como los vectores basados en el virus adenoasociado y recientemente vectores lentivíricos basados en el propio virus del sida.

El sistema inmunitario es un mecanismo de defensa extraordinario que limita la propagación de agentes infecciosos en el organismo. Las células T citotóxicas (CTL) son capaces de reconocer patógenos intracelulares y eliminar las células infectadas. Por lo tanto, dichas células serán particularmente efectivas en el control de enfermedades infecciosas que tienen una fase crónica, como el sida. Se ha iniciado también el desarrollo de estrategias para activar y aumentar respuestas de CTL al VIH utilizando vacunas generadas mediante ingeniería genética, que consisten en fibroblastos autólogos transducidos *ex vivo* con vectores retrovíricos que expresan proteínas del VIH, como env o gag.

2.6. Cáncer

Durante los últimos años se han producido avances significativos en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer, lo cual ofrece nuevas oportunidades para su prevención y tratamiento. Existe hoy la posibilidad de emplear la terapia génica para destruir selectivamente las células tumorales y/o la angiogénesis de los tumores. La mayoría de los ensayos clínicos de terapia génica que han sido aprobados hasta la fecha están dirigidos al tratamiento del cáncer. Esto se debe a: *a)* la situación clínica «incurable» de gran número de pacientes; *b)* los recursos disponibles para la investigación del cáncer, y *c)* investigaciones en modelos animales sugieren que un mismo gen podría resultar útil para varios tipos de cáncer. Existen básicamente cinco categorías de terapia génica contra el cáncer, que pueden catalogarse dentro de la inmunoterapia o de la terapia génica correctiva (tabla 73-2). Sin embargo, puede que este tipo de terapia deba combinarse con la radioterapia o la quimioterapia tradicionales para lograr la máxima efectividad clínica en pacientes con determinadas formas de cáncer.

a) Modificación de la respuesta inmunitaria antitumoral del paciente

Las llamadas vacunas antitumorales se basan en la administración de antígenos tumorales específicos, de baja inmunogenicidad, junto con adyuvantes con el fin de inducir, restaurar o incrementar las respuestas inmunológicas antitumorales contra células tumorales metastásicas o residuales. La segunda generación de vacunas antitumorales emplea células tumorales modificadas genéticamente, células presentadoras de antígeno (células dendríticas) o antígenos tumorales recombinantes. Las células tumorales se modifican con genes que codifican para moléculas coestimuladoras como las B7 (capaces de estimular las células T citotóxicas para reconocer y eliminar las células tumorales), con genes que codifican para proteínas de histocompatibilidad y con genes que codifican para diferentes citocinas (fig. 73-5). Las células dendríticas se modifican con genes que codifican para antígenos tumorales específicos con el fin de activar tanto las células T citotóxicas como las células T inductoras. Estas nuevas vacunas están produciendo respuestas inmunológicas específicas con toxicidad mínima en ensayos clínicos de fase I/II. Nuevos avances en los métodos de transferencia génica, inmunología antitumoral y en la monitorización de respuestas antitumorales

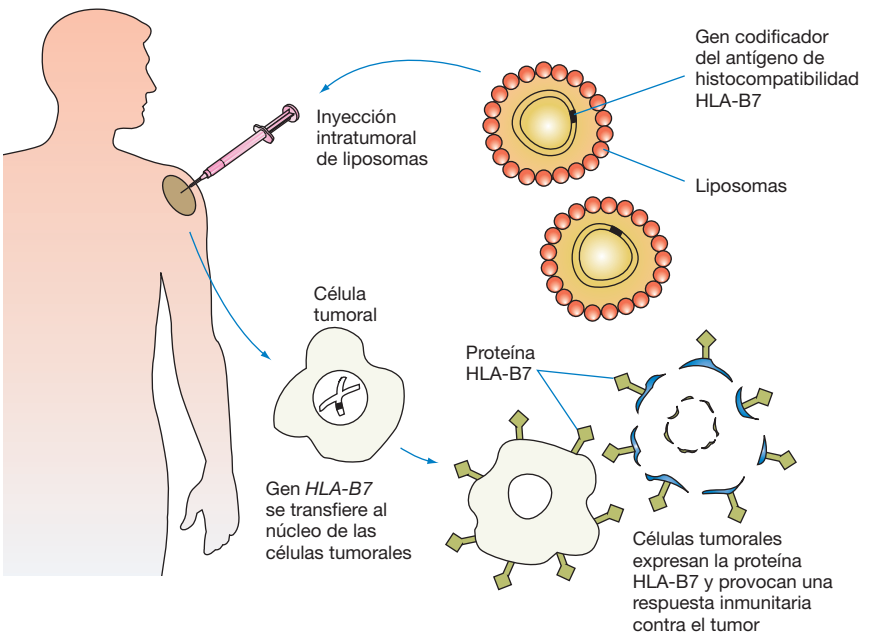


Figura 73-5. Terapia génica *in vivo* para el tratamiento de melanoma. En dicho procedimiento, un vector de expresión que contiene el gen del antígeno de histocompatibilidad HLA-B7 se mezcla con lípidos formando liposomas. Los liposomas se inyectan directamente a las células tumorales para que expresen la proteína HLA-B7 en su superficie celular, la cual es reconocida por el sistema inmunitario del paciente como extraña. Ello deberá provocar una respuesta inmunológica potente para destruir las células tumorales y producir una recidiva del melanoma.

específicas permitirán la introducción de las vacunas antitumorales en la práctica clínica, especialmente para el tratamiento de tumores resistentes a la terapia sistémica, como el melanoma o el carcinoma de células renales.

b) Modificación de la médula ósea para quimioprotección

Esta categoría implica la modificación de la médula ósea del paciente para protegerla de los tratamientos de quimioterapia. Estos protocolos se basan en la transducción y sobreexpresión de genes como el que codifica para la dihidrofolato reductasa (DHFR), o el gen de la resistencia a múltiples fármacos *(MDR1),* en médula ósea, lo cual permite incrementar su tolerancia a antifolatos como el metotrexato (MTX) y el trimetrexato (TMTX) en el primer caso, o a antraciclinas, alcaloides *vinca,* taxanos y otros fármacos derivados de productos naturales con actividad antitumoral en el segundo caso. La posibilidad de utilizar dosis más elevadas de taxol en pacientes de cáncer de mama y de ovario con la médula ósea quimioprotegida por la anterior estrategia puede mejorar las respuestas a dicho tratamiento quimioterapéutico.

c) Manipulación de oncogenes, antioncogenes y otras moléculas implicadas en la proliferación y muerte celular

El primer ensayo clínico que utilizó dicha estrategia se basó en la transferencia del gen supresor de tumores, p53, y en la administración de una sonda antisentido contra el oncogén K-*ras,* para tratar el cáncer de pulmón. Las dos secuencias se introdujeron en el tumor mediante vectores retrovíricos. La inserción del gen *p53* en las células malignas, que tenían el suyo propio inactivado, podría suprimir el fenotipo del tumor o provocar apoptosis (muerte celular). En dicho ensayo clínico, la tecnología antisentido dirigida contra K-*ras* se utilizó para inhibir la expresión de dicho oncogén.

Para ser efectiva, esta forma de terapia antitumoral necesita una elevada eficiencia de transferencia y expresión de las secuencias introducidas, por lo que en ensayos clínicos más recientes se han utilizado los vectores adenovíricos como vehículo para administración. Una cuestión importante a la que pueden responder estos ensayos clínicos es si las células tumorales alteradas genéticamente podrán adquirir resistencia a los genes introducidos. Muchos tumores que provienen de mutaciones múltiples en células somáticas tienen un alto grado de inestabilidad, que podría anular los efectos antitumorales del gen introducido al provocarle deleciones, reordenamientos, etcétera.

Actualmente se están analizando nuevos genes proapoptóticos, como el que codifica para la proteína vírica «apoptina», capaz de provocar apoptosis únicamente en células tumorales. Además, investigaciones recientes han identificado nuevas dianas como la telomerasa, cuya sobreexpresión provoca la inmortalización celular; factores angiogénicos, cuya síntesis tumoral favorece la metástasis, o cinasas dependientes de ciclinas (CDK), implicadas en la regulación del ciclo celular (v. cap. 59). La manipulación genética de estas moléculas puede derivar también en tratamientos más eficientes y efectivos para diversos tipos de cáncer.

De manera alternativa, se han iniciado ensayos clínicos para analizar la utilidad terapéutica de oligonucleótidos antisentido dirigidos contra la expresión de moléculas implicadas directa o indirectamente en la progresión tumoral, como BCL-2, proteincinasa C o cinasa RAF. Otra prometedora estrategia se basa en la utilización terapéutica de la RNAi, debido a su capacidad de silenciar específicamente la expresión de alelos mutados que codifican para oncogenes o genes supresores de tumores, sin afectar a sus correspondientes alelos salvajes. Además, se están ensayando con éxito en modelos animales estrategias antitumorales basadas en el empleo de siRNA, como la inactivación de genes reguladores de proliferación, angiogénesis y metástasis (VEGF, CXCR4, etc.).

d) Protocolos enzima/profármaco

La terapia génica enzima/profármaco ataca las células tumorales basándose en la incorporación preferencial, mediante vectores retrovíri-

ricos o adenovíricos, de genes suicidas que confieren sensibilidad a un determinado fármaco. Actualmente la mayoría de ensayos clínicos aprobados, entre los que se encuentra el tratamiento de tumores cerebrales *in vivo,* se basan en el sistema de la timidina cinasa del VHS (HS-tk) asociada al profármaco ganciclovir (GCV), antivírico estudiado en el capítulo 68.

La cinasa codificada por el gen HS-*tk* convierte al profármaco no tóxico GCV en una toxina metabólica que inhibe la polimerasa de ADN e impide la proliferación celular (la timidina cinasa humana tiene una afinidad muy baja por el GCV y, por tanto, no provoca toxicidad). Las células tumorales que han incorporado dicho gen mueren después de ser tratadas con GCV.

Una ventaja importante de dicho sistema es que no todas las células tumorales necesitan contener el gen HS-*tk* para lograr la destrucción del tumor. Las células tumorales que no contienen el gen terapéutico mueren también durante el tratamiento con GCV debido a la presencia de alguna célula transducida que sí lo contiene. Dicho fenómeno se ha denominado *efecto adyacente* y estudios recientes lo han atribuido a la comunicación intercelular que se produce a través de uniones *gap,* lo cual permite la difusión de los productos metabólicos citotóxicos.

Análogamente a otros tratamientos para terapia génica del cáncer, es probable que aparezcan mecanismos de resistencia a la combinación enzima/profármaco. Por tanto, para que dicho tratamiento sea totalmente efectivo, será necesario emplear varios genes suicidas, o combinaciones de genes suicidas y genes inmunomoduladores. En la actualidad se están desarrollando otros sistemas enzima/profármaco como el de la citosina desaminasa/5-fluorocitosina.

La selectividad tumoral de los vectores utilizados es especialmente importante en los protocolos enzima/profármaco. Por tanto, se está analizando la utilidad de promotores pertenecientes a genes regulados específicamente en diversos tipos tumorales y/o en diferentes condiciones fisiológicas (p. ej., hipoxia) para atacar preferentemente a las células cancerosas.

e) Administración de virus oncolíticos

La administración de virus oncolíticos, o viroterapia, es la alternativa más reciente entre las estrategias de terapia génica contra el cáncer. Los avances en virología y biología molecular de las últimas décadas han posibilitado, por un lado, la manipulación de los genomas víricos para atenuar su patogenicidad y, por otro, la modificación del ciclo de vida de algunos de ellos, de manera que su replicación se dé selectivamente en el tumor. En la actualidad, los virus oncolíticos más desarrollados son los adenovirus y los VHS-1, que contienen deleciones o inserciones en genes necesarios para su replicación en tejido normal o tumoral, o en genes de la cubierta vírica necesarios para la entrada del virus en las células diana. Los primeros ensayos clínicos utilizando dicha estrategia han demostrado eficacia y seguridad. Además, la capacidad antitumoral y la seguridad de los virus oncolíticos puede incrementarse mediante manipulación genética adicional, por ejemplo mediante la inserción de un gen que codifique para una citocina para inducir inmunidad antitumoral, o adicionando un gen suicida como el que codifica para la HS-tk.

III. ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA GÉNICA

1. Logros y fracasos en terapia

Probablemente, la conclusión más importante de los ensayos clínicos de terapia génica hasta el momento es que la transferencia génica a seres humanos es factible. La mayoría de estudios han demostrado que los genes pueden ser transferidos a individuos, tanto *ex vivo* como *in vivo,* y que todos los vectores utilizados han funcionado como se esperaba. Además, varios estudios han demostrado que genes terapéuticos transferidos a seres humanos tanto con vectores víricos como con vectores no víricos, pueden producir respuestas biológicas a partir del producto génico que generan. La mayoría de dichos estudios se han centrado en anomalías hereditarias monogénicas, donde el fenotipo biológico anormal podría corregirse si el producto génico normal se expresara de forma apropiada en el lugar adecuado.

La experiencia de los estudios de marcaje ha mostrado que la transferencia génica a seres humanos puede aportar conocimientos importantes de biología humana al hacer posible el seguimiento de células genéticamente marcadas en el individuo receptor. En este sentido, se ha observado que la contaminación de médula ósea autóloga con células tumorales es bastante común, por lo que estudios actuales se están centrando en mejorar los métodos de limpieza para eliminar totalmente dichas células malignas. Otros estudios terapéuticos apoyan el concepto biológico de que la corrección mínima de un genotipo puede tener consecuencias significativas en el fenotipo.

Finalmente, teniendo en cuenta el número total de individuos que ha sido sometido a ensayos de transferencia génica, han sido muy pocos los efectos adversos. Además, éstos principalmente han sido debidos a la dosis y a la forma de administración de los vectores, como la inducción de inflamación en el epitelio pulmonar debido a la administración de vectores adenovíricos.

Sin embargo, se produjo el primer caso extremo de fiasco en un ensayo clínico de terapia génica. Un paciente estadounidense llamado Jesse Gelsinger, que presentaba una enfermedad genética hereditaria denominada deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), falleció como consecuencia de la administración de un vector adenovírico supuestamente dirigido al hígado, que contenía una copia correcta del gen que codifica para la OTC. Aunque la causa de la muerte de Gelsinger no ha sido aún totalmente esclarecida, se está cuestionando la seguridad del vector adenovírico utilizado en el ensayo, cuya sobredosis pudo provocar la extraordinaria respuesta inmune que desarrolló el paciente, seguida de un colapso agudo del sistema respiratorio y de un fallo multisistémico inflamatorio que le provocó la muerte. Por otra parte, como se ha comentado en apartados anteriores, el hecho de que tres niños con XSCID desarrollaran leucemia linfoblástica en un ensayo clínico para corregir su inmunodeficiencia pone de relieve el riesgo de mutagénesis por inserción del provirus en el genoma cuando se utilizan vehículos retrovíricos o lentivíricos.

2. Dificultades actuales que limitan el éxito de la terapia génica

Algunos de los problemas surgidos en los ensayos de terapia génica son genéricos de dicha metodología, mientras que otros son específicos del vector de transferencia utilizado.

La mayoría de estudios de terapia o transferencia génica se han visto afectados por resultados inconsistentes, con variaciones inexplicables entre individuos. Por ejemplo, en los ensayos de fibrosis quística, vectores adenovíricos y complejos plásmido-liposoma pudieron transferir el gen CFTR al epitelio respiratorio, pero su expresión se produjo solamente en menos del 5% de las células diana y no se observó en todos los pacientes. Asimismo, en la mayoría de ensayos de marcaje de médula ósea realizados *ex vivo,* la transferencia génica se observó de manera intermitente.

También ha habido varios ejemplos en los cuales las predicciones basadas en estudios de transferencia génica utilizando modelos animales no se han traducido en estudios seguros y eficaces aplicados a seres humanos. Por ejemplo, en los estudios realizados con vacunas antitumorales para intentar generar una respuesta inmunitaria antitumoral específica, no ha habido prueba concluyente de regresión de los tumores, contrariamente a los resultados obtenidos en modelos animales.

Asimismo, existen problemas en la seguridad y en la producción de vectores que habría que resolver antes que se puedan iniciar ensayos clínicos a gran escala. Por ejemplo, se ha observado la generación de vectores retrovíricos y adenovíricos capaces de replicación cuando se producen los respectivos *stocks* para aplicarse clínicamente. Además, la producción de *stocks* de complejos plásmido-liposoma se ha visto afectada por falta de reproducibilidad, agregación y contaminación con endotoxinas.

Por lo tanto, la experiencia clínica acumulada hasta la fecha sugiere que todos los vectores utilizados para terapia génica necesitan mejoras, aunque cada uno en particular puede resultar relativamente adecuado para los tejidos a los cuales se ha dirigido. Las características que se han de mejorar en todos los vectores son: *a)* un incremento en la eficiencia de transferencia génica; *b)* un incremento en especificidad; *c)* la posibilidad de regulación de la expresión génica, y *d)* la posibilidad de producción de grandes *stocks* de vector puro. Son también obstáculos específicos del tipo de vector utilizado el riesgo de mutagénesis por inserción en vectores retrovíricos, la inmunidad e inflamación desarrolladas por los vectores adenovíricos, y la ineficiencia de translocación del transgén al núcleo por los vectores no víricos. No será posible encontrar el vector *ideal,* debido a la diversidad de aplicaciones humanas de transferencia génica; para cada una de ellas, el vector ideal tendrá que ser diferente. Finalmente, se está priorizando un estudio exhaustivo de los aspectos científicos básicos que sostienen esta forma de medicina molecular para acelerar su implantación.

3. Perspectivas futuras

Con el genoma humano recientemente secuenciado, se ha estimado la existencia de entre 25.000 y 30.000 genes que serán dianas o podrán incluirse en vectores de expresión para terapia génica. Por lo tanto, el futuro de dicha terapia innovadora es prometedor.

Sin embargo, en la actualidad se ensaya mayoritariamente la terapia génica *ex vivo*. Este procedimiento utiliza tecnologías muy especializadas y es demasiado caro para aplicarse rutinariamente en cualquier centro médico. Para que la terapia génica humana tenga un impacto real en el área de la salud, será necesario desarrollar vectores que puedan ser administrados con seguridad y eficacia directamente a los pacientes, tal y como se ha conseguido con los fármacos actuales. El diseño de nuevos vectores o la mejora de los actuales (víricos, sintéticos o una combinación de ambos) comportará la posibilidad de actuar sobre tipos celulares específicos, la inserción o el mantenimiento de la información genética en un lugar seguro dentro del núcleo celular y la regulación mediante estímulos fisiológicos.

Asimismo, el desarrollo de nuevas tecnologías, como la reparación de genes *in situ,* puede representar el avance definitivo para lograr un tratamiento efectivo de multitud de afecciones. Del mismo modo, la tecnología con RNAi puede beneficiarse de un avance definitivo.

En cuanto a los aspectos de biología celular, en la mayoría de los casos el objetivo de la terapia génica será corregir células diferenciadas, como las células epiteliales en pacientes con fibrosis quística o células linfoides en pacientes con inmunodeficiencia. Sin embargo, debido al rápido recambio que experimentan dichas células, ello tendrá que lograrse mediante una terapia continuada o intentando corregir las correspondientes células progenitoras. Por tanto, será necesario desarrollar aún más las tecnologías para identificar y aislar las células madre, para entender su desarrollo y diferenciación, y para conseguir una elevada eficiencia de transferencia génica a dichas células.

Junto con los métodos de diagnóstico, la terapia génica también podrá aplicarse para prevenir estados patológicos al suministrar genes protectores o corregir genes mutados antes que dichas enfermedades se manifiesten.

Nos encontramos en un período de implantación y experimentación clínica que incluye a más de 3.000 pacientes en todo el mundo, aunque todavía existen pocos resultados publicados. Conforme mejore la tecnología de la transferencia génica (hecho que se está produciendo con rapidez) y se entiendan mejor las características biológicas causantes de los procesos patológicos, será posible incorporar plenamente la terapia génica en la práctica clínica para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades humanas.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson WF. Human gene therapy. Nature. 1998;392:25-30.

Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nature Chem Biol. 2006;2:711-7.

Couture LA, Stinchcomb DT. Anti-gene therapy: the use of ribozymes to inhibit gene function. TIG. 1996;12:510-5.

De Semir D, Aran JM. Targeted gene repair: the ups and downs of a promising gene therapy approach. Curr Gene Ther. 2006;6:481-504.

Friedmann T. Gene therapy for neurological disorders. TIG. 1994;10:210-4.

Gilboa E, Smith C. Gene therapy for infectious diseases: the AIDS model. TIG. 1994;10:139-44.

Huber BE, Lazo JS, editors. Gene therapy for neoplastic diseases. Ann NY Acad Sci. 1994;716.
Human Genome Project Information - Gene therapy. Disponible en: www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml
Jolly D. Viral vector systems for gene therapy. Cancer Gene Ther. 1994; 1:51-64.
Kaneda Y, Saeki Y, Morishita R. Gene therapy using HVJ-liposomes: the best of both worlds? Mol Med Today. 1999;5:298-303.
Kay MA, Glorioso JC, Naldini L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. Nat Med. 2001;7:33-40.
Kim DH, Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference. Nat Rev Genet. 2007;8:173-84.
Kirn D, Martuza R, Zwiebel J. Replication-selective virotherapy for cancer: biological principles, risk management and future directions. Nat Med. 2001;7:781-7.
Ledley FD. Nonviral gene therapy: the promise of genes as pharmaceutical products. Hum Gene Ther. 1995;6:1129-44.
Li S, Huang L. Nonviral gene therapy: promises and challenges. Gene Ther. 2000;7:31-4.
Linden RM, Woo SLC. Avant-garde gene therapy. Nat Med. 1999;5:21-2.
Luo D, Saltzman WM. Synthetic DNA delivery systems. Nat Biotechnol. 2000;18:33-7.
Morsy MA, Caskey CT. Expanded-capacity adenoviral vectors: the helper-dependent vectors. Mol Med Today. 1999;5:18-24.
Nabel GJ. Development of optimized vectors for gene therapy. Proc Nat Acad Sci USA. 1999;96:324-6.
Nawrocki S, Mackiewicz A. Genetically modified tumour vaccines–where we are today. Cancer Treat Rev. 1999;25:29-46.
O'Connor TP, Cristal RG. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. Nat Rev Genet. 2006;7:261-76.
Reynolds PN, Feng M, Curiel DT. Chimeric viral vectors–the best of both worlds? Mol Med Today. 1999;5:25-31.
Scanlon KJ, Ohta Y, Ishida H, Kijima H, Ohkawa T, Kaminski A, et al. Oligonucleotide-mediated modulation of mammalian gene expression. FASEB J. 1995;9:1288-96.
Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations. Nat Rev. 2000; 1:91-9.
Templeton NS, Lasic DD, eds. Gene therapy: therapeutic mechanisms and strategies. Nueva York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
Verma IM, Somia N. Gene therapy–promises, problems and prospects. Nature. 1997;389:239-42.
Vile RG, Sunassee K, Díaz RM. Strategies for achieving multiple layers of selectivity in gene therapy. Molec Med Today. 1998;4:84-92.
Vile RG, Tuszynski A, Castleden S. Retroviral vectors. From laboratory tools to molecular medicines. Mol Biotechnol. 1996;5:139-58.
Willard HF. Human artificial chromosomes coming into focus. Nat Biotechnol. 1998;16:415-6.
Ye S, Cole-Strauss A, Frank B, Kmiec EB. Targeted gene correction: a new strategy for molecular medicine. Mol Med Today. 1998;4:431-7.

APÉNDICES
Correspondencia entre nombres genéricos de los fármacos comerciales y nombres de las especialidades farmacéuticas en España

OBSERVACIONES

1. Los presentes apéndices han sido preparados en forma de índices cruzados, con el fin de facilitar la identificación de los fármacos. En el apéndice A figura la correspondencia entre el nombre genérico y las especialidades farmacéuticas, mientras que en el apéndice B se indica la correspondencia entre especialidad farmacéutica y nombre genérico. Para su elaboración se ha utilizado en su mayor parte el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2007, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, completado con información actualizada del Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. Téngase muy presente que, salvo escasas excepciones, sólo figuran las especialidades farmacéuticas que llevan en su composición un único fármaco, no asociado con otros. Por esta razón quedan fuera de la relación numerosas especialidades farmacéuticas de uso muy frecuente.

3. Algunos de los fármacos descritos en esta *Farmacología humana* tampoco figuran en estos apéndices por estar en fase de investigación o por no haber sido comercializados en España. En este último caso, pueden solicitarse, en caso necesario, al Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad.

APÉNDICE A
Nombre genérico - especialidades farmacéuticas

A

Abacavir: Ziagén
Abatacept: Orencia
Abciximab: Reopro
Acamprosato: Campral, Zulex
Acarbosa: Glucobay, Glumida
Acebutolol: Sectral
Aceclofenaco: Aceclofenaco, Airtal, Alafén, Falcol, Gerbín
Acemetacina: Oldán
Acenocumarina: v. Acenocumarol
Acenocumarol: Sintrón
Acetaminofeno: v. Paracetamol
Acetazolamida: Edemox
Acetilcisteína antídoto: Flumil antídoto
Acetilcisteína: Acetilcisteína, Fluimucil, Flumil, Flumonac, Frenacil, Locomucil, Mucoaliv, Mucolibrex, Solmucol
Acetilcolina: Acetilcolina 1%
Acetilespiramicina: Dicorvín
Acexamato de cinc: Copinal
Aciclovir: Aciclostad, Aciclovir, Virherpes, Zovirax
Aciclovir (dermo): Aciclostad tópico, Aciclovir tópico, Bel labial, Maynar tópico, Milavir tópico, Virherpes tópico, Virmen tópico, Virumen, Zovirax labial
Ácido acetilsalicílico: AAS, Ácido acetilsalicílico, Adiro, ASL Normon, Aspirina, Bioplak Calmantina, Inyesprín, Inyesprín oral, Rhonal
Ácido 5-aminosalicílico: v. Mesalazina
Ácido ε-aminocaproico: Caproamín
Ácido ascórbico: Ácido ascórbico, Cebión, Citrovit, Redoxón, Upsa C
Ácido azelaico: Skinorén, Zeliderm
Ácido *cis*-retinoico: v. Isotretinoína
Ácido clavulánico (+ amoxicilina): Amoclave, Amoxicilina, Amoxyplus, Augmentine, Burmicín, Clavucid, Clavumox, Duonasa, Kelsopén, Odontobiotic
Ácido clodrónico: v. Clodrónico
Ácido cromoglícico: v. Cromoglícico
Ácido dipropilacético: v. Valproico
Ácido fólico: v. Fólico
Ácido fusídico: Fucithalmic
Ácido mefenámico: Coslán
Ácido niflúmico: Niflactol
Ácido quenodesoxicólico: Quenobilán, Quenocol
Ácido retinoico: v. Tretinoína
Ácido 13-*cis* retinoico: v. Isotretinoína
Ácido salicílico: Antiverrugas Ortho, Callicida, Callofín, Cornina, Ungüento Morrith, Orgocall, Verrupatch
Ácido tranexámico: Amchafibrín
Ácido *trans* retinoico: v. Tretinoína
Ácido ursodesoxicólico: Ursobilane, Ursochol
Ácido valproico: Ácido valproico, Depakine, Depakine Crono, Milzone
Acitretina: Neotigasón
Activador del plasminógeno (recombinante): v. Reteplasa
Activador tisular del plasminógeno: v. Alteplasa
Adalimumab: Humira
Adapaleno: Differine, Epiduo
Adefovir: Hepsera
Adenosina: Adenocor, Adenoscán
Adenosina trifosfato: Atepodín
Adrenalina: Adrenalina
Agalsidasa alfa: Replagal
Agalsidasa beta: Fabrazyme
Albendazol: Eskazole
Aldesleukina: Proleukin
Alemtuzumab: Mabcampath
Alendrónico ácido: Ácido alendrónico, Bifoal semanal, Calbión semanal, Fosamax
Alfa-1-antitripsina: Prolastina, Trypsone
Alfacalcidol: Etalpha
Alfentanilo: Fanaxal, Limifén
Alfuzosina: Alfuzosina, Benestán, Unibenestán
Algeldrato: Alugel, Pepsamar
Algestona (+ estradiol): Topasel
Alimemazina: Variargil
Almagato: Almax, Obetine
Almasilato: Alubiphar, Dolcopin
Almitrina: Vectarion
Almotriptán: Almográn, Amignul
Alopurinol: Alopurinol, Zyloric
Alprazolam: Alprazolam, Trankimazín
Alprostadilo: Alprostadil, Sugirán
Alprostadilo (uro): Caverject
Alteplasa: Actilyse
Amantadina: Amantadina
Ambroxol: Ambrolitic, Ambroxol, Dinobroxol, Motosol, Mucibrón, Mucosán, Naxpa
Amifostina: Ethyol
Amikacina: Amicacina, Amikacina, Biclin
Amilasa: Maxilase
Amilo, nitrito de: Nitrito de amilo
Amilorida: En asociación: Ameride, Diuzine
Aminofilina: Eufilina
Aminoglutetimida: Orimetén
Amiodarona: Trangorex
Amisulprida: Amisulprida, Solian
Amitriptilina: Deprelio, Tryptizol
Amlodipino: Amlodipino, Amlor, Astudal, Norvás, Presdetén
Amorolfina: Locetar, Odenil
Amoxicilina: Agerpen, Amitrón, Amoxarén, Amoxi Gobens, Amoxicilina, Apamox, Ardine, Augmentine, Borbalán, Britamox, Brondix, Clamoxyl, Co Amoxín, Dobriciclín, Eupén, Flubiotic, Hosboral, Remisán, Salvapén
Ampicilina:, Antibiopén, Britapén, Gobemicina, Nuvapén

Ampicilina-benzatina: Ampilevel, Gobemicina Retard, Maxicilina Iny, Retarpén
Amprenavir: Agenerase
Anagrelida: Xagrid
Anakinra: Kineret
Anastrozol: Anastrozol, Arimidex
Anfotericina b: Abelcet, Amphocil, Anfotericina B, Fungizona endovenosa
Anfotericina b liposomas: Ambisome
Anfotericina B tópica: Funganiline
Antimoniato de meglumina: Glucantime
Antitrombina III: Anbinex, Atenavit, Kybernin P
Apomorfina: Uprima
Apraclonidina: Iopimax
Aprepitant: Emend
Aprotinina: Trasylol
Aripiprazol: Abilify
Arsénico, trióxido: Trisenox
Ascorbato de hierro: Ferro Semar
Atazanavir: Reyataz
Atenolol: Atenolol, Blokium, Neatenol, Tanser, Tenormín
Atomoxetina: Strattera
Atorvastatina: Atorvastatina, Cardyl, Prevencor, Zarator
Atosiban: Tractocile
Atovacuona: Wellvone
Atracurio: Besilato Atracurio, Tracrium
Atropina: Atropina Braun, Atropina sulfato Serra, Colircusí Atropina, Colirio Llorens Atropina, Colirio Ocul Atropina, Oft Cusí Atropina
Auranofina: Ridaura
Aurotiomalato sódico: Miocrín
Azatadina: Lergocil
Azatioprina: Imurel
Azelaico ácido: Finacea, Skinoren, Zeliderm
Azelastina: Afluon, Corifina
Azitromicina: Altezym, Azitromicina, Goxil, Toraseptol, Vinzam, Zentavión, Zitromax
Aztreonam: Azactam

B

Baclofeno: Lioresal, Lioresal intratecal
Bambuterol: Bambec
Barnidipino: Libradin
Basiliximab: Simulect
Beclometasona: Beclo asma, Beclo Rino, Becloenema, Becloforte Inhal, Beclomet Easyhaler, Beclonase nasal, Beclosona, Beconase Nasal, Becotide, Betsuril, Dereme, Menaderm Simple, Recto Menaderm
Bemiparina: Hibor
Benazepril: Cibacén, Labopal
Bencidamina: Fulgium, Rosalgín, Tantum tópico
Bencilpenicilina: Penibiot, Penibiot lidocaína, Penilevel, Sodiopén
Bencilpenicilina-benzatina: Benzetacil, Cepacilina
Bencilpenicilina-procaína: Farmaproína
Benserazida: (+ metildopa): Madopar
Bentazepam: Tiadipona
Benzalconio: Armil, Crema Contracepti Lanzas, Mini Óvulo Lanzas
Benzbromarona: Urinorm
Benzexol: v. Trihexifenidilo
Benzocaína: Dentispray, Gartricín, Hurricaine, Lanacane, Nani Pre Dental, Topispray
Benzoilo: Benoxygel, Oxiderma, Panoxyl, Peroxacné, Peroxibén, Solucel, Stop Espinilla Normaderm
Betahistina: Fidium, Serc
Betametasona: Betnovate, Bettamousse, Celestoderm, Celestone, Diproderm
Betaxolol: Betaxolol, Betoptic
Bevacizumab: Avastín
Bexaroteno: Targretín
Bezafibrato: Difaterol, Eulitop
Bicalutamida: Bicalutamida, Casodex, Probic
Bifonazol: Bifokey, Levelina, Mycospor
Bimatoprost: Lumigán
Biperideno: Akinetón
Bisacodilo: Dulco Laxo
Bisoprolol: Bisoprolol, Emconcor, Euradal
Bivaluridina: Angiox
Bleomicina: Bleomicina
Bortezomib: Velcade
Bosentán: Tracleer
Brea de hulla: Alfitar, Alphosyl champú, Piroxgel champú, Psoriasdín, Tar Isdín champú, Tarmed
Brea vegetal: Jabón de Brea
Brimonidina: Alphagan
Brinzolamida: Azopt
Brivudina: Nervinex
Bromazepam: Lexatín
Bromhexina: Bisolvón
Bromocriptina: Parlodel
Brotizolam: Sintonal
Budesónida: Budesonida, Demotest, Entocord, Intestifalk, Miflonide, Novopulm, Olfex, Pulmicort, Pulmictán, Ribujet
Buflomedilo: Loftón
Bumetanida: Fordiurán
Bupivacaína: Bupivacaína, Inibsacaín
Buprenorfina: Buprex, Transtec
Bupropión: Quomem, Zyntabac
Buserelina: Suprefact
Buspirona: Buspar
Busulfán: Busilvex, Busulfano
Butilescopolamina bromuro: Buscapina

C

Cabergolina: Cabergolina, Dostinex, Sogilén
Cadmio: Biocadmio
Cafeína: Durvitan
Calamina: Talquistina
Calcifediol: Hidroferol
Calcio acetato: Royén
Calcio carbonato: Caosina, Carbocal, Cimascal, Densical, Mastical, Natecal
Calcio cloruro: Cloruro cálcico
Calcio fosfato: Calcio 20, Ostram
Calcio glubionato: Calcium Sandoz
Calcio gluconato: Gluconato cálcico Pharma
Calcio pidolato: Ibercal, Tepox Cal
Calcipotriol: Daivonex
Calcitonina: Calcitonina, Calogén, Calsynar, Miacalcic, Oseototal, Ospor, Osteobión, Ostetan, Tonocaltín
Calcitriol: Calcijex, Rocaltrol
Candesartán: Atacand, Blopress, Paraprés
Capecitabina: Xeloda
Capreomicina: Capastat
Capsaicina: Capsaicín, Capsicum, Capsidol, Gelcén, Hansaterm, Katrum

Captopril: Capotén, Captopril, Captosina, Cesplón, Dilabar, Garanil, Tensoprel
Carbamazepina: Carbamazepina, Tegretol
Carbasalato cálcico: Ascal
Carbenoxolona: Sanodín
Carbidopa (+ metildopa): Carbidopa levodopa, Duodopa, Ledopsán, Levodopa carbidopa, Sinemet
Carbimazol: Neo Tomizol
Carbimida cálcica: Colme
Carbocisteína: Actithiol, Anatac, Fluidin, Inistón mucolítico, Mucovital, Pectodrill, Pectox, Viscoteína
Carbomero: Lacryvisc, Siccafluid, Viscotears
Carbón adsorbente: Arkocápsulas Carbón, Carbón Ultra, Ultra Adsorb
Carboplatino: Carboplatino, Paraplatín, Platinwas
Carisoprodol: Mio Relax
Carmustina: Gliadel
Carnitina: Carnicor, Secabiol
Carteolol: Arteolol, Mikelán oft
Carvedilol: Carvedilol, Coroprés, Palacimol
Caspofungina: Cancidas
Cefaclor: Ceclor, Cefaclor
Cefadroxilo: Cefadroxilo, Duracef
Cefalexina: Cefalexgobens, Kefloridina, Lexincef, Sulquipén, Torlasporín
Cefalotina: Cefalotina
Cefazolina: Areuzolín, Caricef, Cefazolina, Intrazolina, Kurgán, Tasep, Tecfazolina
Cefditoreno: Meiac, Spectracef, Telo
Cefepima: Maxipime
Cefixima: Cefixima, Denvar, Necopén
Cefminox: Tencef
Cefonicida: Cefonicid, Monocid, Unidie
Cefoperazona: Cefobid
Cefotaxima: Cefatoxima, Claforán
Cefoxitina: Cefoxitina
Cefpodoxima-proxetilo: Garia, Instana, Otreón
Cefprozilo: Brisoral
Cefradina: Septacef, Velocef
Ceftazidima: Ceftazidima, Fortam, Kefamín
Ceftibuteno: Biocef, Cedax
Ceftriaxona: Ceftriaxona, Rocefalín
Cefuroxima: Cefuroxima, Curoxima, Nivador, Selan, Zinnat
Celecoxib: Artilog, Celebrex, Onsenal
Celiprolol: Cardem
Cetirizina: Alercina, Alerlisín, Alerrid, Cetimerck, Cetirizina, Coulergín, Ratioalerg, Reactine, Virlix, Zyrtec
Cetrorelix: Cetrotide
Cetuximab: Erbitux
Cianocobalamina: Cromatonbic B12, Optovite B12, Reticulogén fortificado
Ciclobenzaprina: Yurelax
Ciclofosfamida: Genoxal
Ciclopentolato: Ciclopegic llorens, Colircusí ciclopléjico
Ciclopirox: Ciclochem, Ciclopirox, Fungowas, Serbiprox
Ciclosporina: Sandimmún
Cidofovir: Vistide
Cilastatina (+ imipenem): Tienam
Cilazapril: Inhibace, Inocar
Cilostazol: Pletal
Cimetidina: Ali Veg, Fremet, Tagamet
Cinacalcet: Mimpara
Cinarizina: Cinarizina, Stugerón
Cincocaína: Anestesia Local Braun
Cinitaprida: Blaston, Cidine
Ciprofloxacino: Baycip, Belmacina, Catex, Cetraxal, Cipobacter, Ciprofloxacino, Cunesín, Dacix, Doriman, Estecina, Felixene, Giroflox, Globuce, Piprol, Plenolyt, Quipro, Rigorán, Sepcén, Septocipro, Tam, Ultramicina
Ciproheptadina: Periactín, Viternum
Ciproterona: Androcur
Ciproterona (+ etinilestradiol): Diane 35
***Cis*-clopentixol:** v. Zuclopentixol
Cisplatino: Cisplatino, Neoplatín, Placis
Citalopram: Citalopram, Citalvir, Estabel, Genprol, Prisdal, Relapaz, Seropram, Somac
Citarabina: Citarabina, Depocyte
Citicolina: Numatol, Prelidita, Somazina
Cladribina: Leustatín
Claritromicina: Bremón, Claritromicina, Klacid, Kofrón, Talicix
Clavulánico, ácido: v. Ácido clavulánico
Cleboprida: Cleboril
Clemastina: Tavegil
Clenbuterol: Ventolase
Clindamicina: Clindamicina, Clinwas, Dalacín
Clobazam: Noiafrén
Clobetasol: Clovate, Declobán
Clobetasona: Emovate
Clodrónico, ácido: Bonefos
Clofarabina: Evoltra
Clofazimina: Lamprén
Clometiazol: Distraneurine
Clomifeno: Omifín
Clomipramina: Anafranil
Clonazepam: Rivotril
Clonidina: Catapresán
Clonixinato de lisina: Dolalgial
Clopentixol (z): v. Zuclopentixol
Cloperastina: Flutox, Sekisán
Clopidogrel: Iscover, Plavix
Clorambucilo: Leukerán
Cloranfenicol: Colircusí cloranfenicol, Oftalmolosa Cusi Cloramfenicol
Clorazepato dipotásico: Tranxilium
Clordiazepóxido: Huberplex, Omnalio
Clorfenamina: Antihistamínico Llorens
Clorhexidina: Cristalmina, Curafil, Deratín, Hibimax, Hibitane, Hibiscrub, Menalmina, Septisán
Clorimipramina: v. Clomipramina
Clormadinona (+ estrógeno): Belara
Clormetiazol: v. Clometiazol
Cloroquina: Resochín
Clorpromazina: Largactil
Clorpropamida: Diabinese
Clortalidona: Higrotona
Clortetraciclina: Colircusí Aureomicina, Dermosa Aureomicina, Oftalmolosa Cusí Aureomicina
Clotiapina: Etumina
Clotiazepam: Distensán
Clotrimazol: Canestén, Clotrimazol
Cloxacilina: Anaclosil, Cloxacilina, Orbenín
Clozapina: Leponex
Cobamamida: Zimadoce
Codeína: Bisoltus, Codeisán, Fludán codeína, Histaverín, Notusín, Perduretas codeína, Toseína
Codergocrina: v. Dihidroergotoxina
Colchicina: Colchicine Oudé
Colecalciferol: Adrovance, Vitamina D3 Berenguer
Colestipol: Colestid

Colestiramina: Efensol, Resincolestiramina
Colistimetato de sodio: Colistimetato de sodio
Colistina: Colimicina
Complejo coagulante antiinhibidor: Feiba Inmuno
Condroitin sulfato: Condrosán. Condrosulf
Coriogonadotropina alfa: Ovidrelle
Cortisol: V. Hidrocortisona
Cortisona: Altesona
Cotrimoxazol: Momentol, Septrim, Soltrim
Cromoglícico (cromoglicato): Alergocrom, Cusicrom, Frenal, Gastrofrenal, Nebulasma, Nebulcrom, Primover, Renocil, Rinofrenal
Crotamitón: Euraxil

D

Dacarbazina: Dacarbazina
Daclizumab: Zenapax
Dalteparina: Fragmín
Danazol: Danatrol
Dapsona: Sulfona
Daptomicina: Cubicín
Darbepoetina alfa: Aranesp
Darunavir: Prezista
Dasatinib: Sprycel
Daunorubicina: Daunoblastina
Deferiprona: Ferriprox
Deferasirox: Exjade
Deferoxamina: Desferín
Deflazacort: Deflazacort, Dezacor, Zamene
Delapril: Beniod, Trinordiol
Desflurano: Suprane
Desirudina: Revasc
Desloratadina: Aerius, Azomyr
Desmopresina: Desmopresina, Minurín, Octostin, Presinex
Desogestrel: Cerazet
Desogestrel (+ etinilestradiol): Microdiol, Suavuret
Desoxicoformicina: v. Pentostatina
Desoximetasona: Flubasón
Detaxtrano: Dexide
Dexametasona: Colircusí dexametasona, Dexafree, Dexametasona, Fortecortín, Maxidex, Oft Cusí dexametasona
Dexclorfeniramina: Polaramine
Dexibuprofeno: Atriscal, Seractil
Dexketoprofeno: Adolquir, Enantyum, Ketesse, Quiralam
Dextrano 40: Bas Dextrán, Rheomacrodex
Dextrano 70: Dacrolux, Dextranorm, Macrodex, Tears humectante
Dextrometorfano: Aquitos, Bexatus, Bicasan, Bisolvón antitusivo, Cinfatós, Couldetus, Formulatus, Frenatus, Inistón antitusivo, Parlatos, Romilar, Serratos, Streptuss, Tusorama, Tussidrill, Voxfor
Dextropropoxifeno: Deprancol
Diazepam: Diazepam, Stesolid, Valium
Dibucaína: v. Cincocaína
Dicitrato bismutato tripotásico: Gastrodenol
Diclofenaco: Di retard, Diclofenaco, Dolo Nervobión, Dolo Voltarén, Dolotrén, Voltarén
Diclofenamida: Glaucodine
Diclorisona: Dermarén, Dicloderm forte
Didanosina: Videx
Difenhidramina: Benadryl, Nytol, Soñodor
Difenilhidantoína: v. Fenitoína
Diflorasona: Murode
Diflucortolona: Claral
Diflunisal: Dolobid
Digoxina: Digoxina, Lanacordín
Dihidrocodeína: Paracodina, Tosidrín
Dihidroergocristina: Diertine, Ergodavur
Dihidroergotamina: Dihydergot
Dihidroergotoxina: Hydergina
Dihidroestreptomicina: Citrocil
Dihidroxiprogesterona: v. Algestona
Diltiazem: Angiodrox, Cardiser, Carreldón, Clobendián, Coroláter, Cronodine, Dilaclán, Diltiazem, Diltiwas, Dinisor, Doclis, Lacerol, Masdil, Tilker, Trumsal, Uni Masdil
Dimemorfano: Dastosín
Dimenhidrinato: Biodramina, Cinfamar, Travel well
Dimeticona: Aero Red, Enterosilicona
Dimetindeno: Fenistil
Dinitrato de isosorbida: Iso Lácer, Maycor
Dinoprostona: Prepidil, Propess, Prostaglandina E_2
Dipiridamol: Persantín
Dipirona: v. Metamizol
Dipivefrina: Diopine
Disopiramida: Dicorynán
Disulfiramo: Antabus
Ditazol: Ageroplás
Ditranol: Micanol
Dobesilato cálcico: Doxium
Dobutamina: Dobucor, Dobutamina
Docetaxel: Taxotere
Docusato sódico: Laxvital
Domperidona: Domperidona, Motilium
Donepezilo: Aricept
Dopamina: Clorhidrat dopamina, Dopamina
Dornasa alfa: Pulmozyme
Dorzolamida: Trusopt
Dosmalfato: Diotulfaes
Dosulepina: Prothiaden
Doxazosina: Cardurán, Doxatensa, Doxazosina, Doximax Neo, Progandol
Doxepina: Sinequán
Doxiciclina: Dosil, Doci, Doxi Sergo, Doxiciclina, Doxiclat, Doxicrisol, Doxitén, Mededoxi, Peledox, Proderma, Retens, Rexilen, Vibracina, Vibravenosa
Doxilamina: Dormidina
Doxorubicina: Doxorubicina, Farmiblastina
Drotrecogina akfa: Xigris
Duloxetina: Cymbalta, Xeristar
Dutasterida: Avidart, Duagén

E

Ebastina: Bactil, Busidril, Ebastel, Ebastina
Eberconazol: Ebernet, Ebesucol
Econazol: Ecotam, Micoespec Tópico, Pevaryl
Eculizumab: Soliris
Edetato calcio disódico: Complecal
Edético, ácido: EDTA Llorens
Edrofonio: Anticude
Efalizumab: Raptiva
Efavirenz: Sustiva
Efedrina: Efedrina Level
Elcatonina: Carbicalcín, Diatín, Elcatonina, Fosatur
Eledoisina: Eloisin
Eletriptan: Relpax
Emedastina: Emadine

Emtricitabina: Emtriva
Enalapril: Acetensil, Baripril, Bitensil, Clipto, Controlvás, Corprilor, Crinorén, Dabonal, Ditensor, Enalapril, Hertén, Hipoartel, Iecatec, Insup, Naprilene, Neotensín, Pressitán, Reca, Renitec
Enfubirtida: Fuzeón
Enoxaparina: Clexane, Decipar
Entacapona: Comtan
Entecavir: Baraclude
Epinastina: Relestat
Epinefrina: Adreject, Adrenalina
Epirubicina: Epirubicina, Farmorubicina
Eplerenona: Elecor, Inspra
Epoetina alfa: Epopén, Eprex
Epoetina beta: Neorecormon
Epoetina delta: Dynepo
Epoprostenol: Flolán
Eprosartán: Eprosartán, Futurán, Navixén, Regulatén, Tevetens
Eptacog alfa: Novosevén
Eptifabitida: Integrilín
Ergotamina: en combinaciones
Eritromicina: Bronsema, Eritrogobens, Eritromicina, Eritroveinte, Lagarmicín, Pantomicina
Eritromicina dermo: Deripil, Eridosis, Euskín, Lederpax, Loderm, Pantodrín
Eritromicina oftal: Oft Cusí Eritromicina
Eritropoyetina: v. Epoetina alfa, beta
Erlotinib: Tarceva
Ertapenem: Invanz
Escitalopram: Cipralex, Esertia
Escopolamina: Escopolamina
Esmolol: Brevibloc
Esomeprazol: Axiago, Nexium
Espectinomicina: Kempi
Espiramicina: Rovamycine
Espirapril: Renormax, Renpress
Espironolactona: Aldactone 100, Aldactone A, Espironolactona
Estanozolol: Winstrol
Estavudina: Zerit
Estradiol: Absorlent, Alcis, Alcis semanal, Dermestril, Endomina, Esprasone, Estraderm, Estradot, Estrapatch, Estroffik, Evopad, Meriestra, Oestraclín, Progynova, Progynova parches, Vagifem
Estramustina: Estracyt
Estreptomicina: Estreptomicina
Estreptoquinasa: Streptase
Estriol: Ovestinón
Estrógenos conjugados: Equín
Estroncio ranelato: Protelos
Etambutol: Myambutol
Etamsilato: Dicinone, Hemo 141
Etanercept: Enbrel
Etidrónico, ácido: Difosfén, Osteum
Etilefrina: Efortil
Etilo cloruro: Cloretilo
Etinilestradiol (+ gestágeno): Belara, Diacare, Diane 35, Edelsín, Evra, Gynovín, Harmonet, Loette, Meliane, Melodene, Microdiol, Microgynon, Minesse, Minulet, Neogynona, Ovoplex, Ovoplex 30 150, Suavuret, Triagynón, Triciclor, Trigynovín, Triminulet, Yasmín, Yasminelle
Etofenamato: Aspitopic, Flogoprofén, Zenaván
Etomidato: Etomidato, Hypnomidate
Etonogestrel: Implanón
Etopósido: Etopósido, Vepesid
Etoricoxib: Arcoxia
Etosuximida: Etosuximida
Everolimus: Certicán
Exemestano: Aromasil
Ezetimida: Ezetrol

F

Factor VIII: Beriate P, Fanhdi, Helixate, Hemofil M, Kogenate, Monoclate P, Recombinate
Factor VIII recombinante: Helixate Nexgen
Factor IX: Immunine Stim Plus, Mononine
Factor IX recombinante: Benefix
Famciclovir: Famciclovir, Famvir
Famotidina: Confobos, Cronol, Digervín, Eviantrina, Fagastril, Famokey, Famotidina, Famulcer, Gastrodomina Ingastri, Nulcerín, Pepcid, Rubacina, Tairal, Tamín, Tipodex, Ulgarine, Vagostal
Felodipino: Felodipino, Perfudal, Plendil
Fenazopiridina: en combinación
Fenilbutazona: Butazolidina
Fenilefrina oftal: Boraline, Colircusí fenilefrina, Mirazul, Visadrón, Vistafrín
Fenilefrina rino: Ada, Disneumón pernasalp
Fenitoína: Epanutín, Fenitoína, Neosidantoína, Sinergina
Fenobarbital: Gardenal, Gratusminal, Luminal, Luminaletas
Fenofibrato: Liparisón, Secalip
Fenolftaleína: en combinaciones
Fenoximetilpenicilina: Penilevel oral
Fenoximetilpenicilina-benzatina: Benoral
Fentanilo: Actiq, Durogesic, Fentanest, Fentanilo
Fenticonazol: Laurimic, Lomexin
Fepradinol: Dalgén, Flexidol
Feprazona: Brotazona
Ferrimanitol: Ferroprotina, Kilor, Profer
Ferrocolinato: Podertonic
Ferroglicina sulfato: Glutaferro
Fexofenadina: Telfast
Fibrina: Tissucol immuno
Filgrastim: Neupogén
Finasterida: Ativol, Eucoprost, Finasterida, Proscar
Fitomenadiona: Konakión
Flavoxato: Uronid
Flecainida: Apocard
Flubendazol: Flicum
Fluclorolona: Cutanit
Fluconazol: Diflucán, Fluconazol, Lavisa, Loitin
Fludarabina: Beneflur
Fludrocortisona: Astonín
Flufenamato de bencidamina: Agilona
Flufenazina: Modecate
Flumazenilo: Anexate, Flumazenilo
Flunarizina: Flerudín, Flurpax, Sibelium
Flunitrazepam: Rohipnol
Fluocinolona: Co Fluocín, Cortiespec, Fluocid, Fluodermo, Flusolgén, Gelidina, Synalar
Fluocinónido: Novoter
Fluocortina: Vaspit
Fluocortolona: Ultralán M
Fluorometolona: FML, Isopto Flucón
Fluorouracilo: Fluoro Uracil, Fluorouracilo
Fluoxetina: Adofén, Fluoxetina, Lecimar, Luramón, Nodepe, Prozac, Reneurón
Flupamesona: Flutenal
Flupentixol: Deanxit
Flurazepam: Dormodor
Flurbiprofeno: Frobén

Flutamida: Eulexín, Flutamida, Grisetín, Oncosal, Prostacur
Fluticasona: Flixotide, Flusonal, Inalacor,Trialona
Flutrimazol: Cicer, Flusporán, Funcenal, Gine Micetal, Micetal
Fluvastatina: Digaril, Lescol, Liposit, Lymetel, Vaditón
Fluvoxamina: Dumirox, Fluvoxamina
Fólico, ácido: Acfol, Ácido fólico Aspol, Zolico
Folinato cálcico: Cromatonbic folínico, Folidán, Folinato, Lederfolín
Folitropina alfa: Gonal F
Folitropina beta: Puregón
Fominobeno: Tosifar
Fondaparinux: Arixtra
Formoterol: Broncoral, Foradil, Formoterol, Neblik, Oxis turbohaler
Fosamprenavir: Telzir
Foscarnet: Foscavir
Fosfenitoína: Cereneu
Fosfomicina: Fosfocina, Monurol, Solufos
Fosfosal: Aydolid, Disdolén
Fosinopril: Fosinopril, Fositens, Hiperlex, Tenso Stop, Tensocardil
Fotemustina: Mustoforán
Frovatriptan: Forvey, Perlic
Fsh alfa, beta: v. Folitropina
Fulvestrant: Faslodex
Furosemida: Furosemida, Seguril
Fusafungina: Fusaloyos
Fusídico, ácido: Fucidine, Fucithalmic

G

Gabapentina: Gabamerck, Gabapentina, Gabatur, Neurontín, Oxaquín
Galantamina: Reminyl
Ganciclovir: Cymevene, Virgán
Ganirelix: Orgalutrán
Gemcitabina: Gemzar
Gemfibrocilo: Gemfibrozilo, Lopid, Pilder, Trialmín
Gentamicina: Colircusí Gentamicina, Coliriocilina Gentam, Genta Gobens, Gentamedical, Gentamicina, Gentamival, Gevramycin, Rexgenta
Gestodeno (+ etinilestradiol): Gynovín, Harmonet, Meliane, Melodene 15, Minesse, Minulet, Trigynovín, Triminulet
Ginkgo (biloba): Fitokey Ginkgo, Ginkgo Biloba, Normocir, Tanakene
Ginseng: Bio Star
Glatiramero: Copaxone
Glibenclamida: Daonil, Euglucón, Glucolón, Norglicem 5
Glicerol: Adulax, Comosup, Glicerina, Glicerol, Paidolax, Supo Glicerina, Supo Gliz, Verolax sol., Vitrosups
Glicerol dermo: Gely Lanzas, Glicerina Bidestil, Glicerol Isdin, Jabón de glicerina
Gliclazida: Diamicrón, Unidiamicrón
Glimepirida: Amaryl, Glimepirida, Roname
Glipentida: Staticum
Glipizida: Minodiab
Gliquidona: Glurenor
Glisentida: v. Glipentida
Glucagón: Glucagén Hypokit
Gluconato cálcico: Suplecal
Gonadotrofina coriónica humana: HCG Lepori
Goserelina: Zoladex
Granisetrón: Kytril
Griseofulvina: Fulcín, Greosín
Guaifenesina: Formulaexpec, Serraspec

H

Halazepam: Alapryl
Halcinónido: Halog
Halometasona: Sicortén
Haloperidol: Haloperidol
Hemina: Normosang
Heparina: Heparina cálcica, Heparina sódica, Heparina vEDIM
Heparinoide: Hirudoid
Hexaclorociclohexano: v. Lindano
Hexetidina: Oraldine, Oralspray
Hialurónico, ácido: Hyalart, Hyalgán
Hidralazina: Hydraprés
Hidroclorotiazida: Esidrex, Hidrosaluretil
Hidrocortisona: Actocortina, Aftasone, Ceneo, Dermosa hidrocortisona, Hidroaltesona, Hidrocortisona, Hemodrén, Hemorrane, Isdinium, Lactisona, Oft Cusí hidrocortisona, Oralsone, Scalpicín capilar, Schericur, Suniderma
Hidroquinidina: Lentoquine
Hidroquinona: Despigmental, Hidroquilaude, Hidroquinona, Licoforte, Licostrata, Melanasa, Nadona, Pigmentasa
Hidrosmina: Venolep, Venosmil
Hidrotalcita: Talcid
Hidroxiapatita: Ossopan, Osteopor
Hidroxicarbamida: Hydrea
Hidroxicloroquina: Dolquine
Hidroxietilalmidón: Elo Hes, Haes estéril, Hes Grifols, Estéril
Hidroxiurea: v. Hidroxicarbamida
Hidroxizina: Atarax
Hidroxocobalamina: Megamilbedoce
Hierro (II) gluconato: Losferrón
Hierro (III) hidróxido sacarosa: Endorem
Hierro (III) proteinsuccinilato: Ferplex 40, Ferrocur, Lactoferrina
Hierro lactato: Cromatonbiotic Ferro
Hierro sulfato: Ferro Gradumet, Tardyferón
Homatoprina: Colirio Llorens homatropina, Colirio Ocul homatoprina
Hormona foliculoestimulante y luteinizante: HMG Lepori, Pergonal 500
Hormona paratiroidea: Preotact

I

Ibandrónico, ácido: Bondronat, Bonviva
Ibritumomab tiuxetan: Zevalín
Ibopamina: Escandine
Ibuprofeno: Advil, Algiasdín, Algidrín, Alogesia, Altior, Bexistar, Dadosel, Dalsy, Doctril, Dolbufén, Dolorac, Dorival, Espidifén, Factopán, Feminalin, Fiedosín, Frenatermín, Gelofeno, Ibubex, Ibufarmalid, Ibufén, Ibumac, Ibuprofeno, Ibuprox, Junifén, Narfén, Neobrufén, Nodolfén, Norvectán, Nurofén, Oberdol, Optajun, Paidofebril, Pirexin, Ratiodol, Remidol, Saetil, Solvera, Termafeno

Ibuprofeno dermo: Articalm, Diltix tópico, Gelobufén, Ibubex gel, Ibufén tópico, Ibuprofeno tópico, Ibuprox tópico, Nurofén tópico, Ratiodol gel, Solvium
Idarubicina: Zavedos
Idoxuridina: Virexén
Ifosfamida: Tronoxal
Iloprost: Ilomedin, Ventavis
Imatinib: Glivec
Imidapril: Hipertene
Imipenem (+ cilastatina): Tienam
Imipramina: Tofranil
Indapamida: Extur, Indapamida,Tertensif
Indinavir: Crixiván
Indometacina: Aliviosín, Artrinovo, Flogoter, Inacid, Indolgina, Indonilo, Neo Decabutín
Infliximab: Remicade
Insulina: Actrapid, Humulina
Insulina aspart: Novorapid
Insulina aspart protamina: Novomix
Insulina detemir: Levemir Flexpén
Insulina glargina: Lantus
Insulina glulisina: Apidra
Insulina isofánica: Humulina, Insulatard, Mixtard
Insulina lispro: Humalog
Insulina lispro protamina: Humalog Mix
Insulina-protamina: v. Insulina isofánica
Interferón alfa-2a: Roferón
Interferón alfa-2b: Intrón A
Interferón beta-1a: Avonex, Rebif
Interferón beta-1b: Betaferón
Interferón gamma-1b: Imukín
Interleukina 2: Proleukín
Ipratropio: Atrovent, Bromuro de ipratropio
Irbesartán: Aprovel, Karvea
Irinotecán: Campto, Irinotecán
Isoflurano: Aerrane, Forane, Isoflurano
Isofosfamida: v. Ifosfamida
Isoniazida: Cemidón
Isonixina: Nixyn Hermes
Isoprenalina: Aleudrina
Isosorbida, dinitrato: Iso Lácer
Isosorbida, mononitrato: Cardionil, Cardiovás, Coronur, Dolak, Mononitrato Isosorbida, Pertil, Uniket
Isotretinoína: Acnemín, Dercutane, Farmacné, Flexresán, Isdibén, Isoacné, Isotretinoína, Isotrex, Mayesta, Roacután
Ispágula: Biolid, Laxisoft, Metamucil, Plantabén, Plantago ovata
Isradipino: Lomir
Itraconazol: Canadiol, Hongoseril, Itraconazol, Oromic, Sporanox
Ivabradina: Procorolán

J

Josamicina: Josamina, Josaxín

K

Kanamicina: Kanacolirio, Kantrex
Ketamina: Ketolar
Ketazolam: Marcén, Sedotime
Ketoconazol: Fungarest, Fungo Zeus, Ketoconazol, Ketoisdín, Micóticum, Panfungol
Ketoprofeno: Arcental, Fastum, Ketoprofeno, Ketosolán, Orudis
Ketorolaco: Algikey, Droal, Tonum, Toradol
Ketotifeno: Zaditén

L

Labetalol: Trandate
Lacidipino: Lacimén, Lacipil, Motens
Lactitiol: Emportal, Oponaf
Lactulosa: Belmalax, Duphalac, Lactulosa
Lamivudina: Epivir, Zeffix
Lamotrigina: Crisomet, Labileno, Lamictal, Lamotrigina
Lanreótida: Somatulina
Lansoprazol: Bamalite, Estomil, Eudiges, Flugizol, Bator, Lansoprazol, Lanzol, Monolitum, Opirén, Pro Ulco, Protoner
Latanoprost: Xalatan
Leflunomida: Arava
Lenalidomida: Revlimid
Lenograstim: Euprotín, Granocyte
Lepirudina: Refludín
Lercanidipino: Lercadip, Lerzam, Zanidip
Letrozol: Femara, Loxifán
Leucovorina: v. Folinato cálcico
Leuprorelina: Eligard, Ginecrín, Procrín
Levacetilmetadol: Orlaam
Levetiracetam: Keppra
Levobunolol: Betagán
Levobupivacaína: Chirocane
Levocabastina: Bilina, Livocab
Levocetirizina: Muntel, Xazal
Levodopa: Madopar (+ benserazida), Sinemet (+ carbidopa)
Levodropropizina: Levotuss, Tautoss
Levofloxacino: Levofloxacino, Tavanic
Levofolinato cálcico: Folaxín, Isovorín
Levomepromazina: Sinogán
Levonorgestrel: Mirena, Norlevo, Postinor
Levonorgestrel (+ etinilestradiol): Microgynón, Neogynona, Nuvelle, Ovoplex, Ovoplex 30, Triagynon, Triciclor
Levosimendan: Simdax
Levosulpirida: Levogastrol, Pausedal
Levotiroxina: Dexnón, Eutirox, Levothroid
Lidocaína: Aeroderm, Curadent, Dermovagisil, Lidocaína, Xilonibsa, Xylocaína, Xylonor
Lincomicina: Cillimicina, Lincocín
Lindano: Yacutín
Linestrenol: Orgametril
Linezolid: Zyvoxid
Lipresina: Vasopresina
Lisinopril: Belprel, Doneka, Iricil, Likenil, Lisinopril, Prinivil, Tensikey, Zestril
Lisurida: Dopergín
Litio, carbonato: Plenur
Lodoxamida: Alomide
Lomefloxacino: Ocacín
Loperamida: Diarfín, Elissan, Fortasec, Imodium, Loperamida, Loperán, Loperkey, Protector, Salvacolina, Taguinol
Loprazolam: Somnovit
Loratadina: Civerán, Clarityne, Loratadina, Velodán
Lorazepam: Donix, Idalprem, Lorazepam, Orfidal, Placinoral, Sedicepán
Lormetazepam: Aldosomnil, Loramet, Lormetazepam, Noctamid
Lornoxicam: Acabel, Bosporón
Losartán: Cozaar, Losartán
Lovastatina: Aterkey, Colesvir, Liposcler, Lovastatina, Mevacor, Mevasterol, Nergadán, Taucor
Lutropina alfa: Luveris

M

Mabuprofeno: Aldospray analgésico
Magaldrato: Bemolán, Gastromol, Magión, Minotón
Magnesio, hidróxido: Crema de magnesia, en combinación
Magnesio, óxido: en combinación
Magnesio, pidolato: Actimag, Mag 2
Magnesio, trisilicato: Mabosil, Silimag
Manidipino: Artedil
Manitol: Manitol, Osmofundina
Maprotilina: Ludiomil
Maraviroc: Celsentri
Mebendazol:, Lomper, Sufil
Mebeverina: Duspatalín
Mecasermina: Increlex
Meclicina: Chiclida, Dramine, Navicalm
Meclozina: v. Meclicina
Medroxiprogesterona: Depo Progevera, Farlutal, Progevera, Progevera 250
Megestrol: Borea, Maygace, Maygace altas dosis, Megefrén
Melfalán: Melfalán
Meloxicam: Aliviodol, Meloxicam, Movalis, Parocín, Uticox
Memantina: Axura, Ebixa
Menadiona: Kaergona
Meperidina: v. Petidina
Mepiramina: Fluidasa
Mepivacaína: Isogaíne, Mepivacaína, Scandinibsa
Mequinol: Novo dermaquinona
Mequitazina: Mircol
Merbromina: Cinfacromín, Merbromina, Mercromina, Mercurín, Mercurobromo, Mercurocromo, Mercutina
Mercaptamina: Cystagón
Mercaptopurina: Mercaptopurina
Mercurocromo: v. Merbromina
Meropenem: Meronem
Mesalazina: Claversal, Lixacol, Pentasa, Salofalix
Mesna: Mucofluid
Mesna (antídoto): Uromitexán
Mesterolona: Provirón
Metadona: Metasedín
Metamizol: Algi Mabo, Dolemicín, Lasaín, Metamizol, Neo Melubrina, Nolotil
Metenolona: Primobolán depot
Metformina: Dianben, Metformina
Metilcelulosa: Muciplasma
Metildigoxina: Lanirapid
Metildopa: Aldomet
Metilergometrina: Methergín
Metilergonovina: v. Metilergometrina
Metilfenidato: Concerta, Omozín, Rubifén
Metilprednisolona: Metilprednisolona, Solu Moderín, Urbasón
Metimazol: v. Tiamazol
Metocarbamol: Robaxín
Metoclopramida: Primperán
Metoprolol: Belokén, Lopresor
Metotrexato: Emthexate, Metoject, Metotrexato
Metoxaleno: Oxsoralén
Metronidazol: Amoteín, Flagyl, Flagyl vaginal, Metronidazol, Rozex, Tricowas B, Zidoval
Mianserina: Lantanón
Micofenolato de mofetilo: Cellcept
Micofenolato sódico: Myfortic
Miconazol: Daktarín, Fungisdín, Pasedón, Tremix
Midazolam: Dórmicum, Midazolam
Midecamicina: Midecamicina, Momicine, Myoxam
Mifepristona: Mifegyne
Miglitol: Diastabol, Plumarol
Milrinona: Corotrope
Miltefosina: Miltex
Minociclina: Minocín
Minoxidilo: Lonitén
Minoxidilo dermo: Alopexy, Carexidil, Dinaxil capilar, Lacovín, Minoxidil, Regaine, Regaxidil
Mirtazapina: Afloyán, Mirtazapina, Rexer, Vastat
Misoprostol: Cytotec
Mitomicina: Mitomycin C
Mitotano: Lysodrén
Mitoxantrona: Mitoxantrona, Novantrone, Pralifán
Mivacurio: Mivacrón
Mizolastina: Mizolén, Zolistán
Moclobemida: Manerix, Moclobemida
Modafilino: Modiodal
Molsidomina: Corpea, Molsidaín
Mometasona: Elica, Elocom, Nasonex, Rinelón nasal
Montelukast: Singulair
Morfina: Morfina, MST Continus, Oramorph, Sevredol, Skenan
Moroctocog alfa: Refacto
Moxifloxacino: Actira, Havelog, Octegra, Proflox
Moxonidina: Moxon
Mupirocina: Bactrobán, Plasimine
Mycobacterium bovis: Immucyst BCG, Oncocine

N

Nabradina: Corlentor, Procoralán
Nabumetona: Listrán, Relif
Nadifloxacino: Nadixa
Nadolol: Solgol
Nadroparina: Fraxiparina
Nafarelina: Synarel
Nafazolina: Colirio alfa, Miraclar
Naftidrofurilo: Praxilene
Naftifina: Micosona
Naloxona: Naloxona, Naloxone
Naltrexona: Antaxone, Celupán, Revia
Nandrolona: Deca Durabolín
Naproxeno: Aliviomás, Antalgín, Denaxprén, Lundirán, Momen, Naprosyn, Naproxeno, Tacrón
Naratriptán: Naramig
Natalizumab: Tysabri
Nateglinida: Starlix
Nebivolol: Lobivón, Silostar
Nedocromilo: Cetimil, Tilad
Nelarabina: Atriance
Nelfinavir: Viracept
Neomicina: Neomicina
Neostigmina: Neostigmina, Prostigmine
Nevirapina: Viramune
Nicardipino: Dagán, Flusemide, Lecibral, Lincil, Lucenfal, Nerdipina, Nicardipino, Vasonase
Nicergolina: Sermión, Varsón
Nicorandil: Dancor
Nicotina: Nicomax, Nicorette, Nicotinell, Niquitín
Nicumalona: v. Acenocumarol
Nifedipino: Adalat, Nifedipino, Pertensal
Niflúmico, ácido: v. Ácido niflúmico
Nimodipino: Admón, Brainal, Calnit, Kenesil, Modus, Nimodipino, Nimotop, Remontal
Nisoldipino: Sular, Syscor
Nistatina: Mycostatín
Nitrato de glicerilo: v. Nitroglicerina

Nitrendipino: Baypresol, Gericin, Niprina, Nitrendipino, Tensogradal, Vastensium
Nitrofural: Furacín
Nitrofurantoína: Furantoína, Furobactina
Nitroglicerina: Cordiplast, Dermatrans, Diafusor, Epinitrín, Minitran, Nitradisc, Nitro Dur, Nitroderm, Nitroplast, Solinitrina, Trinipatch, Vernies
Nitroprusiato sódico: Nitroprussiat
Nizatidina: Distaxid
Nonacog alfa: Benefix
Noradrenalina: Noradrenalina, Norages
Norelgestromina: Evra
Noretindrona: v. Noretisterona
Noretisterona: Primolut Nor
Norfloxacino: Amicrobín, Baccidal, Chibroxín Esclebín, Espedén, Nalión, Norflok, Norfloxacino, Noroxín, Senro, Uroctal, Xasmun
Norgestimato: Edelsín
Norgestrel (+ estradiol): Progylutón
Nortriptilina: Norfenazín, Paxtibi
Noscapina: Tuscalmán

O

Octogog alfa: Advate, Helixate Nexgen, Kogenate, Recombinate
Octreótida: Octreótida, Sandostatín
Ofloxacino: Oflovir, Ofloxacino, Surnox
Olanzapina: Zyprexa
Olmesartán: Ixia, Olmetec, Openvás
Olopatadina: Opatanol
Omalizumab: Xolair
Omeprazol: Audazol, Aulcer, Belmazol, Ceprandal, Dolintol, Elgam, Emeprotón, Gastrimut, Indurgán, Ipirasa, Losec, Miol, Norpramín, Nuclosina, Omaprén, Omeprazol, Ompranyt, Parizac, Pépticum, Prysma, Sanamidol, Ulceral, Ulcesep, Ulcometión, Zimor
Ondansetrón: Ondansetrón, Yatrox, Zofrán
Orlistat: Xenical
Otilonio: Spasmoctyl
Oxaliplatino: Eloxatín, Oxaliplatino
Oxatomida: Cobiona, Oxatokey
Oxcarbazepina: Epilexter, Trileptal
Oxibuprocaína: Prescaína
Oxibutinina: Ditropán, Dresplán
Oxicodona: Oxycontín, Oxynorm
Oxiconazol: Salongo
Óxido nítrico: Inomax
Oximetazolina: Alerfrín, Antirrinum, Corilisina, Couldespir, Nasolina, Nebulicina, Oftinal, Respibien, Respir, Serranasal, Utabón
Oxitetraciclina: Terramicina oft., Terramicina
Oxitocina: Syntocinón
Oxitriptán: Cincofarm
Oxprenolol: Trasicor

P

Paclitaxel: Paclitaxel, Paxene, Taxol
Palivizumab: Synagis
Palonosetron: Aloxi
Pamidrónico, ácido: Aredia, Linotén, Pamidronato, Pamifos
Pantoprazol: Anagastra, Pantecta, Pantoprazol, Ulcotenal
Papaverina: Sulmetín papaverina
Paracetamol: Acertol, Antidol, Apiretal, Bolidol, Cupanol, Dafalgán, Dolgesic, Dolostop, Duorol, Efetamol, Efferalgán, Febrectal, Frenagial, Gelocatil, Lafetamol, Melabón infantil, Panadol, Paracetamol, Parafludeten, Perfalgán, Resolvebhom, Sinmol, Talgo, Termalgín, Termocatil, Tylenol, Xumadol
Parafina: Emuliquen simple, Hodernal
Parametasona: Cortidene depot
Parecoxib: Dynastat
Paricalcitol: Zemplar
Paromomicina: Humatín
Paroxetina: Casbol, Daparox, Frosinor, Motiván, Parotonina, Paroxetina, Seroxat, Xetín
Pegaptanib: Macugén
Peginterferón alfa-2a-40kd: Pegasys
Peginterferón alfa-2b: Pegintrón
Pegvisomant: Somavert
Pemetrexed: Alimta
Penciclovir: Vectavir
Penicilamina: Cupripén
Penicilina g: v. Bencilpenicilina
Pentamidina: Pentacarinat, Pentamidina
Pentazocina: Pentazocina, Sosegón
Pentosanopolisulfúrico: Fibrocid
Pentostatina: Nipent
Pentoxifilina: Elorgán, Hemovás, Nelorfín, Pentoxifilina, Retimax
Perfenzazina: Decentán
Pergolida: Pergolida, Pharkén
Periciazina: Nemactil
Perindopril: Coversyl, Perindopril
Permetrina: Permetrina, Sarcop
Petidina: Dolantina
Picosulfato sódico: Contumax, Evacuol, Ezor, Gutalax, Lubrilax, Skilax
Piketoprofeno: Calmatel, Triparsean
Pilocarpina: Colircusí pilocarpina, Isopto carpina, Salagén
Pimecrolimus: Elidel, Rizán
Pimozida: Orap
Pinaverio: Eldicet
Pinazepam: Duna
Pioglitazona: Actos
Pipemídico, ácido: Galusán, Nuril, Urisán, Uropipedil
Piperazina: Vermi Quimpe
Pipotiazina: Lonserén
Piracetam: Ciclofalina, Nootropil
Pirantel: Lombriareu, Trilombrín
Pirazinamida: Pirazinamida
Piretanida: Perbilén
Piricarbato: Esterbiol
Piridostigmina: Mestinón
Piridoxina: Benadón, Conductasa
Pirimetamina: Daraprim
Piritionato de zinc: Zincatión
Pirlindol: Lifril
Piroxicam: Brexinil, Cycladol, Doblexán, Feldene, Improntal, Piroxicam, Sasulén, Vitaxicam
Pirvinio: Pamoxán
Pizotifeno: Mosegor, Sandomigrán
Plata, nitrato: Argenpal
Podofilotoxina: Wartec
Polidocanol: Etoxisclerol
Poliestirensulfonato cálcico: Resincalcio
Poliestirensulfonato sódico: Resinsodio
Polividona: Oculotect
Povidona yodada: Acydona, Betadine, Betatul, Curadona, Iodina, Orto dermo P, Polividona yodada, Sanoyodo, Topionic
Pramipexol: Mirapexín
Pramocaína: Balsabit, Pramox
Pranoprofeno: Oftalar

Pravastatina: Bristacol, Lipemol, Liplat, Prareduct, Pravastatina, Pritadol
Prazosina: Miniprés
Prednicarbato: Batmen, Peitel
Prednisolona: Estilsona
Prednisona: Dacortín, Prednisona
Pregabalina: Lyrica
Primidona: Mysoline
Procaína: Procaína
Procainamida: Biocoryl
Procarbazina: Natulán
Prociclidina: Kemadrén
Progesterona: Crinone, Progeffik, Utrogestán
Proglumetazina: Prodamox
Promestrieno: Colpotrofín
Prometazina: Fenergán tópico, Frinova
Propafenona: Rytmonorm
Propifenazona: Optalidón (com cafeína)
Propofol: Dipriván, Ivofol, Propofol, Recofol
Propranolol: Sumial
Protamina: Protamina
Protrombina: Octaplex, Prothromplex
Protirrelina: TRH Prem
Pseudoefedrina: Neo Durasina

Q

Quazepam: Quiedorm
Quenodesoxicólico, ácido: v. Ácido quenodesoxicólico
Quetiapina: Quetiapina, Seroquel
Quinagolida: Norprolac, Prodelion
Quinapril: Acuprel, Ectrén, Lidaltrín, Quinapril

R

Rabeprazol: Aciphex, Pariet
Racedacotrilo: Tiorfán
Raloxifeno: Evista, Optruma
Raltitrexed: Tomudex
Ramipril: Acovil, Carasel, Ramipril
Ranibizumab: Lucentis
Ranitidina: Alquén, Aracidina, Arcid, Ardoral, Coralén, Denulcer, Leiracid, Quantor, Ran H2, Ranidín, Ranitidina, Ranuber, Rubiulcer, Tanidina, Terposén, Toriol, Underacid, Zantac
Rasagilina: Azilect
Rasburicasa: Fasfurtec
Reboxetina: Irenor, Norebox
Remifentanilo: Ultiva
Repaglinida: Novonorm, Prandín
Retapamulina: Altargo
Reteplasa: Rapilysin
Retinol: Auxina A, Biominol A
Ribavirina: Copegus, Rebetol
Ricino: Aceite de ricino
Rifabutina: Ansatipín
Rifampicina: Rifaldín, Rimactán
Rifaximina: Spiraxín, Zaxine
Riluzol: Rilutek
Rimexolona: Vexol
Risedrónico, ácido: Acrel, Actonel
Risperidona: Arkeín, Atornil, Diaforín, Risfarmal, Risperdal, Risperidona
Ritodrina: Pre Par
Ritonavir: Norvir
Rituximab: Mabthera
Rivastigmina: Exelón, Prometab
Rizatriptán: Maxalt
Rocuronio: Esmerón
Ropinirol: Adartrel, Requip, Ropigén
Ropivacaína: Naropín
Rosiglitazona: Avandia
Rotigotina: Neupro
Roxatidina: Zarocs
Roxitromicina: Macrosil, Roxitromicina, Rulide
Rupatamida: Alergoliber, Rinialer, Rupafín
Rufinamida: Novelón

S

Salbutamol: Aldobronquial, Buo Air, Buto Asma, Respiroma, Salbutamol, Ventilastín, Ventolín
Salicilato de picolamina: Algiospray
Salicílico, ácido: v. Ácido salicílico
Salmeterol: Beglán, Betamicán, Inaspir, Serevent
Saquinavir: Invirase
Selegilina: Plurimén, Selegilina
Selenio: Bioselenium, Caspiselenio
Sen: Bekunis Instant, Laxante Bescansa, Laxante Olan, Laxante Salud
Senósidos: Justelax, Modane, Puntual, Puntualex, Pursenid, X Prep
Sermorelina: Geref
Sertaconazol: Dermofix, Dermoseptic, Zalaín
Sertindol: Serdolect
Sertralina: Altisbén, Aremis, Besitrán, Sertralina, Sertralix
Sevelamer: Renagel
Sevoflurano: Sevorane
Sibutramina: Reductil
Sildenafilo: Rebatio, Viagra
Silimarina: Legalón, Silarine
Simvastatina: Alcosín, Arudel, Belmalip, Colemín, Glutasey, Histop, Lipocidén, Pantok, Simvastatina, Zocor
Sirolimus: Rapamune
Sitagliptina: Januvia
Sitaxentan: Thelin
Somatostatina: Somatostatina, Somonal
Somatotropina: Genotonorm, Humatrope, Norditropín, Nutropín, Omnitrope, Saizén, Zomactón
Sorafenib: Nexavar
Sotalol: Sotalol, Sotapor
Succinilcolina: v. Suxametonio
Sucralfato: Urbal
Sulbactam (+ ampicilina): Bacimex, Betamaz, Unasyn
Sulfadiazina: Sulfadiazina
Sulfadiazina plata: Flammazine, Silvederma
Sulfametoxazol: v. Cotrimoxazol
Sulfanilamida: Azol polvo
Sulfasalazina: Salazopyrina
Sulindaco: Sulindal
Sulodexida: Aterina, Luzone
Sulpirida: Digtón, Dogmatil, Guastil, Lebopride, Psicocén, Tepavil
Sumatriptán: Imigrán, Sumatriptán
Sunitinib: Sutent
Surfactante pulmonar bovino: Survanta
Surfactante pulmonar porcino: Curosurf
Suxametonio: Anectine, Mioflex
Suxibuzona: Danilón tópico

T

Tacalcitol: Bonalfa
Tacrolimus: Prograf
Tadalafilo: Cialis
Tamoxifeno: Nolvadex, Tamoxifeno, Yacesal

Tamsulosina: Omnic, Tamsulosina, Urolosín
Tasonermina: Beromún
Taxol: v. Paclitaxel
Tazaroteno: Zorac
Tazobactam (+ piperacilina): Tazocel
Tegafur: Utefos
Teicoplanina: Targocid
Telitromicina: Ketec
Telmisartán: Micardis, Pritor
Temozolamida: Temodal
Tenecteplasa: Metalyse
Tenipósido: Vumón
Tenofovir: Viread
Tenoxicam: Reutenoxl
Teofilina: Elixifilin, Eufilina, Histafilín, Pulmeno, Teofilina, Teolixir, Teromol, Theo Dur, Theolair, Theoplus
Terazosina: Alfaprost, Deflox, Magnurol, Mayul, Sutif, Teraumón, Terazosina, Zayasel
Terbinafina: Fungicare, Lamisil, Latixane, Terbinafina
Terbutalina: Tedipulmo, Terbasmín
Terfenadina: Cyater, Ternadín
Terlipresina: Glypressin
Testosterona: Androderm, Numanis, Reandrón, Testex, Testim, Testogel
Tetracaína: Anestesia Topi, Lubricante Urol
Tetraciclina: Quimpe Antibiótico, Tetraciclina
Tetracosáctido: Nuvacthén depot
Tetrazepam: Myolastán
Tetridamina: Fomene
Terizolina: Azulina, Vispring
Tiagabina: Gabitril
Tiamazol: Tirodril
Tiamina: Benerva
Tiaprida: Tiaprizal
Tibolona: Boltín
Ticarcilina: Ticarpén
Ticlopidina: Ticlodone, Ticlopidina, Tiklid
Tietilperazina: Torecán
Tiludrónico, ácido: Skelid
Timolol: Cusimolol, Nyolol, Timabak, Timoftol, Timogel, Timolol
Tinidazol: Tricolam
Tinzaparina: Innohep
Tioconazol: Onicozol, Tioconazol, Tiofulvín, Trosderm,Trosid
Tioguanina: Tioguanina
Tiomucasa: Thiomucase
Tiopental sódico: Pentothal, Tiobarbital
Tioperazina: Majeptil
Tiotropio: Spiriva
Tipranavir: Aptivus
Tirofibán: Agrastat
Tirotropina alfa: Thyrogen
Tizanidina: Sirdalud
Tobramicina: Tobi, Tobra Gobens, Tobramicina
Tocoferol: Auxina E, Ephynal
Tolcapona: Tasmar
Tolmetina: Artrocaptín
Tolterodina: Detrusitol, Urotrol
Topiramato: Bipomax, Topamax, Topiramato
Topotecán: Hycamtin
Torasemida: Dilutol, Isodiur, Sutril, Tadegán, Torasemida
Toremifeno: Farestón
Toxina botulínica (tipo A): Botox, Disport, Vistabel
Toxina botulínica (tipo B): Neurobloc
Trabectedina: Yondelis
Tramadol: Adolonta, Ceparidín, Dolodol, Dolpar, Tioner, Tradonal, Tralgiol, Tramadol, Zytrán
Tramazolina: Rhinospray
Trandolapril: Goptén, Odrik
Tranexámico, ácido: v. Ácido tranexámico
Tranilcipromina: Parnate
Trastuzumab: Herceptín
Travoprost: Travatán
Trazodona: Deprax
Tretinoína: Dermojuventus, Retinova, Retirides, Vesanoid, Vitanol
Triamcinolona: Kenalog Orabase, Nasacort, Proctosteroid, Trigón depot
Triamtereno: Salidur
Triazolam: Halción
Trifluoperazina: Eskazine
Triflusal: Anpeval, Disgrén, Limavet, Triflusal
Trihexifenidilo: Artane
Trimebutina: Polibutín
Trimetazidina: Idaptán, Trimetazidina
Trimetoprima: v. Cotrimoxazol
Trimipramina: Surmontil
Trioxano: Diformil
Tripelenamina: Azarón
Triptorelina: Decapeptyl, Gonapeptyl
Trofosfamida: Genoxal trofosfamida
Tromantadina: Viru serol
Tropicamida: Colircusí tropicamida
Tropisetrón: Navobán, Saronil
Trospio: Spasmosarto, Uraplex
Troxerutina: Esberivén

U

Urapidilo: Elgadil
Urofolitropina: Bravelle
Uroquinasa: Urokinase, Uroquidán
Ursodesoxicólico, ácido: v. Ácido ursodesoxicólico

V

Valaciclovir: Valherpes, Valtrex, Virval
Valganciclovir: Valcyte
Valproico, ácido: Ácido valproico, Depakine, Milzone
Valpromida: Depamide
Valsartán: Co Diován, Co Vals, Diován, Kalpress, Mitén, Vals
Vancomicina: Vancomicina
Vardenafilo: Levitra
Vareniclina: Champix
Vecuronio: Norcurón
Venlafaxina: Dobupal, Flaxén, Vandral, Venlafaxina
Veraliprida: Agreal
Verapamilo: Manidón
Verteporfina: Visudyne
Vigabatrina: Sabrilex
Vinblastina: Vinblastina
Vinburnina: Cervoxán
Vincamina: Tefavinca, Vincacén, Vincaminol
Vincristina: Vincristina, Vincrisul
Vindesina: Enisón
Vinorelbina: Navelbine
Voriconazol: Vfend

W

Warfarina: Aldocumar, Tedicumar

X

Xilometazolina: Amidrín, Idasal, Otrivín, Rinoblanco
Xipamida: Diurex

Y

Yoduro potásico: Babyodo, Yodafar

Z

Zafirlukast: Accolate, Aeronix, Olmorán
Zaleplón: Sonata
Zanamivir: Relenza
Ziconotida: Prialt
Zidovudina: Retrovir, Zidovudina
Ziprasidona: Geodón, Zeldox
Zoledrónico, ácido: Aclasta, Zometa
Zolmitriptán: Zomig
Zolpidem: Dalparán, Stilnox, Zolpidem
Zonisamida: Zonegrán
Zopiclona: Datolán, Limován, Siatén, Zopicalma
Zuclopentixol: Clopixol

APÉNDICE B
Especialidades farmacéuticas - nombre genérico

A

AAS: ácido acetilsalicílico
Abelcet: anfotericina B
Abilify: aripiprazol
Abones: interferón beta-1a
Absorlent: estradiol
Acabel: lornoxicam
Accolate: zafirlukast
Acebutolol: sectral
Aceite de ricino: ricino
Acertol: paracetamol
Acetensil: enalapril
Acfol: fólico, ácido
Aciclostad tópico: aciclovir (dermo)
Aciclostad: aciclovir
Ácido fólico aspol: fólico ácido
Acido valproico: valproico ácido
Aciphex: rabeprazol
Aclasta: zoledrónico ácido
Acnemín: isotretinoína
Acovil: ramipril
Acrel: ácido risedrónico
Actilyse: alteplasa
Actimag: magnesio pidolato
Actiq: fentanilo
Actira: moxifloxacino
Actithiol: carbocisteína
Actocortina: hidrocortisona
Actonel: ácido risedrónico
Actos: pioglitazona
Actrapid: insulina
Acuprel: quinapril
Acydona: povidona yodada
Ada: fenilefrina rino
Adalat: nifedipino
Adartrel: ropinirol
Adenocor: adenosina
Adenoscán: adenosina
Adiro: ácido acetilsalicílico
Admón: nimodipino
Adofén: fluoxetina
Adolonta: tramadol
Adolquir: dexketoprofeno
Adreject: epinefrina
Adrenalina: epinefrina
Adrovance: colecalciferol
Adulax: glicerol
Advate: factor VIII recombinante
Advate: octogog alfa
Advil: ibuprofeno
Aerius: desloratadina
Aero red: dimeticona
Aeroderm: lidocaína
Aeronix: zafirlukast
Aerrane: isoflurano
Afloyán: mirtazapina
Afluon: azelastina
Aftasone: hidrocortisona
Agenerase: amprenavir
Ageroplás: ditazol
Agerpen: amoxicilina
Agilona: flufenamato de bencidamina
Agrastat: tirofibán
Agreal: veraliprida
Airtal: aceclofenaco
Akinetón: biperideno
Alafén: aceclofenaco
Alapryl: halazepam
Alcis semanal: estradiol
Alcis: estradiol
Alcosín: simvastatina
Aldactone 100: espironolactona
Aldactone A: espironolactona
Aldobronquial: salbutamol
Aldocumar: warfarina
Aldomet: metildopa
Aldosomnil: lormetazepam
Aldospray analgésico: mabuprofeno
Alercina: cetirizina
Alerfrín: oximetazolina
Alergocrom: cromoglícico (cromoglicato)
Alergoliber: rupatamida
Alerlisín: cetirizina
Alerrid: cetirizina
Aleudrina: isoprenalina
Alfaprost: terazosina
Alfitar: brea de hulla
Algi mabo: metamizol
Algiasdín: ibuprofeno
Algidrín: ibuprofeno
Algikey: ketorolaco
Algiospray: salicilato de picolamina
Alimta: pemetrexed
Aliveg: cimetidina
Aliviodol: meloxicam
Aliviomás: naproxeno
Aliviosín: indometacina
Almax: almagato
Almotriptán: almográn almotriptán
Alogesia: ibuprofeno
Alomide: lodoxamida
Alopexy: minoxidilo dermo
Aloxi: palonosetron
Alphagan: brimonidina
Alphosyl champú: brea de hulla
Alprostadil: alprostadilo
Alquén: ranitidina
Altargo: retapamulina
Altezym: azitromicina
Altior: ibuprofeno
Altisbén: sertralina
Alubiphar: almasilato
Alugel: algeldrato
Amaryl: glimepirida
Ambisome: anfotericina B liposomas
Ambrolitic: ambroxol
Amchafibrín: ácido tranexámico
Ameride: amilorida en asociación
Amicacina: amikacina
Amicrobín: norfloxacino
Amidrín: xilometazolina
Amignul: almotriptán
Amitrón: amoxicilina
Amlor: amlodipino
Amoclave: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Amoteín: metronidazol
Amoxarén: amoxicilina
Amoxi gobens: amoxicilina
Amoxyplus: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Amphocil: anfotericina B
Ampilevel: ampicilina-benzatina
Anaclosil: cloxacilina
Anafranil: clomipramina
Anagastra: pantoprazol

Anatac: carbocisteína
Anbinex: antitrombina III
Androcur: ciproterona
Androderm: testosterona
Anectine: suxametonio
Anestesia Local Braun: cincocaína
Anestesia topi: tetracaína
Anexate: flumazenilo
Angiodrox: diltiazem
Angiox: bivaluridina
Anpeval: triflusal
Ansatipín: rifabutina
Antabus: disulfiramo
Antalgín: naproxeno
Antaxone: naltrexona
Antibiopén: ampicilina
Anticude: edrofonio
Antidol: paracetamol
Antihistamínico Llorens: clorfenamina
Antirrinum: oximetazolina
Antiverrugas ortho: ácido salicílico
Apamox: amoxicilina
Apidra: insulina glulisina
Apiretal: paracetamol
Apocard: flecainida
Aprovel: irbesartán
Aptivus: tipranavir
Aquitos: dextrometorfano
Aracidina: ranitidina
Arandia: rosiglitazona
Aranesp: darbepoetina alfa
Arava: leflunomida
Arcental: ketoprofeno
Arcid: ranitidina
Arcoxi: etoricoxib
Ardine: amoxicilina
Ardoral: ranitidina
Aredia: pamidrónico ácido
Aremis: sertralina
Argenpal plata: nitrato
Aricept: donepezilo
Arimidex: anastrozol
Arisenox: arsénico trióxido
Arixtra: fondaparinux
Arkeín: risperidona
Arkocápsulas carbón: carbón adsorbente
Armil: benzalconio
Aromasil: exemestano
Artane: trihexifenidilo
Artedil: manidipino
Arteolol: carteolol
Articalm: ibuprofeno dermo
Artilog: celecoxib
Artrinovo: indometacina
Artrocaptín: tolmetina
Arudel: simvastatina
Ascal: carbasalato cálcico
ASL Normon: ácido acetilsalicílico
Aspirina: ácido acetilsalicílico
Aspitopic: etofenamato
Astonín: fludrocortisona
Astudal: amlodipino
Atarax: hidroxizina
Atenavit: antitrombina III
Atepodín: adenosina trifosfato
Aterina: sulodexida
Aterkey: lovastatina
Ativol: finasterida
Atornil: risperidona
Atriance: nelarabina
Atriscal: dexibuprofeno
Atropina Braun: atropina
Atropina sulfato Serra: atropina
Atrovent: ipratropio
Audazol: omeprazol
Augmentine: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Augmentine: amoxicilina
Aulcer: omeprazol
Auxina A: retinol
Auxina E: tocoferol
Avastín: bevacizumab
Avidart: dutasterida
Axiago: esomeprazol
Axura: memantina
Aydolid: fosfosal
Azarón: tripelenamina
Azilect: rasagilina
Azol polvo: sulfanilamida
Azomyr: desloratadina
Azopt: brinzolamida
Aztreonam: azactam
Azulina: terizolina

B

Babyodo: yoduro potásico
Baccidal: norfloxacino
Bacimex: sulbactam (+ ampicilina)
Bactil: ebastina
Bactrobán: mupirocina
Balsabit: pramocaína
Bamalite: lansoprazol
Bambec: bambuterol
Baraclude: entecavir
Baripril: enalapril
Bas dextrán: dextrano 40
Batmen: prednicarbato
Bator: lansoprazol
Baycip: ciprofloxacino
Baypresol: nitrendipino
Beclo asma: beclometasona
Beclo rino: beclometasona
Becloenema: beclometasona
Becloforte inhal: beclometasona
Beclomet easyhaler: beclometasona
Beclonase nasal: beclometasona
Beclosona: beclometasona
Beconase nasal: beclometasona
Becotide: beclometasona
Beglán: salmeterol
Bekunis instant: sen
Bel labial: aciclovir (dermo)
Belara: clormadinona (+ estrógeno)
Belara: etinilestradiol (+ gestágeno)
Belmacina: ciprofloxacino
Belmalax: lactulosa
Belmalip: simvastatina
Belmazol: omeprazol
Belokén: metoprolol
Belprel: lisinopril
Bemolán: magaldrato
Benadón: piridoxina
Benadryl: difenhidramina
Benefix: factor IX recombinante
Benefix: nonacog alfa
Beneflur: fludarabina
Benerva: tiamina
Benestán: alfuzosina
Beniod: delapril
Benoral: fenoximetilpenicilina-benzatina
Benoxygel: benzoilo
Benzetacil: bencilpenicilina-benzatina
Beriate P: factor VIII
Beromún: tasonermina
Besilato: atracurio
Betadine: povidona yodada
Betaferón: interferón beta-1b
Betagán: levobunolol
Betamaz: sulbactam (+ ampicilina)
Betamicán: salmeterol
Betatul: povidona yodada
Betnovate: betametasona
Betoptic: betaxolol
Betsuril: beclometasona
Bettamousse: betametasona
Bexatus: dextrometorfano
Bexistaril: ibuprofeno
Bicasan: dextrometorfano
Biclin: amikacina
Bifoal semanal: alendrónico ácido
Bifokey: bifonazol
Bilina: levocabastina
Biocadmio: cadmio
Biocef: ceftibuteno

Biocoryl: procainamida
Biodramina: dimenhidrinato
Biolid: ispágula
Biominol A: retinol
Bioplak: ácido acetilsalicílico
Bioselenium: selenio
Bipomax: topiramato
Bisoltus: codeína
Bisolvón antitusivo: dextrometorfano
Bisolvón: bromhexina
Bitensil: enalapril
Blaston: cinitaprida
Blokium: atenolol
Blopress: candesartán
Bolidol: paracetamol
Boltín: tibolona
Bonalfa: tacalcitol
Bondronat: ibandrónico ácido
Bonefos: clodrónico ácido
Bonviva: ibandrónico ácido
Boraline: fenilefrina oftal
Borbalán: amoxicilina
Borea: megestrol
Bosporón: lornoxicam
Botox: toxina botulínica (tipo a)
Brainal: nimodipino
Bravelle: urofolitropina
Bremón: claritromicina
Brevibloc: esmolol
Brexinil: piroxicam
Bristacol: pravastatina
Britamox: amoxicilina
Britapén: ampicilina
Bromuro de ipratropio: ipratropio
Broncoral: formoterol
Brondix: amoxicilina
Bronsema: eritromicina
Brotazona: feprazona
Buo air: salbutamol
Buprex: buprenorfina
Burmicín: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Buscapina: butilescopolamina bromuro
Buscar: buspirona
Busidril: ebastina
Busilvex: busulfán
Busulfano: busulfán
Butazolidina: fenilbutazona
Buto asma: salbutamol

C

Cabergolina: cabergolina
Cafeína: durvitan
Calbión semanal: alendrónico ácido
Calcijex: calcitriol
Calcinar: calcitonina
Calcio 20: calcio fosfato
Calcitonina: calcitonina
Calcium sandoz: calcio glubionato
Callicida: ácido salicílico
Callofín: ácido salicílico
Calmatel: piketoprofeno
Calnit: nimodipino
Calogén: calcitonina
Campral: acamprosato
Campto: irinotecán
Canadiol: itraconazol
Cancidas: caspofungina
Candesartán: atacand
Candesartán: candesartán
Canestén: clotrimazol
Caosina: calcio carbonato
Capastat: capreomicina
Capotén: captopril
Caproamín: ácido ε-aminocaproico
Capsaicín: capsaicina
Capsicum: capsaicina
Capsidol: capsaicina
Captopril: captopril
Captosina: captopril
Carasel: ramipril
Carbamazepina: carbamazepina
Carbicalcín: elcatonina
Carbidopa levodopa: carbidopa (+ metildopa)
Carbocal: calcio carbonato
Carbón ultra: carbón adsorbente
Carboplatino: carboplatino
Cardem: celiprolol
Cardionil: isosorbida mononitrato
Cardiovás: isosorbida mononitrato
Cardiser: diltiazem
Cardurán: doxazosina
Cardyl: atorvastatina
Carexidil: minoxidilo dermo
Caricef: cefazolina
Carnicor: carnitina
Carreldón: diltiazem
Carvedilol: carvedilo
Casbol: paroxetina
Casodex: bicalutamida
Caspiselenio: selenio
Catapresán: clonidina
Catex: ciprofloxacino
Caverject: alprostadilo (uro)
Cebión: ácido ascórbico
Cedax: ceftibuteno
Cefaclor: ceclor
Cefaclor: cefaclor
Cefadroxilo: cefadroxilo
Cefalexgobens: cefalexina
Cefalotina: cefalotina
Cefazolina: areuzolín
Cefazolina: cefazolina
Cefazolina: cefazolina
Cefepima: maxipime
Cefixima: cefixima
Cefobid: cefoperazona
Cefonicid: cefonicida
Cefotaxima: cefatoxima
Cefoxitina: cefoxitina
Cefprozilo: brisoral
Cefradina: septacef
Cefradina: velocef
Ceftazidima: ceftazidima
Ceftriaxona: ceftriaxona
Cefuroxima: cefuroxima
Celebrex: celecoxib
Celestoderm: betametasona
Celestone: betametasona
Cellcept: micofenolato de mofetilo
Celsentri: maraviroc
Celupán: naltrexona
Cemidón: isoniazida
Cenaban: etofenamato
Ceneo: hidrocortisona
Cepacilina: bencilpenicilina-benzatina
Ceparidín: tramadol
Ceprandal: omeprazol
Cerazet: desogestrel
Cereneu: fosfenitoína
Certicán: everolimus
Cervoxán: vinburnina
Cesplón: captopril
Cetimerck: cetirizina
Cetimil: nedocromilo
Cetirizina: cetirizina
Cetraxal: ciprofloxacino
Cetrotide: cetrorelix
Champix: vareniclina
Chibroxín: norfloxacino
Chiclida: meclicina
Chirocane: levobupivacaína
Cialis: tadalafilo
Cibacén: benazepril
Cicer: flutrimazol
Ciclochem: ciclopirox
Ciclofalina: piracetam
Ciclopegic Llorens: ciclopentolato
Ciclopirox: ciclopirox
Cidine: cinitaprida
Cillimicina: lincomicina
Cimascal: calcio carbonato
Cinarizina: cinarizina
Cincofarm: oxitriptán

Cinfacromín: merbromina
Cinfamar: dimenhidrinato
Cinfatós: dextrometorfano
Cipobacter: ciprofloxacino
Cipralex: escitalopram
Ciprofloxacino: ciprofloxacino
Cisplatino: cisplatino
Citalopram: citalopram
Citalvir: citalopram
Citarabina: citarabina
Citrocil: dihidroestreptomicina
Citrovit: ácido ascórbico
Civerán: loratadina
Claforán: cefatoxima
Clamoxyl: amoxicilina
Claral: diflucortolona
Claritromicina: claritromicina
Clarityne: loratadina
Claversal: mesalazina
Clavucid: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Clavumox: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Cleboril: cleboprida
Clexane: enoxaparina
Clindamicina: clindamicina
Clinwas: clindamicina
Clipto: enalapril
Clobendián: diltiazem
Clopixol: zuclopentixol
Cloretilo: etilo cloruro
Clorhidrato dopamina: dopamina
Clotrimazol: clotrimazol
Clovate: clobetasol
Cloxacilina: cloxacilina
Co amoxín: amoxicilina
Co diován: valsartán
Co fluocín: fluocinolona
Co vals: valsartán
Cobiona: oxatomida
Codeisán: codeína
Colchicine Oudé: colchicina
Colemín: simvastatina
Colestid: colestipol
Colesvir: lovastatina
Colimicina: colistina
Colircusí atropina: atropina
Colircusí aureomicina: clortetraciclina
Colircusí ciclopléjico: ciclopentolato
Colircusí cloranfenicol: cloranfenicol
Colircusí dexametasona: dexametasona
Colircusí fenilefrina: fenilefrina oftal
Colircusí gentamicina: gentamicina
Colircusí pilocarpina: pilocarpina
Colircusí tropicamida: tropicamida
Colirio alfa: nafazolina
Colirio Llorens atropina: atropina
Colirio Llorens homatropina: homatoprina
Colirio ocul atropina: atropina
Colirio ocul homatoprina: homatoprina
Coliriocilina gentam: gentamicina
Colistimetato de sodio: colistimetato de sodio
Colme: carbimida cálcica
Colpotrofín: promestrieno
Comosup: glicerol
Complecal: edetato calcio disódico
Comtan: entacapona
Concerta: metilfenidato
Condrosán: condroitin sulfato
Condrosulf: condroitin sulfato
Conductasa: piridoxina
Confobos: famotidina
Controlvás: enalapril
Contumax: picosulfato sódico
Copaxone: glatiramero
Copegus: ribavirina
Copinal: acexamato de cinc
Coralén: ranitidina
Cordiplast: nitroglicerina
Corifina: azelastina
Corilisina: oximetazolina
Corlentor: nabradina
Cornina: ácido salicílico
Coroláter: diltiazem
Coronur: isosorbida mononitrato
Coroprés: carvedilol
Corotrope: milrinona
Corpea: molsidomina
Corprilor: enalapril
Cortidene depot: parametasona
Cortiespec: fluocinolona
Cortisona: altesona
Coslán: ácido mefenámico
Couldespir: oximetazolina
Couldetus: dextrometorfano
Coulergín: cetirizina
Coversyl: perindopril
Cozaar: losartán
Crema contracepti lanzas: benzalconio
Crema de magnesia: magnesio hidróxido (en combinación)
Crinone: progesterona
Crinorén: enalapril
Crisomet: lamotrigina
Cristalmina: clorhexidina
Crixiván: indinavir
Cromatonbic B12: cianocobalamina
Cromatonbiotic: ferro hierro lactato
Cronodine: diltiazem
Cronol: famotidina
Cubicín: daptomicina
Cunesín: ciprofloxacino
Cupanol: paracetamol
Cupripén: penicilamina
Curadent: lidocaína
Curadona: povidona yodada
Curafil: clorhexidina
Curosurf: surfactante pulmonar porcino
Curoxima: cefuroxima
Cusicrom: cromoglícico (cromoglicato)
Cusimolol: timolol
Cutanit: fluclorolona
Cyater: terfenadina
Cycladol: piroxicam
Cymbalta: duloxetina
Cymevene: ganciclovir
Cystagón: mercaptamina
Cytotec: misoprostol

D

Dabonal: enalapril
Dacarbazina: dacarbazina
Dacix: ciprofloxacino
Dacortín: prednisona
Dacrolux: dextrano 70
Dadosel: ibuprofeno
Dafalgán: paracetamol
Dagán: nicardipino
Daivonex: calcipotriol
Daktarín: miconazol
Dalacín: clindamicina
Dalgén: fepradinol
Dalparán: zolpidem
Dalsy: ibuprofeno
Danatrol: danazol
Dancor: nicorandil
Danilón tópico: suxibuzona
Daonil: glibenclamida
Daparox: paroxetina
Daraprim: pirimetamina
Dastosín: dimemorfano
Datolán: zopiclona
Daunorubicina: daunoblastina
Deanxit: flupentixol
Deca durabolín: nandrolona
Decapeptyl: triptorelina
Decentán: perfenzazina
Decipar: enoxaparina
Declobán: clobetasol

Deflazacort: deflazacort
Deflox: terazosina
Demotest: budesonida
Denaxprén: naproxeno
Densical: calcio carbonato
Dentispray: benzocaína
Denulcer: ranitidina
Denvar: cefixima
Depakine crono: ácido valproico
Depakine: ácido valproico
Depakine: valproico ácido
Depamide: valpromida
Depo progevera: medroxiprogesterona
Depocyte: citarabina
Deprancol: dextropropoxifeno
Deprax: trazodona
Deprelio: amitriptilina
Deratín: clorhexidina
Dercutane: isotretinoína
Dereme: beclometasona
Deripil: eritromicina dermo
Dermarén: diclorisona
Dermatrans: nitroglicerina
Dermestril: estradiol
Dermofix: sertaconazol
Dermojuventus: tretinoína
Dermosa aureomicina: clortetraciclina
Dermosa hidrocortisona: hidrocortisona
Dermoseptic: sertaconazol
Dermovagisil: lidocaína
Desferín: deferoxamina
Desmopresina: desmopresina
Despigmental: hidroquinona
Detrusitol: tolterodina
Dexafree: dexametasona
Dexametasona: dexametasona
Dexide: detaxtrano
Dexnón: levotiroxina
Dextranorm: dextrano 70
Dezacor: deflazacort
Di retard: diclofenaco
Diabinese: clorpropamida
Diacare: etinilestradiol (+ gestágeno)
Diaforín: risperidona
Diafusor: nitroglicerina
Diamicrón: gliclazida
Dianben: metformina
Diane 35: ciproterona (+ etinilestradiol)
Diane 35: etinilestradiol (+ gestágeno)
Diarfín: loperamida
Diastabol: miglitol
Diatín: elcatonina
Diazepam: diazepam
Dicinone: etamsilato
Dicloderm forte: diclorisona
Diclofenaco: diclofenaco
Dicorvín: acetilespiramicina
Dicorynán: disopiramida
Diertine: dihidroergocristina
Difaterol: bezafibrato
Differine: adapaleno
Diflucán: fluconazol
Diformil: trioxano
Difosfén: etidrónico ácido
Digaril: fluvastatina
Digervín: famotidina
Digoxina: digoxina
Digtón: sulpirida
Dihydergot: dihidroergotamina
Dilabar: captopril
Dilaclán: diltiazem
Diltiazem: diltiazem
Diltiwas: diltiazem
Diltix tópico: ibuprofeno dermo
Dilutol: torasemida
Dinaxil capilar: minoxidilo dermo
Dinisor: diltiazem
Dinobroxol: ambroxol
Diopine: dipivefrina
Diotulfaes: dosmalfato
Diován: valsartán
Dipriván: propofol
Diproderm: betametasona
Disdolén: fosfosal
Disgrén: triflusal
Disneumón pernasal: fenilefrina rino
Disport: toxina botulínica (tipo a)
Distaxid: nizatidina
Distensán: clotiazepam
Distraneurine: clometiazol
Ditensor: enalapril
Ditropán: oxibutinina
Diuzine: amilorida en asociación
Doblexán: piroxicam
Dobriciclín: amoxicilina
Dobucor: dobutamina
Dobupal: venlafaxina
Dobutamina: dobutamina
Doci: doxiciclina
Doclis: diltiazem
Doctril: ibuprofeno
Dogmatil: sulpirida
Dolak: isosorbida mononitrato
Dolalgial: clonixinato de lisina
Dolantina: petidina
Dolbufén: ibuprofeno
Dolcopin: almasilato
Dolemicín: metamizol
Dolgesic: paracetamol
Dolintol: omeprazol
Dolo nervobión: diclofenaco
Dolo voltarén: diclofenaco
Dolobid: diflunisal
Dolodol: tramadol
Dolorac: ibuprofeno
Dolostop: paracetamol
Dolotrén: diclofenaco
Dolpar: tramadol
Dolquine: hidroxicloroquina
Domperidona: domperidona
Doneka: lisinopril
Donix: lorazepam
Dopamina: dopamina
Dopergín: lisurida
Doriman: ciprofloxacino
Dorival: ibuprofeno
Dormicum: midazolam
Dormidina: doxilamina
Dormodor: flurazepam
Dosil: doxiciclina
Dostinex: cabergolina
Doxatensa: doxazosina
Doxazosina: doxazosina
Doxi sergo: doxiciclina
Doxiciclina: doxiciclina
Doxiclat: doxiciclina
Doxicrisol: doxiciclina
Doximax neo: doxazosina
Doxitén: doxiciclina
Doxium: dobesilato cálcico
Doxorubicina: doxorubicina
Dramine: meclicina
Dresplán: oxibutinina
Droal: ketorolaco
Duagén: dutasterida
Dulco laxo: bisacodilo
Dumirox: fluvoxamina
Duna: pinazepam
Duodopa: carbidopa (+ metildopa)
Duonasa: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Duorol: paracetamol
Duphalac: lactulosa
Duracef: cefadroxilo
Durogesic: fentanilo
Duspatalín: mebeverina
Dynastat: parecoxib
Dynepo: epoetina delta

E

Ebastel: ebastina
Ebastina: ebastina
Ebernet: eberconazol
Ebesucol: eberconazol

Ebixa: memantina
Ecotam: econazol
Ectrén: quinapril
Edelsín: etinilestradiol (+ gestágeno)
Edelsín: norgestimato
Edemox: acetazolamida
Edta llorens: edético ácido
Efedrina level: efedrina
Efensol: colestiramina
Efetamol: paracetamol
Efferalgán: paracetamol
Efortil: etilefrina
Elcatonina: elcatonina
Eldicet: pinaverio
Elecor: eplerenona
Elgadil: urapidilo
Elgam: omeprazol
Elica: mometasona
Elidel: pimecrolimus
Eligard: leuprorelina
Elissan: loperamida
Elixifilin: teofilina
Elo hes: hidroxietilalmidón
Elocom: mometasona
Eloisin: eledoisina
Elorgán: pentoxifilina
Eloxatín: oxaliplatino
Emadine: emedastina
Emconcor: bisoprolol
Emend: aprepitant
Emeprotón: omeprazol
Emovate: clobetasona
Emportal: lactitiol
Emthexate: metotrexato
Emtriva: emtricitabina
Emuliquen simple: parafina
Enalapril: enalapril
Enantyum: dexketoprofeno
Enbrel: etanercept
Endomina: estradiol
Endorem: hierro (III) hidróxido sacarosa
Enisón: vindesina
Enterosilicona: dimeticona
Entocord: budesonida
Epanutín: fenitoína
Ephynal: tocoferol
Epiduo: adapaleno
Epilexter: oxcarbazepina
Epinitrín: nitroglicerina
Epirubicina: epirubicina
Epivir: lamivudina
Epopén: epoetina alfa
Eprex: epoetina alfa
Eprosartán: eprosartán
Equín: estrógenos conjugados
Erbitux: cetuximab
Ergodavur: dihidroergocristina
Eridosis: eritromicina dermo
Eritrogobens, eritromicina
Eritromicina, eritromicina
Eritroveinte: eritromicina
Erraspec: guaifenesina
Esberivén: troxerutina
Escandine: ibopamina
Esclebín: norfloxacino
Escopolamina: escopolamina
Esertia: escitalopram
Esidrex: hidroclorotiazida
Eskazine: trifluoperazina
Eskazole: albendazol
Esmerón: rocuronio
Espedén: norfloxacino
Espidifén: ibuprofeno
Espironolactona: espironolactona
Esprasone: estradiol
Estabel: citalopram
Estecina: ciprofloxacino
Esterbiol: piricarbato
Estomil: lansoprazol
Estracyt: estramustina
Estraderm: estradiol
Estradot: estradiol
Estrapatch: estradiol
Estreptase: estreptoquinasa
Estreptomicina: estreptomicina
Estroffik: estradiol
Etalpha: alfacalcidol
Ethyol: amifostina
Etomidato: etomidato
Etopósido: etopósido
Etosuximida: etosuximida
Etoxisclerol: polidocanol
Etumina: clotiapina
Eucoprost: finasterida
Eudiges: lansoprazol
Eufilina: aminofilina
Eufilina: teofilina
Euglucón: glibenclamida
Eulexín: flutamida
Eulitop: bezafibrato
Eupén: amoxicilina
Euprotín: lenograstim
Euradal: bisoprolol
Euraxil: crotamitón
Euskín: eritromicina dermo
Eutirox: levotiroxina
Evacuol: picosulfato sódico
Eviantrina: famotidina
Evista: raloxifeno
Evoltra: clofarabina
Evopa: estradiol
Evra: etinilestradiol (+ gestágeno)
Evra: norelgestromina
Exelón: rivastigmina
Exjade: deferasirox
Extur: indapamida
Ezetrol: ezetimida

F

Ezor: picosulfato sódico
Fabrazyme: agalsidasa beta
Factopán: ibuprofeno
Fagastril: famotidina
Falcol: aceclofenaco
Famciclovir: famciclovir
Famokey: famotidina
Famotidina: famotidina
Famulcer: famotidina
Famvir: famciclovir
Fanaxal: alfentanilo
Fanhdi: factor VIII
Farestón: toremifeno
Farlutal: medroxiprogesterona
Farmacné: isotretinoína
Farmaproína: bencilpenicilina-procaína
Farmiblastina: doxorubicina
Farmorubicina: epirubicina
Fasfurtec: rasburicasa
Faslodex: fulvestrant
Fastum: ketoprofeno
Febrectal: paracetamol
Feiba inmuno: complejo coagulante antiinhibidor
Feldene: piroxicam
Felixene: ciprofloxacino
Felodipino: felodipino
Femara: letrozol
Feminalin: ibuprofeno
Fenergán tópico: prometazina
Fenistil: dimetindeno
Fenitoína: fenitoína
Fentanest: fentanilo
Fentanilo: fentanilo
Fenticonazol: laurimic fenticonazol
Ferplex 40: hierro (III) proteinsuccinilato
Ferriprox: deferiprona
Ferro gradumet: hierro sulfato
Ferro semar: ascorbato de hierro
Ferrocur: hierro (III) proteinsuccinilato
Ferroprotina: ferrimanitol
Fibrocid: pentosanopolisulfúrico
Fidium: betahistina

Fiedosín: ibuprofeno
Finacea: azelaico ácido
Finasterida: finasterida
Flagyl vaginal: metronidazol
Flagyl: metronidazol
Flammazine: sulfadiazina plata
Flaxén: venlafaxina
Flerudín: flunarizina
Flexidol: fepradinol
Flexresán: isotretinoína
Flicum: flubendazol
Flixotide: fluticasona
Flogoprofén: etofenamato
Flogoter: indometacina
Flolán: epoprostenol
Flubasón: desoximetasona
Flubiotic: amoxicilina
Fluconazol: fluconazol
Fludán codeína: codeína
Flugizol: lansoprazol
Fluidasa: mepiramina
Fluidin: carbocisteína
Fluimucil: acetilcisteína
Flumazenilo: flumazenilo
Flumil antídoto: acetilcisteína antídoto
Flumil: acetilcisteína
Flumonac: acetilcisteína
Fluocid: fluocinolona
Fluocinónido: novoter
Fluodermo: fluocinolona
Fluoro uracil: fluorouracilo
Fluorouracilo: fluorouracilo
Fluoxetina: fluoxetina
Flurpax: flunarizina
Flusemide: nicardipino
Flusolgén: fluocinolona
Flusonal: fluticasona
Flusporán: flutrimazol
Flutamida: flutamida
Flutenal: flupamesona
Flutox: cloperastina
Fluvoxamina: fluvoxamina
FML: fluorometolona
Folaxín: levofolinato cálcico
Folidán: folinato cálcico
Folinato cálcico: cromatonbic folínico
Folinato: folinato cálcico
Fomene: tetridamina
Foradil: formoterol
Forane: isoflurano
Fordiurán: bumetanida
Formoterol: formoterol
Formulaexpec: guaifenesina
Formulatus: dextrometorfano
Fortam: ceftazidima
Fortasec: loperamida
Fortecortín: dexametasona
Forvey: frovatriptan
Fosamax: alendrónico ácido
Fosatur: elcatonina
Foscavir: foscarnet
Fosfocina: fosfomicina
Fosinopril: fosinopril
Fositens: fosinopril
Fragmín: dalteparina
Fraxiparina: nadroparina
Fremet: cimetidina
Frenacil: acetilcisteína
Frenagial: paracetamol
Frenal: cromoglícico (cromoglicato)
Frenatermín: ibuprofeno
Frenatus: dextrometorfano
Frinova: prometazina
Frobén: flurbiprofeno
Frosinor: paroxetina
Fucidine: fusídico ácido
Fucithalmic: fusídico ácido
Fucithalmic: fusídico ácido
Fulcín: griseofulvina
Fulgium: bencidamina
Funcenal: flutrimazol
Funganiline: anfotericina B tópica
Fungarest: ketoconazol
Fungicare: terbinafina
Fungisdín: miconazol
Fungizona endovenosa: anfotericina B
Fungo zeus: ketoconazol
Fungowas: ciclopirox
Furantoína: nitrofurantoína
Furobactina: nitrofurantoína
Furosemida: furosemida
Fusaloyos: fusafungina
Futurán: eprosartán
Fuzeón: enfubirtida

G

Gabamerck: gabapentina
Gabapentina: gabapentina
Gabatur: gabapentina
Gabitril: tiagabina
Galusán: pipemídico ácido
Garanil: captopril
Gardenal: fenobarbital
Garia: cefpodoxima-proxetilo
Gartricín: benzocaína
Gastrimut: omeprazol
Gastrodenol: dicitrato bismutato tripotásico
Gastrodomina: famotidina
Gastrofrenal: cromoglícico (cromoglicato)
Gastromol: magaldrato
Gelcén: capsaicina
Gelidita: fluocinolona
Gelobufén: ibuprofeno dermo
Gelocatil: paracetamol
Gelofeno: ibuprofeno
Gely lanzas: glicerol dermo
Gemfibrocilo: gemfibrozilo
Gemzar: gemcitabina
Genotonorm: somatotropina
Genoxal: ciclofosfamida
Genprol: citalopram
Genta gobens: gentamicina
Gentamedical: gentamicina
Gentamicina: gentamicina
Gentamival: gentamicina
Geodón: ziprasidona
Gerbín: aceclofenaco
Geref: sermorelina
Gericin: nitrendipino
Gevramycin: gentamicina
Gine micetal: flutrimazol
Ginecrín: leuprorelina
Giroflox: ciprofloxacino
Glaucodine: diclofenamida
Gliadel: carmustina
Glicerina bidestil: glicerol dermo
Glicerina: glicerol
Glicerol isdin: glicerol dermo
Glicerol: glicerol
Glimepirida: glimepirida
Glivec: imatinib
Globuce: ciprofloxacino
Glucagén hypokit: glucagón
Glucantime: antimoniato de meglumina
Glucobay: acarbosa
Glucolón: glibenclamida
Gluconato cálcico pharma: calcio gluconato
Glumida: acarbosa
Glurenor: gliquidona
Glutaferro: ferroglicina sulfato
Glutasey: simvastatina
Glypressin: terlipresina
Gobemicina retard: ampicilina-benzatina
Gobemicina: ampicilina
Gonal F: folitropina alfa
Gonapeptyl: triptorelina
Goptén: trandolapril
Goxil: azitromicina
Granocyte: lenograstim

Gratusminal: fenobarbital
Grisetín: flutamida
Guastil: sulpirida
Gutalax: picosulfato sódico
Gynovín: etinilestradiol (+ gestágeno)
Gynovín: gestodeno (+ etinilestradiol)

H

Haes estéril: hidroxietilalmidón
Halción: triazolam
Halog: halcinónido
Haloperidol: haloperidol
Hansaterm: capsaicina
Harmonet: etinilestradiol (+ gestágeno)
Harmonet: gestodeno (+ etinilestradiol)
Havelog: moxifloxacino
HCG lepori: gonadotrofina coriónica humana
Helixate nexgen: octogog alfa
Hemo 141: etamsilato
Hemodrén: hidrocortisona
Hemorrane: hidrocortisona
Hemovás: pentoxifilina
Heparina cálcica: heparina
Heparina sódica: heparina
Heparina vedim: heparina
Hepsera: adefovir
Herceptín: trastuzumab
Hertén: enalapril
Hes grifols: hidroxietilalmidón
Hesteril: hidroxietilalmidón
Hibimax: clorhexidina
Hibiscrub: clorhexidina
Hibitane: clorhexidina
Hibor: bemiparina
Hidroaltesona: hidrocortisona
Hidrocortisona: hidrocortisona
Hidroferol: calcifediol
Hidroquilaude: hidroquinona
Hidroquinona: hidroquinona
Hidrosaluretil: hidroclorotiazida
Higrotona: clortalidona
Hiperlex: fosinopril
Hipertene: imidapril
Hipoartel: enalapril
Hirudoid: heparinoide
Histafilín: teofilina
Histaverín: codeína
Histop: simvastatina
HMG Lepori: hormona foliculoestimulante y luteinizante
Hodernal: parafina
Hongoseril: itraconazol
Hosboral: amoxicilina
Huberplex: clordiazepóxido
Humalog mix: insulina lispro protamina
Humalog: insulina lispro
Humatín: paromomicina
Humatrope: somatotropina
Humira: adalimumab
Humulina: insulina
Humulina: insulina isofánica
Hurricaine: benzocaína
Hyalart: hialurónico ácido
Hyalgán: hialurónico ácido
Hycamtin: topotecán
Hydergina: dihidroergotoxina
Hydraprés: hidralazina
Hydrea: hidroxicarbamida
Hypnomidate: etomidato

I

Ibubex gel: ibuprofeno dermo
Ibubex: ibuprofeno
Ibufarmalid: ibuprofeno
Ibufén tópico: ibuprofeno dermo
Ibufén: ibuprofeno
Ibumac: ibuprofeno
Ibuprofeno tópico: ibuprofeno dermo
Ibuprofeno: ibuprofeno
Ibuprox tópico: ibuprofeno dermo
Ibuprox: ibuprofeno
Idalprem: lorazepam
Idaptán: trimetazidina
Idasal: xilometazolina
Iecatec: enalapril
Iibercal: calcio pidolato
Ilomedin: iloprost
Imigrán: sumatriptán
Immucyst BCG: *Mycobacterium bovis*
Immunine stim plus: factor IX
Imodium: loperamida
Implanón: etonogestrel
Improntal: piroxicam
Imukín: interferón gamma-1b
Imurel: azatioprina
Inacid: indometacina
Inalacor: fluticasona
Inaspir: salmeterol
Increlex: mecasermina
Indapamida: indapamida
Indolgina: indometacina
Indonilo: indometacina
Indurgán: omeprazol
Ingastri: famotidina
Inhibace: cilazapril
Inibsacaín: bupivacaína
Inistón antitusivo: dextrometorfano
Inistón mucolítico: carbocisteína
Innohep: tinzaparina
Inocar: cilazapril
Inomax: óxido nítrico
Inspra: eplerenona
Instana: cefpodoxima-proxetilo
Insulatard: insulina isofánica
Insup: enalapril
Integrilín: eptifabitida
Intestifalk: budesonida
Intrazolina: cefazolina
Intrón A: interferón alfa-2b
Invanz: ertapenem
Invirase: saquinavir
Inyesprín oral: ácido acetilsalicílico
Inyesprín: ácido acetilsalicílico
Iodina: povidona yodada
Iopimax: apraclonidina
Ipirasa: omeprazol
Irenor: reboxetina
Iricil: lisinopril
Irinotecán: irinotecán
Iscover: clopidogrel
Isdibén: isotretinoína
Isdinium: hidrocortisona
Iso lácer: dinitrato de isosorbida
Iso Lácer: isosorbida dinitrato
Isoacné: isotretinoína
Isodiur: torasemida
Isoflurano: isoflurano
Isogaíne: mepivacaína
Isopto carpina: pilocarpina
Isopto flacón: fluorometolona
Isotretinoína: isotretinoína
Isotrex: isotretinoína
Isovorín: levofolinato cálcico
Itraconazol: itraconazol
Ivofol: propofol
Ixia: olmesartán

J

Jabón de brea: brea vegetal
Jabón de glicerina: glicerol dermo
Januvia: sitagliptina
Josamina: josamicina
Josaxín: josamicina
Junifén: ibuprofeno
Justelax: senósidos

K

Kaergona: menadiona
Kaletra: lopinavir (+ ripanovir)

Kalpress: valsartán
Kanacolirio: kanamicina
Kantrex: kanamicina
Karvea: irbesartán
Katrum: capsaicina
Kefamín: ceftazidima
Kefloridina: cefalexina
Kemadrén: prociclidina
Kempi: espectinomicina
Kenalog: triamcinolona
Kenesil: nimodipino
Keppra: levetiracetam
Ketec: telitromicina
Ketesse: dexketoprofeno
Ketoconazol: ketoconazol
Ketoisdín: ketoconazol
Ketolar: ketamina
Ketoprofeno: ketoprofeno
Ketosolán: ketoprofeno
Kilor: ferrimanitol
Kineret: anakinra
Klacid: claritromicina
Kofrón: claritromicina
Kogenate: octogog alfa
Kolsopén: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Konakión: fitomenadiona
Kurgán: cefazolina
Kybernin P: antitrombina III
Kytril: granisetrón

L

Labileno: lamotrigina
Labopal: benazepril
Lacero: diltiazem
Lacimén: lacidipino
Lacipil: lacidipino
Lacovín: minoxidilo dermo
Lacryvisc: carbomero
Lactisona: hidrocortisona
Lactoferrina: hierro (III) proteinsuccinilato
Lactulosa: lactulosa
Lafetamol: paracetamol
Lagarmicín: eritromicina
Lamictal: lamotrigina
Lamisil: terbinafina
Lamotrigina: lamotrigina
Lamprén: clofazimina
Lanacane: benzocaína
Lanacordín: digoxina
Lanirapid: metildigoxina
Lansoprazol: lansoprazol
Lantanón: mianserina
Lantus: insulina glargina
Lanzol: lansoprazol
Largactil: clorpromazina
Lasaín: metamizol
Latixane: terbinafina
Lavisa: fluconazol
Laxante bescansa: sen
Laxante olan: sen
Laxante salud: sen
Laxisoft: ispágula
Laxvital: docusato sódico
Lebopride: sulpirida
Lecibral: nicardipino
Lecimar: fluoxetina
Lederfolín: folinato cálcico
Lederpax: eritromicina dermo
Ledopsán: carbidopa (+ metildopa)
Legalón: silimarina
Leiracid: ranitidina
Lentoquine: hidroquinidina
Leponex: clozapina
Lercadip: lercanidipino
Lergocil: azatadina
Lerzam: lercanidipino
Lescol: fluvastatina
Leukerán: clorambucilo
Leustatín: cladribina
Levelina: bifonazol
Levemir flexpén: insulina detemir
Levitra: vardenafilo
Levodopa carbidopa: carbidopa (+ metildopa)
Levofloxacino: levofloxacino
Levogastrol: levosulpirida
Levothroid: levotiroxina
Levotuss: levodropropizina
Lexatín: bromazepam
Lexincef: cefalexina
Libradin: barnidipino
Licoforte: hidroquinona
Licostrata: hidroquinona
Lidaltrín: quinapril
Lidocaína: lidocaína
Lifril: pirlindol
Likenil: lisinopril
Limavet: triflusal
Limifén: alfentanilo
Limován: zopiclona
Lincil: nicardipino
Lincocín: lincomicina
Linotén: pamidrónico ácido
Lioresal intratecal: baclofeno
Lioresal: baclofeno
Liparisón: fenofibrato
Lipemol: pravastatina
Liplat: pravastatina
Lipocidén: simvastatina
Liposcler: lovastatina
Liposit: fluvastatina
Lisinopril: lisinopril
Listrán: nabumetona
Livocab: levocabastina
Lixacol: mesalazina
Lobivón: nebivolol
Locetar: amorolfina
Locomucil: acetilcisteína
Loderm: eritromicina dermo
Loette: etinilestradiol (+ gestágeno)
Loftón: buflomedilo
Loitin: fluconazol
Lombriareu: pirantel
Lomexin: fenticonazol
Lomir: isradipino
Lomper: mebendazol
Lonitén: minoxidilo
Lonserén: pipotiazina
Loperamida: loperamida
Loperán: loperamida
Loperkey: loperamida
Lopid: gemfibrocilo
Lopresor: metoprolol
Loramet: lormetazepam
Loratadina: loratadina
Lorazepam: lorazepam
Lormetazepam: lormetazepam
Losartán: losartán
Losec: omeprazol
Losferrón: hierro(II) gluconato
Lovastatina: lovastatina
Loxifán: letrozol
Lubricante urol: tetracaína
Lubrilax: picosulfato sódico
Lucenfal: nicardipino
Lucentis: ranibizumab
Lumigán: bimatoprost
Luminal: fenobarbital
Luminaletas: fenobarbital
Lundirán: naproxeno
Luramón: fluoxetina
Luveris: lutropina alfa
Luzone: sulodexida
Lymetel: fluvastatina
Lyrica: pregabalina
Lysodrén: mitotano

M

Mabcampath: alemtuzumab
Mabosil: magnesio trisilicato
Mabthera: rituximab
Macrodex: dextrano 70

Macrosil: roxitromicina
Macugén: pegaptanib
Madopar: benserazida: (+ metildopa)
Madopar: levodopa (+ benserazida)
Mag 2: magnesio pidolato
Magión: magaldrato
Magnurol: terazosina
Majeptil: tioperazina
Manerix: moclobemida
Manidón: verapamilo
Manitol: manitol
Maprotilina: ludiomil
Marcén: ketazolam
Masdil: diltiazem
Mastical: calcio carbonato
Maxalt: rizatriptán
Maxicilina iny: ampicilina-benzatina
Maxidex: dexametasona
Maxilase: amilasa
Maycor: dinitrato de isosorbida
Mayesta: isotretinoína
Maygace altas dosis: megestrol
Maygace: megestrol
Maynar tópico: aciclovir (dermo)
Mayul: terazosina
Mededoxi: doxiciclina
Megamilbedoce: hidroxocobalamina
Megefrén: megestrol
Meiac: cefditoreno
Melabón infantil: paracetamol
Melanasa: hidroquinona
Melfalán: melfalán
Meliane: etinilestradiol (+ gestágeno)
Meliane: gestodeno (+ etinilestradiol)
Melodene 15: gestodeno (+ etinilestradiol)
Melodene: etinilestradiol (+ gestágeno)
Meloxicam: meloxicam
Menaderm simple: beclometasona
Menalmina: clorhexidina
Mepivacaína: mepivacaína
Merbromina: merbromina
Mercaptopurina: mercaptopurina
Mercromina: merbromina
Mercurín: merbromina
Mercurobromo: merbromina
Mercurocromo: merbromina
Mercutina: merbromina
Meriestra: estradiol
Meronem: meropenem
Mestinón: piridostigmina
Metalyse: tenecteplasa
Metamizol: metamizol
Metamucil: ispágula
Metasedín: metadona
Metformina: metformina
Methergín: metilergometrina
Metilprednisolona: metilprednisolona
Metoject: metotrexato
Metotrexato: metotrexato
Metronidazol: metronidazol
Mevacor: lovastatina
Mevasterol: lovastatina
Miacalcic: calcitonina
Micanol: ditranol
Micardis: telmisartán
Micetal: flutrimazol
Micoespec tópico: econazol
Micosona: naftifina
Micóticum: ketoconazol
Microdiol: desogestrel (+ etinilestradiol)
Microdiol: etinilestradiol (+ gestágeno)
Microgynon: etinilestradiol (+ gestágeno)
Microgynón: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Midazolam: midazolam
Midecamicina: midecamicina
Mifegyne: mifepristona
Miflonide: budesonida
Mikelán oft: carteolol
Milavir tópico: aciclovir (dermo)
Miltex: miltefosina
Milzone: valproico ácido
Mimpara: cinacalcet
Minesse: etinilestradiol (+ gestágeno)
Minesse: gestodeno (+ etinilestradiol)
Mini óvulo lanzas: benzalconio
Miniprés: prazosina
Minitran: nitroglicerina
Minocín: minociclina
Minodiab: glipizida
Minotón: magaldrato
Minoxidil: minoxidilo dermo
Minulet: etinilestradiol (+ gestágeno)
Minulet: gestodeno (+ etinilestradiol)
Minurín: desmopresina
Mio relax: carisoprodol
Miocrín: aurotiomalato sódico
Mioflex: suxametonio
Miol: omeprazol
Miraclar: nafazolina
Mirapexín: pramipexol
Mirazul: fenilefrina oftal
Mircol: mequitazina
Mirena: levonorgestrel
Mirtazapina: mirtazapina
Mitén: valsartán
Mitomycin C: mitomicina
Mitoxantrona: mitoxantrona
Mivacrón: mivacurio
Mixtard: insulina isofánica
Mizolén: mizolastina
Moclobemida: moclobemida
Modane: senósidos
Modecate: flufenazina
Modiodal: modafilino
Modus: nimodipino
Molsidaín: molsidomina
Momen: naproxeno
Momentol: cotrimoxazol
Momicine: midecamicina
Monocid: cefonicida
Monolitum: lansoprazol
Mononine: factor IX
Mononitrato isosorbida: isosorbida mononitrato
Monurol: fosfomicina
Morfina: morfina
Mosegor: pizotifeno
Motens: lacidipino
Motilium: domperidona
Motiván: paroxetina
Motosol: ambroxol
Movalis: meloxicam
Moxon: moxonidina
MST continus: morfina
Mucibrón: ambroxol
Muciplasma: metilcelulosa
Mucoaliv: acetilcisteína
Mucofluid: mesna
Mucolibrex: acetilcisteína
Mucosán: ambroxol
Mucovital: carbocisteína
Muntel: levocetirizina
Murote: diflorasona
Mustoforán: fotemustina
Myambutol: etambutol
Mycospor: bifonazol
Mycostatín: nistatina
Myfortic: micofenolato sódico
Myolastán: tetrazepam
Myoxam: midecamicina
Mysoline: primidona

N

Nadixa: nadifloxacino
Nadona: hidroquinona
Nalión: norfloxacino
Naloxona: naloxona
Naloxone: naloxona
Nani pre dental: benzocaína
Naprilene: enalapril
Naprosyn: naproxeno

Naproxeno: naproxeno
Naramig: naratriptán
Narfén: ibuprofeno
Naropín: ropivacaína
Nasacort: triamcinolona
Nasolina: oximetazolina
Nasonex: mometasona
Natecal: calcio carbonato
Natulán: procarbazina
Navelbine: vinorelbina
Navicalm: meclicina
Navixén: eprosartán
Navobán: tropisetrón
Naxpa: ambroxol
Neatenol: atenolol
Neblik: formoterol
Nebulasma: cromoglícico (cromoglicato)
Nebulcrom: cromoglícico (cromoglicato)
Nebulicina: oximetazolina
Necopén: cefixima
Nelorfín: pentoxifilina
Nemactil: periciazina
Neo decabutín: indometacina
Neo durasina: pseudoefedrina
Neo melubrina: metamizol
Neo tomizol: carbimazol
Neobrufén: ibuprofeno
Neogynona: etinilestradiol (+ gestágeno)
Neogynona: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Neomicina: neomicina
Neoplatín: cisplatino
Neorecormon: epoetina beta
Neosidantoína: fenitoína
Neostigmina: neostigmina
Neotensín: enalapril
Neotigasón: acitretina
Nerdipina: nicardipino
Nergadán: lovastatina
Nervinex: brivudina
Neupogén: filgrastim
Neurobloc: toxina botulínica (tipo b)
Neurontín: gabapentina
Neutro: rotigotina
Nexavar: sorafenib
Nexium: esomeprazol
Nicardipino: nicardipino
Nicomax: nicotina
Nicorette: nicotina
Nicotinell: nicotina
Nifedipino: nifedipino
Niflactol: ácido niflúmico
Nimodipino: nimodipino
Nimotop: nimodipino
Nipent: pentostatina
Niprina: nitrendipino
Niquitín: nicotina
Nitradisc: nitroglicerina
Nitrendipino: nitrendipino
Nitro dur: nitroglicerina
Nitroderm: nitroglicerina
Nitrofural: furacín
Nitroplast: nitroglicerina
Nitroprussiat: nitroprusiato sódico
Nivador: cefuroxima
Nixyn hermes: isonixina
Noctamid: lormetazepam
Nodepe: fluoxetina
Nodolfén: ibuprofeno
Noiafrén: clobazam
Nolotil: metamizol
Nolvadex: tamoxifeno
Nootropil: piracetam
Noradrenalina: noradrenalina
Norages: noradrenalina
Norcurón: vecuronio
Norditropín: somatotropina
Norebox: reboxetina
Noretisterona: primolut nor
Norfenazín: nortriptilina
Norflok: norfloxacino
Norfloxacino: norfloxacino
Norglicem 5: glibenclamida
Norlevo: levonorgestrel
Normosang: hemina
Noroxín: norfloxacino
Norpramín: omeprazol
Norprolac: quinagolida
Norvás: amlodipino
Norvectán: ibuprofeno
Norvir: ritonavir
Notusín: codeína
Novantrone: mitoxantrona
Novelón: rufinamida
Novo dermaquinona: mequinol
Novomix: insulina aspart protamina
Novonorm: repaglinida
Novopulm: budesonida
Novorapid: insulina aspart
Novosevén: eptacog alfa
Nuclosina: omeprazol
Nulcerín: famotidina
Numanis: testosterona
Numatol: citicolina
Nuril: pipemídico ácido
Nurofén tópico: ibuprofeno dermo
Nurofén: ibuprofeno
Nutropín: somatotropina
Nuvacthén depot: tetracosáctido
Nuvapén: ampicilina
Nuvelle: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Nyolol: timolol
Nytol: difenhidramina

O

Oberdol: ibuprofeno
Obetine: almagato
Ocacín: lomefloxacino
Octanate: factor VIII
Octaplex: protrombina
Octegra: moxifloxacino
Octostin: desmopresina
Octreótida: octreótida
Odenil: amorolfina
Odontobiotic: ácido clavulánico (+ amoxicilina)
Odrik: trandolapril
Oestraclín: estradiol
Oflovir: ofloxacino
Ofloxacino: ofloxacino
Oft Cusí atropina: atropina
Oft cusí dexametasona: dexametasona
Oft cusí eritromicina: eritromicina oftal
Oft cusí hidrocortisona: hidrocortisona
Oftalar: pranoprofeno
Oftalmolosa cusí aureomicina: clortetraciclina
Oftalmolosa Cusi cloramfenicol: cloranfenicol
Oftinal: oximetazolina
Oldán: acemetacina
Olfex: budesonida
Olmetec: olmesartán
Olmorán: zafirlukast
Omaprén: omeprazol
Omeprazol: omeprazol
Omifín: clomifeno
Omnalio: clordiazepóxido
Omnic: tamsulosina
Omnitrope: somatotropina
Omozín: metilfenidato
Ompranyt: omeprazol
Oncocine: *Mycobacterium bovis*
Oncosal: flutamida
Ondansetrón: ondansetrón
Onicozol: tioconazol
Onsenal: celecoxib
Opatanol: olopatadina
Openvás: olmesartán
Opirén: lansoprazol

Oponaf: lactitiol
Optajun: ibuprofeno
Optalidón: propifenazona (con cafeína)
Optovite B12: cianocobalamina
Optruma: raloxifeno
Orabase: triamcinolona
Oraldine: hexetidina
Oralsone: hidrocortisona
Oralspray: hexetidina
Oramorph: morfina
Orap: pimozida
Orbenín: cloxacilina
Orencia: abatacept
Orfidal: lorazepam
Orgalutrán: ganirelix
Orgametril: linestrenol
Orgocall: ácido salicílico
Orimetén: aminoglutetimida
Orlaam: levacetilmetadol
Oromic: itraconazol
Orto dermo P: povidona yodada
Orudis: ketoprofeno
Oseototal: calcitonina
Osmofundina: manitol
Ospor: calcitonina
Ossopan: hidroxiapatita
Osteobión: calcitonina
Osteopor: hidroxiapatita
Ostetan: calcitonina
Osteum: etidrónico ácido
Ostram: calcio fosfato
Otreón: cefpodoxima-proxetilo
Otrivín: xilometazolina
Ovestinón: estriol
Ovidrelle: coriogonadotropina alfa
Ovoplex 30 150: etinilestradiol (+ gestágeno)
Ovoplex 30: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Ovoplex: etinilestradiol (+ gestágeno)
Ovoplex: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Oxaliplatino: oxaliplatino
Oxaquín: gabapentina
Oxatokey: oxatomida
Oxiderma: benzoilo
Oxis turbohaler: formoterol
Oxsoralén: metoxaleno
Oxycontín: oxicodona
Oxynorm: oxicodona

P

Paclitaxel: paclitaxel
Paidofebril: ibuprofeno
Paidolax: glicerol
Palacimol: carvedilol
Pamidronato: pamidrónico ácido
Pamifos: pamidrónico ácido
Pamoxán: pirvinio
Panadol: paracetamol
Panfungol: ketoconazol
Panoxyl: benzoilo
Pantecta: pantoprazol
Pantodrín: eritromicina dermo
Pantok: simvastatina
Pantomicina: eritromicina
Pantoprazol: pantoprazol
Paracetamol: paracetamol
Paracodina: dihidrocodeína
Parafludeten: paracetamol
Paraplatín: carboplatino
Paraprés: candesartán
Pariet: rabeprazol
Parizac: omeprazol
Parlatos: dextrometorfano
Parlodel: bromocriptina
Parnate: tranilcipromina
Parocín: meloxicam
Parotonina: paroxetina
Paroxetina: paroxetina
Pasedón: miconazol
Pausedal: levosulpirida
Paxene: paclitaxel
Paxtibi: nortriptilina
Pculotect: polividona
Pectodrill: carbocisteína
Pectox: carbocisteína
Pegasys: peginterferón alfa-2a-40kd
Pegintrón: peginterferón alfa-2b
Peitel: prednicarbato
Peledox: doxiciclina
Penibiot lidocaína: bencilpenicilina
Penibiot: bencilpenicilina
Penilevel oral: fenoximetilpenicilina
Penilevel: bencilpenicilina
Pentacarinat: pentamidina
Pentamidina: pentamidina
Pentasa: mesalazina
Pentazocina: pentazocina
Pentothal: tiopental sódico
Pentoxifilina: pentoxifilina
Pepcid: famotidina
Pepsamar: algedrato
Pépticum: omeprazol
Perbilén: piretanida
Perduretas codeína: codeína
Perfalgán: paracetamol
Perfudal: felodipino
Pergolida: pergolida
Pergonal 500: hormona foliculoestimulante y luteinizante
Periactín: ciproheptadina
Perindopril: perindopril
Perlic: frovatriptan
Permetrina: permetrina
Peroxacné: benzoilo
Peroxibén: benzoilo
Persantín: dipiridamol
Pertensal: nifedipino
Pertil: isosorbida mononitrato
Pevaryl: econazol
Pharkén: pergolida
Pigmentasa: hidroquinona
Pilder: gemfibrocilo
Piprol: ciprofloxacino
Pirazinamida: pirazinamida
Pirexin: ibuprofeno
Piroxgel champú: brea de hulla
Piroxicam: piroxicam
Placinoral: lorazepam
Placis: cisplatino
Plantabén: ispágula
Plantago ovata: ispágula
Plasimine: mupirocina
Platinwas: carboplatino
Plavix: clopidogrel
Plendil: felodipino
Plenolyt: ciprofloxacino
Plenur: litio carbonato
Pletal: cilostazol
Plumarol: miglitol
Plurimén: selegilina
Podertonic: ferrocolinato
Polaramine: dexclorfeniramina
Polibutín: trimebutina
Polividona yodada: povidona yodada
Postinor: levonorgestrel
Pralifán: mitoxantrona
Pramox: pramocaína
Prandín: repaglinida
Prareduct: pravastatina
Pravastatina: pravastatina
Praxilene: naftidrofurilo
Pre par: ritodrina
Prednisona: prednisona
Prelidita: citicolina
Preotact: hormona paratiroidea
Prepidil: dinoprostona
Prescaína: oxibuprocaína
Presdetén: amlodipino
Presinex: desmopresina
Pressitán: enalapril
Prevencor: atorvastatina
Prezista: darunavir

Prialt: ziconotida
Primobolán depot: metenolona
Primover: cromoglícico (cromoglicato)
Primperán: metoclopramida
Prinivil: lisinopril
Prisdal: citalopram
Pritadol: pravastatina
Pritor: telmisartán
Pro ulco: lansoprazol
Probic: bicalutamida
Procaína: procaína
Procoralán: nabradina
Procorolán: ivabradina
Procrín: leuprorelina
Proctosteroid: triamcinolona
Prodamox: proglumetazina
Prodelion: quinagolida
Proderma: doxiciclina
Profer: ferrimanitol
Proflox: moxifloxacino
Progandol: doxazosina
Progeffik: progesterona
Progevera 250: medroxiprogesterona
Progevera: medroxiprogesterona
Prograf: tacrolimus
Progylután: norgestrel (+ estradiol)
Progynova parches: estradiol
Progynova: estradiol
Prolastina: alfa-1-antitripsina
Proleukin: aldesleukina
Proleukín: interleukina 2
Prometab: rivastigmina
Propess: dinoprostona
Propofol: propofol
Proscar: finasterida
Prostacur: flutamida
Prostaglandina E_2: dinoprostona
Prostigmine: neostigmina
Protamina: protamina
Protector: loperamida
Protelos: estroncio ranelato
Prothiaden: dosulepina
Prothromplex: protrombina
Protoner: lansoprazol
Provirón: mesterolona
Prozac: fluoxetina
Prysma: omeprazol
Psicocén: sulpirida
Psoriasdín: brea de hulla
Pulmeno: teofilina
Pulmicort: budesonida
Pulmictán: budesonida
Pulmozyme: dornasa alfa
Puntual: senósidos
Puntualex: senósidos
Puregón: folitropina beta
Pursenid: senósidos

Q

Quantor: ranitidina
Quenobilán: ácido quenodesoxicólico
Quenocol: ácido quenodesoxicólico
Quetiapina: quetiapina
Quiedorm: quazepam
Quimpe antibiótico: tetraciclina
Quinapril: quinapril
Quipro: ciprofloxacino
Quiralam: dexketoprofeno
Quomem: bupropión

R

Ramipril: ramipril
Ran H2: ranitidina
Ranidín: ranitidina
Ranitidina: ranitidina
Ranuber: ranitidina
Rapamune: sirolimus
Rapilysin: reteplasa
Raptiva: efalizumab
Ratioalerg: cetirizina
Ratiodol gel: ibuprofeno dermo
Ratiodol: ibuprofeno
Reactine: cetirizina
Reandrón: testosterona
Rebatio: sildenafilo
Rebetol: ribavirina
Rebif: interferón beta-1a
Reca: enalapril
Recofol: propofol
Recombinate: octogog alfa
Recto menaderm: beclometasona
Redoxón: ácido ascórbico
Reductil: sibutramina
Refacto: moroctocog alfa
Refludín: lepirudina
Regaine: minoxidilo dermo
Regaxidil: minoxidilo dermo
Regulatén: eprosartán
Relapaz: citalopram
Relenza: zanamivir
Relesta: epinastina
Relif: nabumetona
Relpax: eletriptan
Remicade: infliximab
Remidol: ibuprofeno
Reminyl: galantamina
Remisán: amoxicilina
Remontal: nimodipino
Renagel: sevelamer
Reneurón: fluoxetina
Renitec: enalapril
Renocil: cromoglícico (cromoglicato)
Renormax: espirapril
Renpress: espirapril
Reopro: abciximab
Replagal: agalsidasa alfa
Requip: ropinirol
Resincalcio: poliestirensulfonato cálcico
Resincolestiramina: colestiramina
Resinsodio: poliestirensulfonato sódico
Resochín: cloroquina
Resolvebhom: paracetamol
Respibien: oximetazolina
Respir: oximetazolina
Respiroma: salbutamol
Retarpén: ampicilina-benzatina
Reténs: doxiciclina
Reticulogén fortificado: cianocobalamina
Retimax: pentoxifilina
Retinova: tretinoína
Retirides: tretinoína
Retrovir: zidovudina
Reutenox: tenoxicam
Revasc: desirudina
Revia: naltrexona
Revlimid: lenalidomida
Rexer: mirtazapina
Rexgenta: gentamicina
Rexilen: doxiciclina
Reyataz: atazanavir
Rheomacrodex: dextrano 40
Rhinospray: tramazolina
Rhonal: ácido acetilsalicílico
Ribujet: budesonida
Ridaura: auranofina
Rifaldín: rifampicina
Rigorán: ciprofloxacino
Rilutek: riluzol
Rimactán: rifampicina
Rinelón nasal: mometasona
Rinialer: rupatamida
Rinoblanco: xilometazolina
Rinofrenal: cromoglícico (cromoglicato)
Risfarmal: risperidona
Risperdal: risperidona
Risperidona: risperidona
Rivotril: clonazepam
Rizán: pimecrolimus

Roacután: isotretinoína
Robaxín: metocarbamol
Rocaltrol: calcitriol
Rocefalín: ceftriaxona
Roferón: interferón alfa-2a
Rohipnol: flunitrazepam
Romilar: dextrometorfano
Roname: glimepirida
Ropigén: ropinirol
Rosalgín: bencidamina
Rovamycine: espiramicina
Roxitromicina: roxitromicina
Royén: calcio acetato
Rozex: metronidazol
Rstilsona: prednisolona
Rubacina: famotidina
Rubifén: metilfenidato
Rubiulcer: ranitidina
Rulide: roxitromicina
Rupafín: rupatamida
Rytmonorm: propafenona

S

Sabrilex: vigabatrina
Saetil: ibuprofeno
Saizén: somatotropina
Salagén: pilocarpina
Salazopyrina: sulfasalazina
Salbutamol: salbutamol
Salían: sertaconazol
Salidur: triamtereno
Salofalix: mesalazina
Salongo: oxiconazol
Salvacolina: loperamida
Salvapén: amoxicilina
Sanamidol: omeprazol
Sandimmún: ciclosporina
Sandomigrán: pizotifeno
Sandostatín: octreótida
Sanodín: carbenoxolona
Sanoyodo: povidona yodada
Sarcop: permetrina
Saronil: tropisetrón
Sasulén: piroxicam
Scalpicín capilar: hidrocortisona
Scandinibsa: mepivacaína
Schericur: hidrocortisona
Secabiol: carnitina
Secalip: fenofibrato
Sedicepán: lorazepam
Sedotime: ketazolam
Seguril: furosemida
Sekisán: cloperastina
Selan: cefuroxima
Selegilina: selegilina
Senro: norfloxacino
Sepcén: ciprofloxacino
Septisán: clorhexidina
Septocipro: ciprofloxacino
Septrim: cotrimoxazol
Seractil: dexibuprofeno
Serbiprox: ciclopirox
Serc: betahistina
Serdolect: sertindol
Serevent: salmeterol
Sermión: nicergolina
Seropram: citalopram
Seroquel: quetiapina
Seroxat: paroxetina
Serranasal: oximetazolina
Serratos: dextrometorfano
Sertralina: sertralina
Sertralix: sertralina
Sevorane: sevoflurano
Sevredol: morfina
Siatén: zopiclona
Sibelium: flunarizina
Siccafluid: carbomero
Sicortén: halometasona
Silarine: silimarina
Silimag: magnesio trisilicato
Silostar: nebivolol
Silvederma: sulfadiazina plata
Simdax: levosimendan
Simulect: basiliximab
Simvastatina: simvastatina
Sinemet: carbidopa (+ metildopa)
Sinemet: levodopa (+ carbidopa)
Sinequán: doxepina
Sinergina: fenitoína
Singulair: montelukast
Sinmol: paracetamol
Sinogán: levomepromazina
Sintonal: brotizolam
Sintrón: acenocumarol
Sirdalud: tizanidina
Skelid: tiludrónico ácido
Skenan: morfina
Skilax: picosulfato sódico
Skinorén: ácido azelaico
Skinoren: azelaico ácido
Sodiopén: bencilpenicilina
Sogilén: cabergolina
Solgol: nadolol
Solian: amisulprida
Solinitrina: nitroglicerina
Soliris: eculizumab
Soltrim: cotrimoxazol
Solu moderín: metilprednisolona
Solucel: benzoilo
Solufos: fosfomicina
Solvera: ibuprofeno
Solvium: ibuprofeno dermo
Somac: citalopram
Somatostatina: somatostatina
Somatulina: lanreótida
Somavert: pegvisomant
Somazina: citicolina
Somnovit: loprazolam
Somonal: somatostatina
Sonata: zaleplón
Soñodor: difenhidramina
Sosegón: pentazocina
Sotalol: sotalol
Sotapor: sotalol
Spasmoctyl: otilonio
Spasmosarto: trospio
Spectracef: cefditoreno
Spiraxín: rifaximina
Spiriva: tiotropio
Sporanox: itraconazol
Sprycel: dasatinib
Starlix: nateglinida
Staticum: glipentida
Stesolid: diazepam
Stilnox: zolpidem
Stop espinilla normaderm: benzoilo
Strattera: atomoxetina
Streptuss: dextrometorfano
Stugerón: cinarizina
Suavuret: desogestrel (+ etinilestradiol)
Suavuret: etinilestradiol (+ gestágeno)
Sufil: mebendazol
Sugirán: alprostadilo
Sular: nisoldipino
Sulfadiazina: sulfadiazina
Sulfona: dapsona
Sulindal: sulindaco
Sulmetín papaverina: papaverina
Sulquipén: cefalexina
Sumatriptán: sumatriptán
Sumial: propranolol
Suniderma: hidrocortisona
Suplecal: gluconato cálcico
Supo glicerina: glicerol
Supo gliz: glicerol
Suprane: desflurano
Suprefact: buserelina
Surmontil: trimipramina
Surnox: ofloxacino
Survanta: surfactante pulmonar bovino
Sustiva: efavirenz
Sutent: sunitinib
Sutif: terazosina

Sutril: torasemida
Synagis: palivizumab
Synalar: fluocinolona
Synarel: nafarelina
Syntocinón: oxitocina
Syscor: nisoldipino

T

Tacrón: naproxeno
Tadegán: torasemida
Tagamet: cimetidina
Taguinol: loperamida
Tairal: famotidina
Talcid: hidrotalcita
Talgo: paracetamol
Talicix: claritromicina
Talquistina: calamina
Tam: ciprofloxacino
Tamín: famotidina
Tamoxifeno: tamoxifeno
Tamsulosina: tamsulosina
Tanidina: ranitidina
Tanser: atenolol
Tantum tópico: bencidamina
Tar isdín champú: brea de hulla
Tarceva: erlotinib
Tardyferón: hierro sulfato
Targocid: teicoplanina
Targretín: bexaroteno
Tasep: cefazolina
Tasmar: tolcapona
Taucor: lovastatina
Tautoss: levodropropizina
Tavanic: levofloxacino
Tavegil: clemastina
Taxol: paclitaxel
Taxotere: docetaxel
Tazocel: tazobactam (+ piperacilina)
Tears humectante: dextrano 70
Tecfazolina: cefazolina
Tedicumar: warfarina
Tedipulmo: terbutalina
Tefavinca: vincamina
Tegretol: carbamazepina
Telfast: fexofenadina
Telo: cefditoreno
Telzir: fosamprenavir
Temodal: temozolamida
Tencef: cefminox
Tenormín: atenolol
Tensikey: lisinopril
Tenso stop: fosinopril
Tensocardil: fosinopril
Tensogradal: nitrendipino
Tensoprel: captopril
Teofilina: teofilina
Teolixir: teofilina
Tepavil: sulpirida
Tepox cal: calcio pidolato
Teraumón: terazosina
Terazosina: terazosina
Terbasmín: terbutalina
Terbinafina: terbinafina
Termafeno: ibuprofeno
Termalgín: paracetamol
Termocatíl: paracetamol
Ternadín: terfenadina
Teromol: teofilina
Terposén: ranitidina
Terramicina oft: oxitetraciclina
Terramicina: oxitetraciclina
Tertensif: indapamida
Testex: testosterona
Testim: testosterona
Testogel: testosterona
Tetraciclina: tetraciclina
Tevetens: eprosartán
Thelin: sitaxentan
Theo dur: teofilina
Theolair: teofilina
Theoplus: teofilina
Thiomucase: tiomucasa
Thyrogen: tirotropina alfa
Tiadipona: bentazepam
Tiaprizal: tiaprida
Ticarpén: ticarcilina
Ticlodone: ticlopidina
Ticlopidina: ticlopidina
Tienam: cilastatina (+ imipenem)
Tienam: imipenem (+ cilastatina)
Tiklid: ticlopidina
Tilad: nedocromilo
Tilker: diltiazem
Timabak: timolol
Timoftol: timolol
Timogel: timolol
Timolol: timolol
Tiobarbital: tiopental sódico
Tioconazol: tioconazol
Tiofulvín: tioconazol
Tioguanina: tioguanina
Tioner: tramadol
Tiorfán: racedacotrilo
Tipodex: famotidina
Tirodril: tiamazol
Tissucol immuno: fibrina
Tobi: tobramicina
Tobra gobens: tobramicina
Tobramicina: tobramicina
Tofranil: imipramina
Tomudex: raltitrexed
Tonocaltín: calcitonina
Tonum: ketorolaco
Topamax: topiramato
Topasel: algestona (+ estradiol)
Topionic: povidona yodada
Topiramato: topiramato
Topispray: benzocaína
Toradol: ketorolaco
Torasemida: torasemida
Toraseptol: azitromicina
Torecán: tietilperazina
Toriol: ranitidina
Torlasporín: cefalexina
Toseína: codeína
Tosidrín: dihidrocodeína
Tosifar: fominobeno
Tracleer: bosentán
Tracrium: atracurio
Tractocile: atosiban
Tradonal: tramadol
Tralgiol: tramadol
Tramadol: tramadol
Trandate: labetalol
Trangorex: amiodarona
Trankimatín: alprazolam
Transtec: buprenorfina
Tranxilium: clorazepato dipotásico
Trasicor: oxprenolol
Trasylol: aprotinina
Travatán: travoprost
Travel well: dimenhidrinato
Tremix: miconazol
TRH prem: protirrelina
Triagynón: etinilestradiol (+ gestágeno)
Triagynon: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Trialmín: gemfibrocilo
Trialona: fluticasona
Triciclor: etinilestradiol (+ gestágeno)
Triciclor: levonorgestrel (+ etinilestradiol)
Tricolam: tinidazol
Tricowas B: metronidazol
Triflusal: triflusal
Trigón depot: triamcinolona
Trigynovín: etinilestradiol (+ gestágeno)
Trigynovín: gestodeno (+ etinilestradiol)
Trileptal: oxcarbazepina
Trimetazidina: trimetazidina
Triminulet: etinilestradiol (+ gestágeno)

Triminulet: gestodeno (+ etinilestradiol)
Trinipatch: nitroglicerina
Trinordiol: delapril
Triombrín: pirantel
Triparsean: piketoprofeno
Trofosfamida: genoxal
Trofosfamida: genoxal
Tromalyt: ácido acetilsalicílico
Tromantadina: viru serol
Tronoxal: ifosfamida
Trosderm: tioconazol
Trosid: tioconazol
Trumsal: diltiazem
Trusopt: dorzolamida
Trypsone: alfa-1-antitripsina
Tryptizol: amitriptilina
Tuscalmán: noscapina
Tusorama: dextrometorfano
Tussidrill: dextrometorfano
Tylenol: paracetamol
Tysabri: natalizumab

U

Ulceral: omeprazol
Ulcesep: omeprazol
Ulcometión: omeprazol
Ulcotenal: pantoprazol
Ulgarine: famotidina
Ultiva: remifentanilo
Ultra adsorb: carbón adsorbente
Ultralán M: fluocortolona
Ultramicina: ciprofloxacino
Unasyn: sulbactam (+ ampicilina)
Underacid: ranitidina
Ungüento Morrith: ácido salicílico
Uni masdil: diltiazem
Unibenestán: alfuzosina
Unidiamicrón: gliclazida
Unidie: cefonicida
Uniket: isosorbida mononitrato
Uprima: apomorfina
UPSA C: ácido ascórbico
Uraplex: trospio
Urbal: sucralfato
Urbasón: metilprednisolona
Urinorm: benzbromarona
Urisán: pipemídico ácido
Uroctal: norfloxacino
Urolosín: tamsulosina
Uromitexán: mesna (antídoto)
Uronid: flavoxato
Uropipedil: pipemídico ácido
Urotrol: tolterodina
Ursobilane: ácido ursodesoxicólico
Ursochol: ácido ursodesoxicólico
Utabón: oximetazolina
Utefos: tegafur
Uticox: meloxicam
Utrogestán: progesterona

V

Vaditón: fluvastatina
Vagifem: estradiol
Vagostal: famotidina
Valcyte: valganciclovir
Valherpes: valaciclovir
Valium: diazepam
Vals: valsartán
Valtrex: valaciclovir
Vancomicina: vancomicina
Vandral: venlafaxina
Variargil: alimemazina
Varsón: nicergolina
Vasonase: nicardipino
Vasopresina: lipresina
Vaspit: fluocortina
Vastat: mirtazapina
Vastensium: nitrendipino
Vectarion: almitrina
Vectavir: penciclovir
Velcade: bortezomib
Velodán: loratadina
Venlafaxina: venlafaxina
Venolep: hidrosmina
Venosmil: hidrosmina
Ventavis: iloprost
Ventilastín: salbutamol
Ventolase: clenbuterol
Ventolín: salbutamol
Vepesid: etopósido
Vermi quimpe: piperazina
Vernies: nitroglicerina
Verolax sol: glicerol
Verrupatch: ácido salicílico
Vesanoid: tretinoína
Vestirán: sertralina
Vexol: rimexolona
Vfend: voriconazol
Viagra: sildenafilo
Vibracina: doxiciclina
Vibravenosa: doxiciclina
Videx: didanosina
Vinblastina: vinblastina
Vincacén: vincamina
Vincaminol: vincamina
Vincristina: vincristina
Vincrisul: vincristina
Vinzam: azitromicina
Viracept: nelfinavir
Viramune: nevirapina
Viread: tenofovir
Virexén: idoxuridina
Virgán: ganciclovir
Virherpes tópico: aciclovir (dermo)
Virherpes: aciclovir
Virlix: cetirizina
Virmen tópico: aciclovir (dermo)
Virumen: aciclovir (dermo)
Virval: valaciclovir
Visadrón: fenilefrina oftal
Viscotears: carbomero
Viscoteína: carbocisteína
Vispring: terizolina
Vistabel: toxina botulínica (tipo a)
Vistafrín: fenilefrina oftal
Vistide: cidofovir
Visudyne: verteporfina
Vitamina D3 Berenguer: colecalciferol
Vitanol: tretinoína
Vitaxicam: piroxicam
Viternu: ciproheptadina
Vitrosups: glicerol
Voltarén: diclofenaco
Voxfor: dextrometorfano
Vumón: tenipósido

W

Wartec: podofilotoxina
Wellvone: atovacuona
Winstrol: estanozolol

X

X prep: senósidos
Xagrid: anagrelida
Xalatan: latanoprost
Xasmun: norfloxacino
Xazal: levocetirizina
Xeloda: capecitabina
Xenical: orlistat
Xeristar: duloxetina
Xetín: paroxetina
Xigris: drotrecogina alfa
Xilonibsa: lidocaína
Xipamida: diurex
Xolair: omalizumab
Xumadol: paracetamol

Xylocaína: lidocaína
Xylonor: lidocaína

Y

Yacesal: tamoxifeno
Yacutín: lindano
Yarmed: brea de hulla
Yasmín: etinilestradiol (+ gestágeno)
Yasminelle: etinilestradiol (+ gestágeno)
Yatrox: ondansetrón
Yodafar: yoduro potásico
Yondelis: trabectedina
Yurelax: ciclobenzaprina

Z

Zaditén: ketotifeno
Zamene: deflazacort
Zanidip: lercanidipino
Zantac: ranitidina
Zarator: atorvastatina
Zarcos: roxatidina
Zavedos: idarubicina
Zaxine: rifaximina
Zayasel: terazosina
Zeffix: lamivudina
Zeldox: ziprasidona
Zeliderm: ácido azelaico
Zeliderm: azelaico ácido
Zemplar: paricalcitol
Zenapax: daclizumab
Zentavión: azitromicina
Zerit: estavudina
Zestril: lisinopril
Zevalín: ibritumomab tiuxetan
Ziagén: abacavir
Zidoval: metronidazol
Zidovudina: zidovudina
Zimadoce: cobamamida
Zimor: omeprazol
Zincatión: piritionato de zinc
Zinnat: cefuroxima
Zitromax: azitromicina
Zocor: simvastatina
Zofrán: ondansetrón
Zoladex: goserelina
Zolico: fólico, ácido
Zolistan: mizolastina
Zolpidem: zolpidem
Zomactón: somatotropina
Zometa: zoledrónico ácido
Zomig: zolmitriptán
Zonegrán: zonisamida
Zopicalma: zopiclona
Zorac: tazaroteno
Zovirax labial: aciclovir (dermo)
Zovirax: aciclovir
Zulex: acamprosato
Zyloric: alopurinol
Zyntabac: bupropión
Zyprexa: olanzapina
Zyrtec: cetirizina
Zytrán: tramadol
Zyvoxid: linezolid

http://booksmedicos.org